

The Interaction Between Some Nutrients and CCND2, ZNT8, and MC4R Polymorphisms in Relation to Metabolic Syndrome and Its Components

Glareh Koochakpour¹,
Parvin Mirmiran²,
Maryam S. Daneshpour³,
Firoozeh Hosseini-Esfahani⁴,
Fereidoun Azizi⁵

¹ Assistant Professor, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran

² Professor, Nutrition and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Cellular Molecular and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ PhD Student in Bimedicine, Nutrition and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Professor, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 17, 2017 ; Accepted January 28, 2018)

Abstract

Background and purpose: This study aimed at examining the interaction between macronutrients, some micronutrients (magnesium, zinc, iron, calcium, and copper) and CCND2 rs11063069, ZNT8 rs13266634, and MC4R rs12970134 polymorphisms in relation to metabolic syndrome (MetS) and its components.

Materials and methods: In this matched nested case-control study, the data for 1634 (817 pairs) case (the new cases of metabolic syndrome) and controls (healthy individuals without metabolic syndrome) were obtained from the Tehran Lipid and Glucose Study. The participants were matched on age, sex, and follow-up years. Dietary intakes were assessed using the Food Frequency Questionnaire (FFQ). The polymorphisms were genotyped by ARMS-PCR.

Results: Saturated fatty acid and omega-3 fatty acid could modulate the association of MC4R and ZNT8 variant with MetS, respectively ($P_i < 0.05$). There was a significant interaction between MC4R rs12970134 with total fat intake and abdominal obesity ($P_i = 0.01$). Also, significant interaction was observed between rs13266634 with omega 3 fatty acid and poly-unsaturated fatty acid on the risk of dyslipidemia (high TG and low HDL-C) and high fasting blood glucose, respectively ($P_i < 0.05$). Among micronutrients examined in this study, iron and zinc modified the association of MC4R and ZNT8 variant with abdominal obesity and high fasting blood glucose, respectively ($P_i < 0.05$).

Conclusion: According to our findings, low fat diets are recommended in A allele carriers of MC4R rs12970134, while a diet rich in omega-3 and zinc is more appropriate for C allele carriers of ZNT8 rs13266634.

Keywords: metabolic syndrome, MC4R, ZNT8, CCND2, polymorphisms, nutrients

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (163): 10-23 (Persian).

* Corresponding Author: Firoozeh Hosseini-Esfahani - Nutrition and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: f.hosseini@sbmu.ac.ir)

برهم کنش برخی مواد مغذی با هریک از پلی مورفیسم های MC4R و ZNT8، CCND2 در رابطه با خطر سندرم متابولیک و هر یک از اجزاء آن

گلاره کوچک پور^۱
پروین میرمیران^۲
مریم السادات دانشپور^۳
فیروزه حسینی اصفهانی^۴
فریدون عزیزی^۵

چکیده

سابقه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی برهم کنش برخی از مواد مغذی (درشت مغذی ها و ریز مغذی ها شامل منیزیم، روی، آهن، کلسیم و مس) با پلی مورفیسم های MC4R rs1۱۰۶۳۰۶۹، CCND2 rs۱۳۲۶۶۶۳۴، ZNT8 rs۱۲۹۷۰۱۳۴ و MC4R در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن می باشد.

مواد و روش ها: در این پژوهش مورد-شاهدی لانه گزیده همسان شده، اطلاعات ۱۶۳۴ نفر، ۸۱۷ جفت مورد (موارد جدید ابتلا به سندرم متابولیک) - شاهد (افراد سالم بدون سندرم متابولیک) از میان شرکت کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند. افراد مورد و شاهد از نظر سن، جنس و سال های پیگیری همسان شدند. دریافت های تغذیه ای از طریق پرسشنامه روا و پایا بسامد خوراک به دست آمد. پلی مورفیسم ها به روش ARMS-PCR تعیین ژنوتیپ شدند.

یافته ها: اسیدهای چرب اشباع و اسیدهای چرب امگا ۳ به ترتیب می توانند ارتباط پلی مورفیسم های MC4R و ZNT8 با سندرم متابولیک را تعدیل کنند ($P_i < 0/05$). بر هم کنش معنی داری بین rs۱۲۹۷۰۱۳۴ با دریافت چربی در ارتباط با چاقی شکمی وجود داشت ($P_i = 0/01$). هم چنین تداخل معنی دار دیگری بین rs۱۳۲۶۶۶۳۴ با اسیدهای چرب امگا ۳ و اسیدهای چرب با چند باند دوگانه به ترتیب در ارتباط با تری گلیسیرید بالا و HDL-C پایین و قندخون بالا دیده شد. از میان ریز مغذی های مورد بررسی در این مطالعه، آهن و روی به ترتیب ارتباط rs۱۲۹۷۰۱۳۴ و rs۱۳۲۶۶۶۳۴ با چاقی شکمی ($P_i = 0/006$) و قند خون بالا ($P_i = 0/05$) را تعدیل کردند.

استنتاج: مصرف رژیم های کم چرب به حاملین الل A از پلی مورفیسم rs۱۲۹۷۰۱۳۴ توصیه می شود، در حالی یک رژیم غنی از روی و امگا ۳ برای حاملین الل C از پلی مورفیسم rs۱۳۲۶۶۶۳۴ مناسب تر است.

واژه های کلیدی: سندرم متابولیک، پلی مورفیسم های MC4R، ZNT8، CCND2، مواد مغذی

مقدمه

سندرم متابولیک مشتمل بر مجموعه ای از اختلالات متابولیکی هم چون چاقی شکمی، دیس لیپیدمی، اختلال در هموستاز قند خون و پرفشاری خون می باشد (۱). بنابر نظر (Adult Treatment Panel ATP III) (۲)

E-mail: f.hosseini@sbm.ac.ir

مؤلف مسئول: فیروزه حسینی اصفهانی: تهران- پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱. استادیار، دانشکده علوم پزشکی مراغه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مراغه، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری های غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. دکترای تخصصی زیست پزشکی، مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری های غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۸/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۱۱/۸

عوامل ژنتیکی و عوامل مربوط به شیوه زندگی از جمله تغذیه (ژن- تغذیه) را تایید می‌کند (۱۵). درک بالاتر از مفهوم برهم کنش ژنتیک و تغذیه بر بروز سندرم متابولیک، از بروز سندرم متابولیک در افراد مستعد ژنتیکی جلوگیری کرده و همین‌طور با طراحی برنامه‌های غذایی مناسب با ساختار ژنتیکی افراد، کارایی برنامه‌هایی رژیمی را افزایش داده و از هزینه‌های درمانی بکاهد. با توجه به آن‌که در حال حاضر مطالعه‌ای در زمینه برهم کنش پلی مورفیسم‌های ژن‌های ZNT8, MC4R و CCND2 با مواد مغذی در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن در ایران انجام نشده است، این مطالعه مورد-شاهدی لانه‌گزیده در نظر دارد که برهم کنش برخی مواد مغذی شامل کربوهیدرات، پروتئین، انواع چربی‌ها، ریزمغذی‌هایی شامل منیزیم، روی، آهن، کلسیم و مس را با هر یک از پلی مورفیسم‌های rs11063069, CCND2, rs13266634, ZNT8 و rs12970134, MC4R در رابطه با خطر سندرم متابولیک و هر یک از اجزاء آن تعیین نماید.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش مورد-شاهدی همسان شده بر روی مطالعه قند و لیپید تهران انجام شد. مطالعه قند و لیپید تهران به بررسی عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر در شهروندان بالای سه سال (۱۵۰۰۵ نفر) ساکن در منطقه ۱۳ شهر تهران پرداخته است. شرکت کنندگان به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی از سه مرکز بهداشتی انتخاب شده بودند. این افراد از زمان شروع مطالعه هر سه سال یکبار پیگیری شده‌اند.

در مطالعه اخیر ابتدا از بین افراد شرکت کننده در مرحله اول (بهمن ۷۷ تا مرداد ۸۰) یا مرحله دوم (مهر ۸۰ تا شهریور ۸۴) مطالعه قند و لیپید تهران، افراد بزرگ‌تر یا مساوی ۱۸ سال انتخاب شدند (۱۱۰۰۱ نفر از مرحله اول و ۹۸۰۷ نفر از مرحله دوم). در ادامه افرادی که در مرحله اول و یا دوم مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک

بیماری‌های قلبی عروقی اولین پیامد سندرم متابولیک بوده (۲) و در افراد مبتلا به این سندرم، خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی بیش‌تر از افراد فاقد این سندرم می‌باشد (۳). شیوع سندرم متابولیک در ایران رو به افزایش بوده و براساس نتایج مطالعه قند و لیپید تهران و بر طبق تعاریف ATP III و IDF (International Diabetes Federation) شیوع آن به ترتیب، ۳۳/۲ و ۳۲ درصد گزارش شده است (۴). به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی، متابولیک و محیطی از جمله رژیم غذایی، نقش مهمی در پیشرفت سندرم متابولیک داشته باشند. هرچند تاکنون رژیم غذایی معینی که بتواند در بروز سندرم متابولیک موثر باشد، معرفی نشده است. یکی از مواردی که در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است، نقش ترکیب مواد مغذی موجود در رژیم غذایی در بروز سندرم متابولیک است. به گونه‌ای که بسیاری از محققین تاثیر مواد مغذی مختلف را در بهبود اجزای سندرم متابولیک به تفصیل مورد بررسی قرار داده‌اند (۵-۸) که نتایج بسیار متفاوتی را به همراه داشته است. علاوه بر این، مطالعات GWAS هم نشان داده است که تنوع ژنتیکی (پلی مورفیسم) در ابتلا افراد به سندرم متابولیک یا اجزای آن موثر هستند (۹). ۳ نوع از پلی مورفیسم‌های ژن MC4R (rs17700633)، rs1778231 و rs12970134 به صورت معنی‌داری در ارتباط با چاقی و دیابت نوع ۲ بوده است (۱۱،۱۰). یک نوع پلی مورفیسم در ژن SLC30A8، rs13266634 با میزان گلوکز پلازما در حالت ناشتا مرتبط است (۱۲،۱۳). پلی مورفیسم rs11063069 واقع در بخش بالا دستی ژن CCND2 به‌طور معنی‌داری با بروز دیابت نوع دو مرتبط بود (OR=۱/۰۸) (۱۴). مشاهده قدرت کم عوامل ژنتیکی در پیش‌بینی بروز بیماری‌ها، اثربخشی رژیم غذایی مطلوب در کاهش ابتلا به سندرم متابولیک در افراد دارای استعداد ژنتیکی ابتلا به این بیماری و وجود اختلاف زیاد بین افراد در پاسخ‌دهی به تغییرات محیطی از جمله تغییرات رژیمی، وجود یک برهم کنش پیچیده بین

دارو، مصرف کننده سیگار، وضعیت تحرک بدنی و وضعیت بارداری تکمیل گردید. آنگاه توسط پزشک مستقر در واحد بررسی قند و چربی خون، فشارخون اندازه گیری و ثبت گردید. در مرحله بعد، وزن با حداقل پوشش و بدون کفش با استفاده از ترازوی دیجیتالی (model 707, range 0.1-150 kg, Seca, Hamburg, Germany) در محدوده ۱۰۰ گرم اندازه گیری و ثبت شد. قد افراد با استفاده از متر نواری (model 208) (Portable Body Meter Measuring Device; Seca) در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی قرار داشت، در محدوده ۱ سانتی متر اندازه گیری شد. دور کمر به موازات دور ناف در حالتی ارزیابی شد که فرد در انتهای بازدم طبیعی خود قرار داشت. اندازه گیری دور کمر با استفاده از یک متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون تحمیل هرگونه فشاری به بدن فرد در محدوده ۱ سانتی متر صورت گرفت؛ در حالی که فرد پوشش نازک و یا لباسی به تن داشت که تغییری در اندازه کمر ایجاد نمی کرد. دریافت‌های غذایی معمول با استفاده از پرسش‌نامه روا و پایای بسامد خوراکی نیمه کمی (Food Frequency FFQ Questionnaire)، ۱۶۸ موردی نیمه کمی ارزیابی شد (۱۷،۱۶). تکمیل تمامی پرسشنامه‌ها توسط پرسشگران مجرب تغذیه که حداقل ۵ سال سابقه در طرح (TLGS) (Tehran Lipid and Glucose Study) را دارند، انجام گردید. بسامد گزارش شده با توجه به اندازه واحد مورد نظر برای هر قلم غذایی، به دریافت روزانه برحسب گرم تبدیل شد. برای تبدیل اندازه سروینگ‌های غذاهای مصرفی به گرم از مقادیر پیمانه‌های خانگی استفاده شد. هر ماده غذایی و نوشیدنی از نظر مقدار انرژی و مواد مغذی دریافتی با استفاده از جدول ترکیب غذایی USDA (United States Department of Agriculture) تجزیه شد (۱۸). با توجه به کامل نبودن جدول ترکیبات ایرانی از نظر اقلام غذایی و ریزمغذی‌ها برای اکثر اقلام غذایی به جز اقلامی مانند کشک که در جدول ترکیبات

بودند، از مطالعه حذف شدند (۵۲۸۰ نفر). سپس از بین کلیه افرادی که در طی مراحل اول و دوم مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک نبوده اما در مراحل بعدی سوم، چهارم و پنجم مطالعه، مبتلا به سندرم متابولیک شدند (به ترتیب ۹۱۸، ۸۲۷ و ۱۰۵۰ نفر)، به طور تصادفی ۱۱۹۸ نفر به عنوان گروه مورد انتخاب شدند. هر مورد به صورت فردی با شاهد خود از نظر سن (± 5 سال)، جنس، تحت پوشش مراکز بهداشتی مشابه و طول مدت پیگیری به صورت تصادفی همسان شد. به عبارت دیگر در این مطالعه، موارد جدید مبتلا به سندرم متابولیک به عنوان گروه مورد و افراد سالم که از نظر سن و جنس و مدت پیگیری با گروه مورد همسان بودند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. پس از حذف افراد با تاریخچه بیماری قلبی عروقی، کاهش یا افزایش وزن بیش‌تر از ۵ کیلوگرم در ۶ ماه اخیر، بیماری‌های کلیوی، بارداری یا شیردهی و مصرف داروهای مربوط به بیماری‌های قلبی عروقی، آنتی‌کوآگولانت، استروئیدی یا هورمونی، عدم خلوص DNA استخراج شده در حدود $1.7 < A260/A280 < 2$ و افرادی که نسبت انرژی دریافتی گزارش شده آن‌ها به انرژی توصیه شده خارج از محدوده $\pm 3SD$ بود، در نهایت اطلاعات ۱۶۳۴ نفر (۸۱۷ جفت مورد و شاهد) برای تجزیه و تحلیل مورد بررسی قرار گرفت. این پژوهش در کمیته اخلاق و شورای پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید (کد ۸۹۰) و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از کلیه شرکت‌کنندگان اخذ گردید. تمام خانوارهای انتخاب شده جهت مصاحبه، معاینه و جهت بررسی‌های بیوشیمیایی به واحد بررسی قند و چربی‌های خون دعوت شدند. در روز مراجعه، ابتدا نمونه خون جهت انجام آزمایشات اخذ شده و سپس پرسشنامه‌ای حاوی مشخصات شناسنامه‌ای، سوابق پزشکی (چربی خون بالا، قندخون بالا، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی-عروقی، کاهش وزن شدید، سکتة مغزی، بیماری‌های بدخیم)، مصرف

موجود نبودند، جدول ترکیبات ایرانی مورد استفاده قرار گرفت (۱۹). نرم افزار طراحی شده برای آنالیز دریافت های مواد مغذی، بر پایه Excel است که در آن اقلام غذایی پرسشنامه بسامد خوراک به ریزمغذی ها تجزیه می گردند. فعالیت های بدنی روزمره با استفاده از پرسشنامه استاندارد فعالیت فیزیکی، توسط کارشناسان آموزش دیده برای هر فرد در هر مرحله از مطالعه تکمیل شد. پس از به دست آوردن ساعاتی که صرف فعالیت های فیزیکی مختلف می شود، با استفاده از جداول استاندارد منتشر شده، مقدار MET (Metabolic equivalents) برای هر فعالیت فیزیکی ثبت می گردید. پایایی بالا و روایی نسبی متوسط برای پرسشنامه ترجمه شده به فارسی MAQ (Modifiable Activity Questionnaire) در بزرگسالان تهرانی گزارش شده است (۲۰).

فاکتورهای بیوشیمیایی مانند قند خون ناشتا (FBS)، تری گلیسرید (TG) و لیوپروتئین های با وزن ملکولی بالا (HDL-C) بر روی سرم این بیماران اندازه گیری شدند. از آن جا هر کدام از این سه پلی مورفیسم، از سه وجه مختلف به بررسی سندرم متابولیک می پردازند (نقش rs13266634 بر بروز چاقی شکمی، نقش rs11063069 در تنظیم تقسیم سلولی)، در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. بررسی پلی مورفیسم rs12970134 و rs13266634 با استفاده از روش Tetra- Arms-PCR انجام شد. بررسی rs11063069 به روش Arms-PCR انجام شد و با استفاده از ۳ پرایمر (primer) طراحی شده، صورت پذیرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول قطعات به دست آمده از الکتروفورز در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول باندهای مشاهده شده به کمک الکتروفورز محصول PCR

پلی مورفیسم	پرایمرها	قطعات به دست آمده از الکتروفورز
rs12970134	Outer Forward: AGT AAG AGT GAA GAT TTG AGG GAT GGA GA,	BP14
	Outer Reverse: TCT CTT CGA GGA GTG TTT GAG TCT GA	BP72
	Inner Forward: ATA CTG ACT CTT ACC AAA CAA AGC ACG AA	BP98
	Inner Reverse: AGC ACC CTT CTG ATA AAT CTT TGT TAG C	BP98
rs13266634	Outer Forward: GAA GTT GGA GTC AGA GCA GTC GCC	BP91
	Outer Reverse: ATC TCA GTG CCT CTT CCT TCA TGG TGA,	BP34
	Outer Reverse: CTT CTT TAT CAA CAG CAG CCC GCC	P14
	Inner Reverse: TCT CCG AAC CAC TAG GCT GTA CCA	
rs11063069	Common: AAG CAC ATT GTC TAG TGA TGA AGC ATA,	
	Wild Primer: CAG ACA TCC AAC CAA CTC GTT ACC A	BP73
	Mutant Primer: CAG ACA TCC AAC CAA CTC GTT TAC G	

یافته ها

ویژگی های افراد شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد

توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول باندهای مشاهده شده به کمک الکتروفورز محصول PCR در

تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و STATA (Statistic/Data analysis 12.0) انجام گرفت. در پژوهش حاضر، سطح معنی داری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بررسی تبعیت از تعادل هاردی واینبرگ و فراوانی اللی جمعیت مورد بررسی با استفاده از نرم افزار power marker و آزمون

تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و STATA (Statistic/Data analysis 12.0) انجام گرفت. در پژوهش حاضر، سطح معنی داری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بررسی تبعیت از تعادل هاردی واینبرگ و فراوانی اللی جمعیت مورد بررسی با استفاده از نرم افزار power marker و آزمون

تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و STATA (Statistic/Data analysis 12.0) انجام گرفت. در پژوهش حاضر، سطح معنی داری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بررسی تبعیت از تعادل هاردی واینبرگ و فراوانی اللی جمعیت مورد بررسی با استفاده از نرم افزار power marker و آزمون

جدول شماره ۲: ویژگی های افراد شرکت کننده در مطالعه برهم کنش مواد مغذی با هریک از پلی مورفیسیم های CCND2 rs11063069، ZNT8 rs13266634 و MC4R rs12970134 در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن به تفکیک گروه مورد (۸۱۷=تعداد) و شاهد (۸۱۷=تعداد)

شاهد	مورد	شاهد	مورد
(فاقد سندرم متابولیک)	(دارای سندرم متابولیک)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
۴۳/۰۳(۱۲)	۴۳/۳۱(۱۱)	سن (سال)	
۴۴/۴(۱۲)	۴۱/۸(۱۲)	مردان	
۴۳/۸(۱۱)	۴۲/۹(۱۱)	زنان	
۱۷/۲(۱/۷)	۱۶/۹(۲/۷)	مصرف اخیر سیگار تعداد (درصد)	
۷/۴۶(۱۲)	۷/۴(۱۳)	فعالیت فیزیکی (METh/wk)	
۱۱/۹	۹/۵	سطح تحصیلات بالای ۱۴ سال در صد	
۲۴/۰(۴)	۲۸/۱(۴)	در ابتدای مطالعه (کیلوگرم بر متر مربع) BMI	
۱۶/۰	۴۷/۲	چاقی (درصد)	
۸۳/۲(۱۰)	۹۳/۲(۱۱)	دور کمر در ابتدای مطالعه (سانتی متر)	
۵۴/۰	۹/۷	چاقی شکمی (٪)	
۱۱۲/۴(۱۵)	۱۲۱/۸(۱۷)	فشار خون سیستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)	
۷۳/۸(۸)	۹۷/۶(۸)	فشار خون دیاستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)	
۲۰/۶	۵۸/۳	فشار خون (٪)	
۵۸/۹(۹)	۴۴/۸(۱۰)	در ابتدای مطالعه HDL-C	
۲۸/۷	۸۲/۶	پایین HDL-C (٪)	
۱۰۴/۵(۴۲)	۱۷۴/۱(۷۱)	تری گلیسرید در ابتدای مطالعه (میلی گرم در دسی لیتر)	
۱۴	۶۸	تری گلیسرید بالا (درصد)	
۸۷(۱۲)	۱۰۹/۵(۱۰)	قند خون ناشتا در ابتدای مطالعه (میلی گرم در دسی لیتر)	
۲۱/۴	۷۹/۱	قند خون ناشتا بالا (درصد)	
۲۴۱۴(۱۰۰۳)	۲۴۱۰(۸۷۸)	انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)	
۵۹/۱(۸)	۵۹/۴(۹)	کربوهیدرات دریافتی (درصد از انرژی)	
۳۰/۱(۸)	۲۹/۹(۷)	چربی کل دریافتی (درصد از انرژی)	
۱۰/۱(۳)	۹/۸(۳)	چربی اشباع دریافتی (درصد از انرژی)	
۱۰/۱(۳)	۱۰/۰(۲)	چربی غیر اشباع با یک یا دو گانه (درصد از انرژی)	
۶/۰(۲)	۶/۱۹(۲)	چربی غیر اشباع با چند باند دوگانه (درصد از انرژی)	

جدول شماره ۳: فراوانی الل ها و ژنوتیپ های rs12970134، rs11063069 و rs13266634 در افراد شرکت کننده به تفکیک گروه مورد و شاهد

شاهد	مورد		پلی مورفیزم ^a		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
					الل rs12970134
۱۰۳۸	۶۳	۹۸۹	۶۰		G
۵۹۲	۳۶	۶۴۱	۳۹		A
					ژنوتیپ rs12970134
۳۳۰	۴۰/۵	۲۹۷	۳۶/۴		GG
۳۷۸	۴۶/۶	۳۹۵	۴۸/۵		GA
۱۰۷	۱۳/۱	۱۲۳	۱۵/۱		AA
					الل rs13266634
۴۰۰	۰/۲۴	۳۷۰	۰/۲۲		T
۱۲۳۲	۰/۷۵	۱۲۶۴	۰/۷۷		C
					ژنوتیپ rs13266634
۵۲	۶/۴	۳۹	۴/۸		TT
۲۹۶	۳۶/۲	۲۹۲	۳۵/۷		CT
۴۶۹	۵۷/۴	۴۸۶	۵۹/۵		CC
					الل rs11063069
۱۵۸۴	۰/۸۱	۱۵۸۳	۰/۸۱		A
۳۶۴	۰/۱۸	۳۶۵	۰/۱۸		G
					ژنوتیپ rs11063069
۶۴۴	۶۶/۱	۶۴۰	۶۵/۷		AA
۲۹۵	۳۰/۳	۳۰۴	۳۱/۲		AG
۳۵	۳/۶	۳۰	۳/۱		GG

a: فراوانی الل ها و ژنوتیپها در گروه مورد (میتلا به سندرم متابولیک) و شاهد (بدون سندرم متابولیک) برای هر سه پلی مورفیزم تفاوت معنی داری نداشت

جدول شماره ۱ ذکر شده‌اند. با توجه به یافته‌های جدول شماره ۲ که ویژگی های افراد شرکت کننده در مطالعه برهم کنش مواد مغذی را با هریک از پلی مورفیسیم های rs11063069، CCND2 rs13266634، ZNT8 rs12970134 و MC4R rs12970134 در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن را نشان می‌دهد، اختلاف معنی‌اری بین گروه مورد و شاهد از نظر میانگین سنی در ابتدای مطالعه در مردان (مورد: ۴۱/۸±۱۲، شاهد: ۴۴/۴±۱۲ سال) و زنان (مورد: ۴۲/۹±۱۱، شاهد: ۴۳/۷±۱۱ سال) مشاهده نشد. افراد مورد در ابتدای مطالعه میانگین BMI بالاتری نسبت به گروه شاهد داشتند (۲۸/۱) در مقابل ۲۴/۰ کیلوگرم بر مترمربع). در بین عوامل خطر سندرم متابولیک، غلظت HDL-C پایین (۸۲ درصد) و چاقی شکمی (۹۳ درصد) شیوع بالاتری داشتند. انرژی دریافتی شرکت‌ندگان در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲۴۱۰±۸۷۵ و ۲۴۱۴±۱۰۷۲ کیلوکالری در روز بود که اختلاف معنی‌داری نداشت. افراد مورد و شاهد از نظر درصد دریافت درشت مغذی‌ها از انرژی دریافتی با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند. در جدول شماره ۳، فراوانی الل و ژنوتیپی برای سه SNP (Single nucleotide polymorphism) مورد مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد ذکر شده است.

برهم‌کنش دریافت مواد مغذی با پلی‌مورفیسیم های rs12970134 در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن

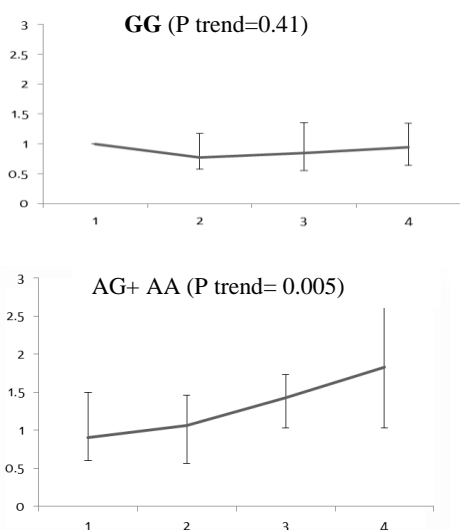
در این مطالعه، برهم کنش معنی‌داری بین دریافت اسیدهای چرب اشباع با ژنوتیپ rs12970134 در رابطه با سندرم متابولیک وجود داشت (Pi=۰/۰۱)، بدین ترتیب که با افزایش دریافت اسیدهای چرب اشباع در ژنوتیپ‌های GA+AA، نسبت شانس سندرم متابولیک افزایش می‌یابد (P trend=۰/۰۳)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ GG، با افزایش دریافت اسیدهای چرب اشباع چنین افزایشی مشاهده نشد (P trend=۰/۵۰). مقادیر اثرات اصلی نسبت شانس ژنوتیپ‌ها در مدل رگرسیون

شرطی تعدیل شده در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. برهم کنش سایر مواد مغذی مورد مطالعه در این پژوهش با ژنوتیپ‌های rs12970134 در رابطه با سندرم متابولیک معنی دار نبود.

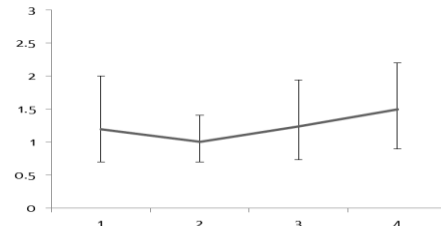
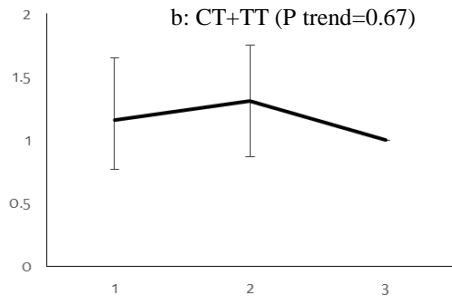
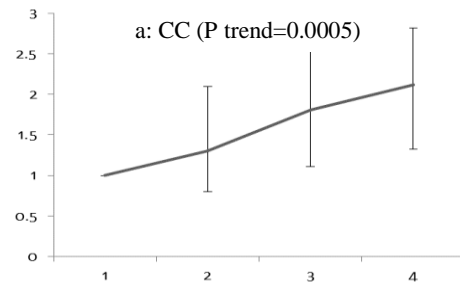
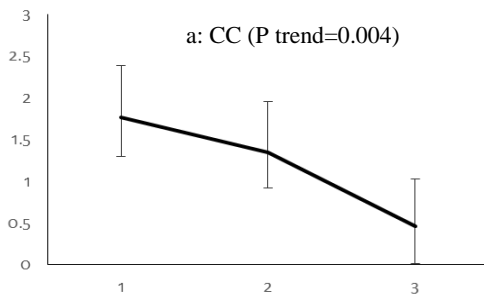
از بین مواد مغذی مورد بررسی در این مطالعه، دریافت چربی ($P_i=0/01$) و آهن ($P_i=0/06$) توانست اثر rs12970134 بر روی چاقی شکمی را تغییر دهد؛ به گونه‌ای که در حاملین الل پرخطر rs12970134 (GA+AA)، با افزایش چارک‌های (Quartile) مصرف چربی، شانس چاقی شکمی به طور معنی داری افزایش یافت ($P \text{ trend}=0/005$)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ GG این روند مشاهده نشد ($P \text{ trend}=0/41$) و در افراد با ژنوتیپ‌های GG، با افزایش چارک‌های مصرف آهن، شانس چاقی شکمی به طور معنی داری افزایش یافت ($P \text{ trend}=0/002$)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ‌های GA+AA این روند مشاهده نشد ($P \text{ trend}=0/50$) (نمودار شماره ۲). برهم کنش سایر مواد مغذی مورد مطالعه در این پژوهش با ژنوتیپ‌های rs12970134 در رابطه با اجزای سندرم متابولیک معنی دار نبود.

برهم کنش دریافت مواد مغذی با پلی مورفیسم‌های rs13266634 در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن در این مطالعه، تنها بر هم کنش معنی دار در ارتباط با سندرم متابولیک بین دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ (مجموع دریافت آلفا لینولنیک اسید، ایکوزاپنتانویک اسید و دوکوزاهگزانوئیک اسید) و ژنوتیپ‌های rs13266634 مشاهده شد ($P_i=0/009$). بدین ترتیب که با افزایش دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ در ژنوتیپ‌های CC، نسبت شانس سندرم متابولیک کاهش می‌یابد ($P \text{ trend}=0/01$)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ CT+ TT، با افزایش دریافت اسیدهای چرب اشباع چنین روندی مشاهده نشد ($P \text{ trend}=0/65$). مقادیر اثرات اصلی نسبت شانس ژنوتیپ‌ها در مدل رگرسیون

شرطی تعدیل شده در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. برهم کنش سایر مواد مغذی مورد مطالعه در این پژوهش با ژنوتیپ‌های rs13266634 در رابطه با سندرم متابولیک معنی دار نبود. از بین مواد مغذی مورد بررسی در این مطالعه تنها اسیدهای چرب امگا ۳، اسیدهای چرب با چند باند دوگانه و روی توانستند به ترتیب اثر rs13266634 بر روی چربی‌های سرم ($P_i=0/01$) برای تری گلیسرید و ($P_i=0/03$) و قند ناشتا خون ($P_i=0/03$) برای اسیدهای چرب با چند باند دوگانه و ($P_i=0/05$) را تغییر دهند، به طوری که با افزایش سهک‌های (Tertiles) مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در افراد با ژنوتیپ CC rs13266634، شانس تری گلیسرید بالا و HDL-C پایین به طور معنی داری کاهش یافت ($P \text{ trend}=0/005$) برای تری گلیسرید و ($P \text{ trend}=0/004$) برای HDL-C، در حالی که در افراد با ژنوتیپ TT+CT، این روند مشاهده نشد ($P \text{ trend}=0/67$) برای تری گلیسرید و ($P \text{ trend}=0/82$) برای HDL-C (نمودار شماره ۳ و ۴).

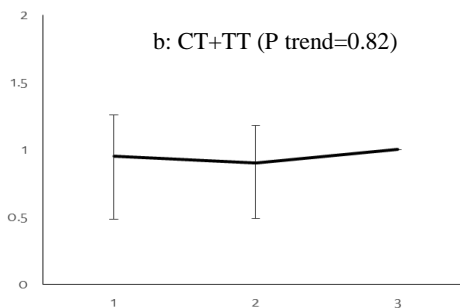
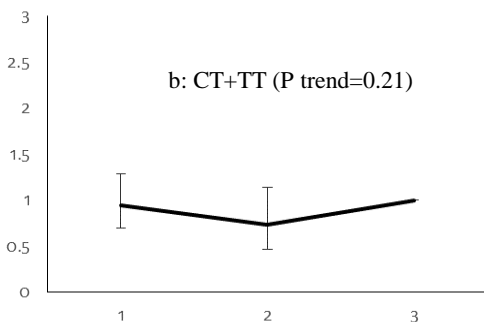
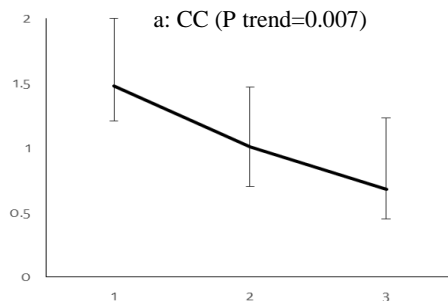
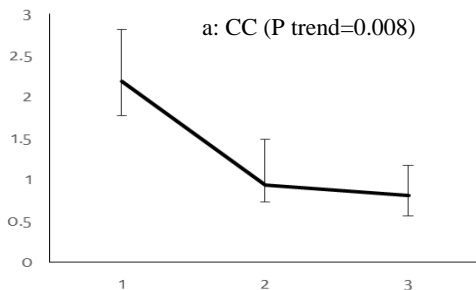


نمودار شماره ۱: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس چاقی شکمی 95% (OR, CI) برحسب چارک‌های مصرف چربی در گروه‌های ژنوتیپی rs12970134 ($P_i=0/01$) چارک اول کم تر از ۲۵/۲۳ درصد انرژی، چارک دوم بین ۲۵/۲۳ درصد تا ۲۹/۳۰ درصد انرژی، چارک سوم بین ۲۹/۳۰ درصد تا ۳۳/۰۳ درصد انرژی و چارک چهارم بیش تر از ۳۳/۰۳ درصد انرژی



نمودار شماره ۴: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس تری گلیسرید بالا (OR, 95% CI) برحسب سهک های مصرف چربی های امگا ۳ در گروه های ژنوتیپی rs1۳۲۶۶۶۳۴ (Pi=۰/۰۰۱). چارک اول کم تر از ۰/۳۸، چارک دوم بین ۰/۵۴ تا ۰/۳۸ و چارک سوم بیش تر از ۰/۵۴ درصد انرژی (Pi=)

نمودار شماره ۲: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس چاقی شکمی (OR, 95% CI) برحسب چارک های مصرف آهن در گروه های ژنوتیپی rs1۲۹۷۰۱۳۴ (Pi=۰/۰۰۶) چارک اول کم تر از ۱۳/۸۸ میلی گرم، چارک دوم بین ۱۳/۸۸ تا ۱۵/۹۸ میلی گرم، چارک سوم بین ۱۵/۹۸ تا ۴۰/۳۶ میلی گرم و چارک چهارم بیش تر از ۴۰/۳۶ میلی گرم



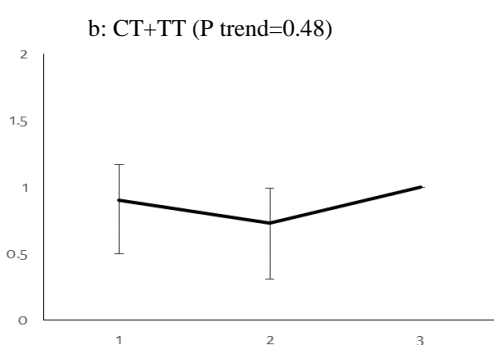
نمودار شماره ۵: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس قند خون ناشتا بالا (OR, 95% CI) برحسب سهک های مصرف اسیدهای چرب با چند باند دوگانه در گروه های ژنوتیپی rs1۳۲۶۶۶۳۴ (Pi=۰/۰۰۳). چارک اول کم تر از ۴/۹۳، چارک دوم بین ۴/۹۳ تا ۶/۵۸ و چارک سوم بیش تر از ۶/۵۸ درصد از انرژی

نمودار شماره ۳: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس HDL-C پایین (OR, 95% CI) برحسب سهک های مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در گروه های ژنوتیپی rs1۳۲۶۶۶۳۴ (Pi=۰/۰۰۳). چارک اول کم تر از ۰/۳۸، چارک دوم بین ۰/۵۴ تا ۰/۳۸ و چارک سوم بیش تر از ۰/۵۴ درصد انرژی

جدول شماره ۴: مقادیر تعدیل شده نسبت شانسی (95% CI)^{a,b,c} سندرهم متابولیک برحسب چارک های اسید چرب اشباع در گروه های ژنوتیپی rs12970134 و برحسب چارک های اسید چرب اشباع در گروه های ژنوتیپی rs13266634 (تعداد=۱۶۳۴)

P interaction	P trend	چارک ۴	چارک ۳	چارک ۲	چارک ۱ ^d		rs12970134
۰/۰۳	۰/۵۰	(۰/۴۷-۱/۴۷) ۰/۸۳	(۰/۶۷-۱/۸۳) ۱/۱۰	(۱/۰۵-۲/۳۴) ۱/۷۷	۱	اسید چرب اشباع	GG
	۰/۰۱	(۰/۹۹-۲/۱۹) ۱/۷۶	(۰/۸۷-۲/۳۶) ۱/۴۳	(۰/۷۴-۲/۰۸) ۱/۲۴	(۰/۵۰-۱/۶۴) ۰/۹۰	AG+AA	
۰/۰۰۹	۰/۰۰۱	(۰/۲۸-۰/۸۶) ۰/۵۰	(۰/۶۵-۱/۶۹) ۱/۰۵	(۰/۸۴-۲/۲۸) ۱/۳۸	(۱/۳۵-۳/۵۲) ۲/۸۶	اسیدهای چرب امگا ۳	rs13266634
	۰/۶۵	۱	(۰/۶۶-۱/۹۳) ۱/۱۳	(۰/۸۴-۲/۲۱) ۱/۳۶	(۰/۶۴-۱/۷۸) ۱/۰۷	CC	
						CT+TT	

a: (95% CI) OR با استفاده از مدل رگرسیونی شرطی محاسبه شده است که برای BMI ابتدای مطالعه تعدیل شده است b افراد شرکت کننده در ۸ گروه بر طبق چهار چارک های دریافت چربی و مدل ژنوتیپی rs طبقه بندی شده اند c گروه ها با d: مقدار اسید چرب اشباع در هر چارک: چارک اول کم تر از ۷/۷۵ درصد انرژی، چارک دوم بین ۷/۷۵ درصد تا ۹/۵۲ درصد انرژی، چارک سوم بین ۹/۵۲ درصد تا ۱۱/۵۱ درصد انرژی و چارک چهارم بیش تر از ۱۱/۵۱ درصد انرژی مقدار اسید چرب امگا ۳ در هر چارک: چارک اول کم تر از ۰/۳۳ درصد، چارک دوم بین ۰/۳۳ تا ۰/۴۵ درصد، چارک سوم بین ۰/۴۵ تا ۰/۵۸ درصد و چارک چهارم بیش تر از ۰/۵۸ درصد انرژی



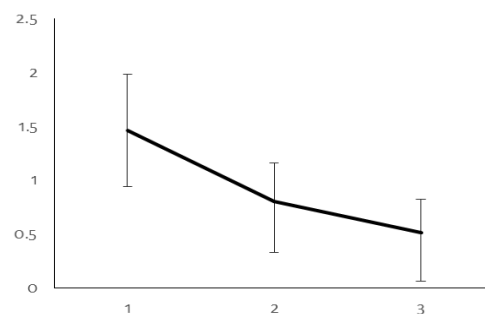
نمودار شماره ۶: مقادیر تعدیل شده نسبت شانسی قند خون ناشتا بالا نمودار شماره ۶: برحسب سهک های مصرف روی در گروه های ژنوتیپی rs13266634 (Pi=۰/۰۵) چارک اول کم تر از ۱۰/۵۲ میلی گرم، چارک دوم بین ۱۰/۵۲ تا ۱۴/۲۴ میلی گرم و چارک سوم بیش تر از ۱۴/۲۴ میلی گرم

بحث

در این مطالعه مورد شاهدهی لانه گزیده انجام شده بر گروهی از ساکنین منطقه ۱۳ تهران، بین دریافت اسیدهای چرب اشباع با ژنوتیپ rs12970134 در رابطه با سندرهم متابولیک برهم کنش معنی داری وجود داشت و دریافت چربی توانست اثر rs12970134 بر روی چاقی شکمی را تغییر دهد، به گونه ای که در حاملین الیل پرخطر rs12970134 (GA+AA)، با افزایش چارک های مصرف چربی، شانسی چاقی شکمی به طور معنی داری افزایش یافت، در حالی که در افراد با ژنوتیپ GG، این

مصرف اسیدهای چرب با چند باند دوگانه (PUFA) در افراد با ژنوتیپ CC rs13266634، میزان قندخون ناشتا در این گروه ژنوتیپی کاهش یافت (P trend=۰/۰۰۸) ولی مصرف این ماده غذایی در افراد با ژنوتیپ CT+TT تاثیر معنی داری بر روی میزان قند خون ناشتا افراد نداشت (P trend=۰/۲۱) (نمودار شماره ۵) و در افراد با ژنوتیپ CC با افزایش مصرف روی، شانسی قندخون ناشتا بالا کاهش یافت (P trend=۰/۰۰۷)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ CT+TT، این روند مشاهده نشد (P trend=۰/۴۸) (نمودار شماره ۶).

برهم کنش دریافت مواد مغذی با پلی مورفیسم های rs 11063069 در ارتباط با سندرهم متابولیک و اجزای آن در این پژوهش، برهم کنش معنی داری بین مواد مغذی مورد مطالعه با ژنوتیپ های rs 11063069 در رابطه با سندرهم متابولیک و اجزای آن مشاهده نشد.



روند مشاهده نشد. علاوه بر این، در این مطالعه برهم کنش معنی دار بین آهن و $rs12970134$ مشاهده شد. نتایج در مورد برهم کنش گروه‌های غذایی و $rs12970134$ حاکی از آن بود که برهم کنش معنی دار بین دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ و ژنوتیپ‌های $rs13266634$ در ارتباط با سندرم متابولیک وجود دارد. بدین ترتیب که با افزایش دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ در افراد با ژنوتیپ CC، نسبت شانس سندرم متابولیک کاهش می‌یابد، در حالی که در افراد با ژنوتیپ CT+TT، با افزایش دریافت اسیدهای چرب اشباع چنین روندی مشاهده نشد. مصرف اسیدهای چرب با چند باند دوگانه (PUFA) و اسیدهای چرب امگا ۳ به ترتیب توانستند اثر $rs13266634$ بر روی قند ناشتا خون و چربی‌های سرم برای تری‌گلیسرید را تغییر دهند. علاوه بر این، در این مطالعه برهم کنش معنی دار بین مصرف روی و $rs13266634$ مشاهده شد. چندین مکانیسم می‌تواند نقش دریافت چربی در تشدید اثرات ژنوتیپ پرخطر $rs12970134$ در بروز سندرم متابولیک را توجیه کند. از آن‌جا که MC4R به دنبال هورمون‌های عامل بی‌اشتهایی، انسولین و لپتین فعال می‌شود، افزایش دریافت چربی با افزایش التهاب در هیپوتالاموس و در نهایت ایجاد مقاومت به لپتین و انسولین منجر به کاهش عملکرد MC4R می‌شود (۲۱). علاوه بر این، مطالعات حیوانی نشان داده است که رژیم غذایی پر چرب می‌تواند از طریق مسیرهای اپی ژنتیکی، تغییر میزان متیلاسیون ژن MC4R در خاموش شدن این ژن نقش داشته باشد (۲۲) و در آخر در چندین مطالعه، رژیم غذایی پر چرب توانسته است بیان ژنتیکی ژن MC4R را تغییر دهد، به گونه‌ای که مواجهه با رژیم پر چرب در رت‌ها منجر به کاهش میزان mRNA مربوط به MC4R شد (۲۳، ۲۴).

مطالعات قبلی، ارتباط مستقیمی بین دریافت آهن با شانس ابتلا به سندرم متابولیک را گزارش کردند (۲۵، ۲۶). در این مطالعه، این یافته برای تمام گروه‌های ژنوتیپی به طور یکنواخت تکرار نشد. از آن‌جا که کمبود آهن یک

پیامد پر تکرار چاقی است (۲۷)، این فرضیه به ذهن خطور می‌کند که به دلیل برهم کنش‌های ژن‌ها برهم، متابولیسم آهن در افراد حامل الل A به گونه‌ای تغییر می‌کند که با کاهش میزان آهن در دسترس، میزان افزایش ابتلا به اجزای سندرم متابولیک ناشی از دریافت آهن را هم کاهش می‌دهد. قطعاً تایید این فرضیه و همین‌طور درک این مطلب که چگونه این تغییر در متابولیسم که در مورد آهن رخ می‌دهد، نیازمند مطالعاتی بیش‌تر در این زمینه خواهد بود. یافته مهم دیگر این مطالعه این است که ارتباط مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع با سندرم متابولیک و اجزای آن در ژنوتیپ‌های $rs13266634$ یکنواخت نیست و بر خلاف افراد با ژنوتیپ CT+TT، در افراد با ژنوتیپ CC با افزایش مصرف منابع اسیدهای چرب امگا ۳ (مجموع ایگوزاپانتونیک اسید، دوکوزوهگزانوئیک اسید و آلفا لینولنیک اسید)، نسبت شانس سندرم متابولیک و HDL-C پایین، تری‌گلیسرید بالا و چاقی شکمی کاهش می‌یابد. در توجیه این برهم کنش باید گفت که اسیدهای چرب امگا ۳ بیان ژنتیکی ژن‌ها را تغییر می‌دهند. تنظیم بیان ژن‌ها توسط اسید چرب غیر اشباع می‌تواند با واسطه یک سری از لیگاندهای خاص یا غیر خاص انجام شود. اسیدهای چرب غیر اشباع با اتصال به یک فاکتور نسخه برداری مثل $PPAR \alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor) می‌توانند بیان ژنتیکی ژن‌های موثر بر سندرم متابولیک و یا اجزای آن را تغییر دهند (۲۸). بنابراین نتایج این مطالعه این فرضیه را مطرح می‌کند که آیا مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع با اثر بر روی فاکتورهای نسخه برداری منجر به تغییر در بیان ژنتیکی ژن SL30A8 می‌شود و یا این که از طریق مسیرهای اپی ژنتیکی بر ظهور فنوتیپ مربوطه تاثیر می‌گذارد. باید گفت که بر وجود یا عدم وجود فنوتیپ مورد بحث در این مطالعه، چندین ژن موثر است و از آن‌جا که این ژن‌ها برهم اثر تقابلی دارند، ممکن است اثر مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع بر

دموگرافیکی متفاوت اشاره کرد. در این مطالعه با حذف افرادی که در طی ۶ ماه اخیر به علت ابتلا به اجزای سندرم متابولیک، تغییراتی در رژیم غذایی خود داشتند، احتمال شرکت افراد با تغییر در عادات غذایی در سال‌های اخیر را کاهش می‌دهد. استفاده از ۳ SNP مختلف که هر کدام از سه جنبه مختلف به سندرم متابولیک نگاه کرده‌اند هم از نقاط قوت این پژوهش است. امکان تعمیم یافته‌های این مطالعه به کل جامعه ایرانی نیست، زیرا در ایران قومیت‌های متفاوت با خصوصیات اقتصادی اجتماعی متفاوت زندگی می‌کنند، در حالی که این مطالعه فقط روی منطقه ۱۳ تهران انجام شده است. حساسیت انسولینی در این مطالعه اندازه‌گیری نشد، بنابراین این مطالعه قادر نخواهد بود که برهم کنش مواد و ژنوتیپ‌ها در رابطه با شاخص حساس سندرم متابولیک را بررسی نماید. در کل بر اساس یافته‌های به دست آمده از این پژوهش به نظر می‌رسد که افراد حامل الل پر خطر rs12970134 به منظور کاهش ابتلا به سندرم متابولیک باید از مصرف چربی‌های اشباع پرهیز کنند، در حالی که افزایش مصرف منابع روی و اسیدهای چرب غیر اشباع به خصوص امگا ۳ می‌تواند به عنوان یک استراتژی جهت جلوگیری از ابتلا به سندرم متابولیک در افراد دارای الل پر خطر rs11063069 (AG/GG) مد نظر قرار گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان از کارشناسان مجرب گروه تغذیه برای انجام مصاحبه‌ها، تکمیل پرسشنامه‌ها و ورود داده‌ها، مدیریت واحد بررسی قند و لیپیدهای خون و کارکنان پر تلاش آن واحد قدردانی می‌نمایند. این مطالعه از طریق حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی تهران انجام شده است. این مقاله حاصل پایان‌نامه دکترای علوم تغذیه می‌باشد.

یکی از این ژن‌ها هم اثر SNP مورد بحث را دستخوش تغییرات بکند. علاوه بر این، یافته‌های مطالعه ما حاکی از آن است در افراد حامل ژنوتیپ CC rs13266634 نسبت به افراد دارای ژنوتیپ‌های CT+TT از مصرف روی بیش‌تر سود می‌برند. این یافته مشابه مطالعه Kanoni در سال ۲۰۱۱ بود که نشان داد افراد دارای الل خطر rs11558471 نسبت به افراد دیگر، کاهش قند خون بیش‌تری را با مصرف روی بیش‌تر تجربه می‌کنند (۲۹). نتایج مطالعه ما با نتایج حاصل از مطالعه Shan و همکاران متفاوت است. در این مطالعه مشاهده شد که در افراد دارای ژنوتیپ TT rs13266634، ارتباط قوی تری بین مقدار سرمی روی و کاهش شانس ابتلا به دیابت وجود دارد و در افراد دارای الل خطر (CC+CT) این ارتباط ضعیف‌تر شد (۳۰). علاوه بر تفاوتی که دو مطالعه از نظر تقسیم بدنی ژنوتیپ‌های مورد مطالعه دارند باید گفت که مطالعه Shan و همکاران یک مطالعه مقطعی است و اندازه‌گیری یک باره روی نمی‌تواند شاخص مناسبی از سطح روی در افراد باشد. در حالی که مطالعه ما یک مطالعه مورد شاهده‌ی لانه گزیده (Nested case-control) است که گاهاً میزان دریافت مواد مغذی تا ۵ بار در افراد بررسی می‌شود. از طرفی در مطالعه Shan، جهت ارزیابی سطح روی، میزان روی در سرم افراد اندازه‌گیری شد در حالی که در مطالعه ما، رژیم غذایی افراد به منظور ارزیابی سطح روی، اندازه‌گیری شد. میزان روی در سرم تحت تاثیر عوامل متعددی مثل عفونت و سن قرار می‌گیرد و از طرفی میزان پاسخگویی افراد به میزان روی دریافتی متفاوت است (۳۱). تخفیف اختلال ایجاد شده در بیان ژن znt8، بهبود ترشح انسولین و هموستاز گلوکز به واسطه افزایش دریافت روی از مکانیسم‌های مطرح برای این اثر تداخلی است (۳۲). این مطالعه نقاط قوت متعددی دارد. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به وجود مورد و شاهد همسان شده با خصوصیات

References

1. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008; 47(5): 307-318.
2. Grundy SM, Brewer HBJr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 27; 109(3): 433-438.
3. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 2007; 28(7): 857-864.
4. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATP III and the WHO definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77 (2): 251-257.
5. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, 3rd, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005; 294(19): 2455-2464.
6. Shah M, Adams-Huet B, Bantle JP, Henry RR, Griver KA, Raatz SK, et al. Effect of a high-carbohydrate versus a high-cis-monounsaturated fat diet on blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(11): 2607-2612.
7. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2717-2723.
8. Kim YS, Xun P, Iribarren C, Van Horn L, Steffen L, Daviglius ML, et al. Intake of fish and long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and incidence of metabolic syndrome among American young adults: a 25-year follow-up study. *Eur J Nutr* 2016; 55(4): 1707-1716.
9. DeMenna J, Puppala S, Chittoor G, Schneider J, Kim JY, Shaibi GQ, et al. Association of common genetic variants with diabetes and metabolic syndrome related traits in the Arizona Insulin Resistance registry: a focus on Mexican American families in the Southwest. *Hum Hered* 2014; 78(1): 47-58.
10. Zobel DP, Andreasen CH, Grarup N, Eiberg H, Sorensen TI, Sandbaek A, et al. Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: studies of 14,940 Danes. *Diabetes* 2009; 5(3): 757-764.
11. Tschritter O, Haupt A, Preissl H, Ketterer C, Hennige AM, Sartorius T, et al. An Obesity Risk SNP (rs17782313) near the MC4R Gene Is Associated with Cerebrocortical Insulin Resistance in Humans. *J Obes* 2011; 2011: 283153.
12. Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Hou X, et al. Variants from GIPR, TCF7L2, DGKB, MADD, CRY2, GLIS3, PROX1, SLC30A8 and IGF1 are associated with glucose metabolism in the Chinese. *PLoS One* 2010; 5(11): e15542.

13. Rees SD, Hydrie MZ, O'Hare JP, Kumar S, Shera AS, Basit A, et al. Effects of 16 genetic variants on fasting glucose and type 2 diabetes in South Asians: ADCY5 and GLIS3 variants may predispose to type 2 diabetes. *PLoS One* 2011; 6(9): e24710.
14. Mehta NN. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5(9): 708-710.
15. Phillips CM. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients* 2013; 5(1): 32-57.
16. Esfahani FH, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Epidemiol* 2010; 20(2): 150-158.
17. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public Health Nutr* 2010; 13(5): 654-662.
18. Food Composition Table (FCT): food and nutrition information center, United States Department of Agriculture (USDA). Available from: www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp
19. Azar M. Food Composition Table of Iran. Tehran: National Nutrition and Food Research Institute of Shaheed Beheshti University; 1981. (Persian).
20. Momenan AA, Delshad M, Sarbazi N, Rezaei Ghaleh N, Ghanbarian A, Azizi F. Reliability and validity of the Modifiable Activity Questionnaire (MAQ) in an Iranian urban adult population. *Arch Iran Med* 2012; 15(5): 279-282 (Persian).
21. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004; 145(11): 4880-4889.
22. Widiker S, Karst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMi and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet* 2010; 51(2): 193-197.
23. Gutierrez-Aguilar R, Kim DH, Woods SC, Seeley RJ. Expression of new loci associated with obesity in diet-induced obese rats: from genetics to physiology. *Obesity* 2012; 20(2): 306-312.
24. Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One* 2009; 4(7): e6259.
25. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10: 119.
26. Ejtahed HS, Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated with Metabolic Syndrome in Iranian Adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Endocrinol Metab* 2015; 30(3): 334-342.
27. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients* 2014; 6(9): 3587-3600.
28. Tai ES, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Coltell O, Schaefer EJ, et al. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 2005; 135(3): 397-403.
29. Kanoni S, Nettleton JA, Hivert MF, Ye Z, van Rooij FJ, Shungin D, et al. Total zinc

- intake may modify the glucose-raising effect of a zinc transporter (SLC30A8) variant: a 14-cohort meta-analysis. *Diabetes* 2011; 60(9): 2407-2416.
30. Shan Z, Bao W, Zhang Y, Rong Y, Wang X, Jin Y, et al. Interactions between zinc transporter-8 gene (SLC30A8) and plasma zinc concentrations for impaired glucose regulation and type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 63(5): 1796-1803.
31. Lowe NM, Medina MW, Stammers AL, Patel S, Souverein OW, Dullemeijer C, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis by the EURRECA Network. *Br J Nutr* 2012; 108(11) : 1962-1971.
32. Sun Q, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 629-634.