ORIGINAL ARTICLE

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

Glareh Koochakpour[1],
Parvin Mirmiran[2],
Maryam S. Daneshpour[3],
Firoozeh Hosseini-Esfahani[4],
Fereidoun Azizi[5]

[1] Assisstant 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 (Pi<0.05). There was a significant interaction between MC4R rs12970134 with total fat intake and abdominal obesity (Pi=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 (Pi<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 (Pi<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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۳ مرداد سال ۱۳۹۷ (۲۳-۱۰)

برهم کنش برخی مواد مغذی با هریک از پلی مورفیسم‌های CCND2، ZNT8 و MC4R 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 برهم‌کنش برخی از مواد مغذی (درشت مغذی‌ها و ریز مغذی‌ها شامل منیزیم، روی، آهن، کلسیم و مس) با پلی‌مورفیسم‌های CCND2 rs۱۱۰۶۳۰۶۹، ZNT8 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ و rs۱۲۹۷۰۱۳۴ MC4R در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن می باشد.

مواد و روش‌ها: 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. پلی‌مورفیسم ها به روش ARMS-PCR تعیین ژنوتیپ شدند.

یافته‌ها: اسیدهای چرب اشباع و اسیدهای چرب امگا ۳ به ترتیب می توانند ارتباط پلی‌مورفیسم‌های MC4R و ZNT8 با سندرم متابولیک را تعدیل کنند (Pi<۰/۰۵). بر هم‌کنش معنی‌داری بین rs۱۲۹۷۰۱۳۴ با دریافت چربی در ارتباط با چاقی شکمی وجود داشت (Pi=۰/۰۱). 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 تری‌گلیسیرید 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 (Pi=۰/۰۰۶) و قند خون بالا (Pi=۰/۰۵) را تعدیل کردند.

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

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

مقدمه

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

مولف مسئول: فیروزه حسینی اصفهانی: تهران- پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی E-mail: f.hosseini@sbmu.ac.ir
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، مرکزتحقیقات 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

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 موادمغذی مختلف را در بهبود اجزای سندرم متابولیک به تفصیل مورد بررسی قرار داده‌اند(۸-۵) که نتایج بسیار متفاوتی را به همراه داشته است. علاوه بر این، مطالعات GWAS هم نشان داده است که تنوع ژنتیکی (پلی‌مورفیسم) در ابتلا افراد به سندرم متابولیک یا اجزای آن موثر هستند(۹). ۳ نوع از پلی مورفیسم های ژن MC4R (rs۱۷۷۰۰۶۳۳، rs۱۷۷۸۲۳۱ و rs۱۲۹۷۰۱۳۴) به صورت معنی‌داری در ارتباط با چاقی و دیابت نوع ۲ بوده است(۱۱،۱۰). یک نوع پلی مورفیسم در ژن SLC30A8، rs۱۳۲۶۶۶۳۴ با میزان گلوکز پلاسما در حالت ناشتا مرتبط است(۱۳،۱۲). پلی مورفیسم rs۱۱۰۶۳۰۶۹ 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 برهم‌کنش پیچیده بین عوامل ژنتیکی و عوامل مربوط به شیوه زندگی از جمله تغذیه (ژن- تغذیه) را تایید می‌کند(۱۵). درک بالاتر از مفهوم بر هم‌کنش 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 برهم‌کنش پلی مورفیسم‌های ژن‌های MC4R، ZNT8 و CCND2 با مواد مغذی در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن در ایران انجام نشده است، این مطالعه مورد- شاهدی لانه گزیده 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 پلی‌مورفیسم‌های CCND2 rs۱۱۰۶۳۰۶۹، ZNT8 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ و MC4R rs۱۲۹۷۰۱۳۴ در رابطه با خطر سندرم متابولیک و هر یک از اجزاء آن تعیین نماید.

مواد و روش ها

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 خطرساز بیماری‌های غیرواگیر در شهروندان بالای سه سال (۱۵۰۰۵ نفر) ساکن در منطقه ۱۳ شهر تهران پرداخته است. شرکت‌کنندگان به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی از سه مرکز بهداشتی انتخاب شده بودند. این افراد از زمان شروع مطالعه هر سه سال یکبار پیگیری شده اند.

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 بزرگ تر یا مساوی ۱۸ سال انتخاب شدند (۱۱۰۰۱نفر از مرحله اول و ۹۸۰۷ نفر از مرحله دوم). در ادامه افرادی که در مرحله اول و یا دوم مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

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 (۵± 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 آن ها به انرژی توصیه شده خارج از محدوده ۳SD± 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 رضایت نامه 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، سکته مغزی، بیماری‌های بدخیم)، مصرف دارو، مصرف‌کننده سیگار، وضعیت تحرک بدنی و وضعیت بارداری تکمیل گردید. آنگاه توسط پزشک مستقر در واحد بررسی قند و چربی‌خون، فشارخون اندازه‌گیری 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 اندازه‌گیری 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 سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. دور کمر به موازات دور ناف در حالتی ارزیابی شد که فرد در انتهای بازدم طبیعی خود قرار داشت. اندازه‌گیری دور کمر با استفاده از یک متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون تحمیل هرگونه فشاری به بدن فرد درمحدوده ۱سانتی‌متر صورت گرفت؛ در حالی که فرد پوشش نازک و یا لباسی به تن داشت که تغییری در اندازه کمر ایجاد نمی‌کرد. دریافت‌های غذایی معمول با استفاده از پرسش‌نامه روا و پایای بسامد خوراک 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 سرویگ های غذاهای مصرفی به گرم از مقادیر پیمانه های 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 Agricultur) 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

موجود نبودند، جدول ترکیبات ایرانی مورد استفاده قرار گرفت(۱۹). نرم‌افزار طراحی شده برای آنالیز دریافت‌های مواد مغذی، بر پایه Excel است که در آن اقلام غذایی پرسشنامه بسامد خوراک به ریزمغذی‌ها تجزیه می‌گردند. فعالیت‌های 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 فعالیت‌های فیزیکی مختلف می‌شود، با استفاده از جداول استاندارد منتشر شده، مقدار MET (Metabolic equivalents) برای هر فعالیت فیزیکی ثبت می‌گردید. 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 لیپوپروتئین 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 rs۱۲۹۷۰۱۳۴ بر بروز چاقی شکمی، نقش rs۱۳۲۶۶۶۳۴ بر بروز مقاومت انسولینی و نقش rs۱۱۰۶۳۰۶۹ در تنظیم تقسیم سلولی)، در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

بررسی پلی مورفیسم rs۱۲۹۷۰۱۳۴ و rs۱۳۲۶۶۶۳۴، با استفاده از روش Tetra- Arms-PCR انجام شد. بررسی rs۱۱۰۶۳۰۶۹ 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.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و STATA(Statistic/Data analysis 12.0) انجام گرفت. در پژوهش حاضر، سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بررسی تبعیت از تعادل هاردی واینبرگ و فراوانی اللی جمعیت مورد بررسی با استفاده از نرم‌افزار power marker و آزمون Pearson Chi-square statistic انجام گردید. در مورد متغیرهای تغذیه‌ای و بیوشیمیایی (تری گلیسرید) غیر نرمال از مقادیر لگاریتمی استفاده شد. برای مقایسه ی فراوانی متغیرهای کیفی و میانگین متغیرهای کمی با توزیع نرمال به ترتیب از آزمون Chi-square و Independent T Test استفاده شد. برای تعیین برهم‌کنش یا اثر متقابل بین صدک‌های مواد مغذی و پلی‌مورفیسم‌ها در ارتباط با سندرم متابولیک از آزمون تعدیل شده (BMI ابتدای مطالعه) رگرسیون لجستیک شرطی و سپس آزمون نسبت درستنمایی (مقایسه نسبت درستنمایی در دو مدل با و بدون اثرمتقابل) استفاده شد. برای تعیین نسبت شانس اجزای سندرم متابولیک در گروه‌های ژنوتیپ‌ها و مواد مغذی، از آزمون رگرسیون لجستیک پس از تعدیل با BMI ابتدای مطالعه، انرژی دریافتی، سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری اخیر، قبلاً سیگاری بوده، هرگز سیگاری نبوده)، فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات (کم‌تر یا مساوی ۱۴ سال و بیش تر از ۱۴ سال) استفاده شد. ژنوتیپ‌ها بر اساس فراوانی گروه‌بندی شدند، به این صورت که تلاش شد که فراوانی بین دو گروه ژنوتیپی مشابه هم باشد.

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

پلیمورفیسم	پرایمرها	قطعات به دست آمده از الکتروفورز
rs ۱۲۹۷۰۱۳۴	Outher Forward :AGT AAG AGT GAA GAT TTG AGG GAT GGA GA,	BP۶۱۴
	Outher Reverse; TCT CTT CGA GGA GTG TTT GAG TCT GA	BP۳۷۲
	Inner Forward:ATA CTG ACT CTT ACC AAA CAA AGC ACG AA	BP۲۹۸
	Inner Reverse AGC ACC CTT CTG ATA AAT CTT TGT TAG C	
rs ۱۳۲۶۶۶۳۴،	Outher Forward: GAA GTT GGA GTC AGA GCA GTC GCC	BP۳۹۱
	Outher Reverse;ATC TCA GTG CCT CTT CCT TCA TGG TGA,	BP۳۳۴
	Outher Reverse; CTT CTT TAT CAA CAG CAG CCC GCC	P۱۰۴
	Inner Reverse TCT CCG AAC CAC TAG GCT GTA CCA	
rs ۱۱۰۶۳۰۶۹	Common: AAG CAC ATT GTC TAG TGA TGA AGC ATA,	BP۲۸۳
	Wild Primer: CAG ACA TCC AAC CAA CTC GTT ACC A	
	Mutant Primer: CAG ACA TCC AAC CAA CTC GTT TAC G	

یافته ها

ویژگی‌های افراد شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد

توالی پرایمرهای مورد استفاده وطول باندهای مشاهده شده به کمک الکتروفروز محصول PCR در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

جدول شماره۱ ذکر شده‌اند. با توجه به یافته‌های جدول شماره۲ که ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه برهم‌کنش مواد مغذی را با هریک از پلی مورفیسم‌های CCND2 rs۱۱۰۶۳۰۶۹، ZNT8 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ و MC4R rs۱۲۹۷۰۱۳۴ 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: ۱۲±۴۱/۸، شاهد: ۱۲±۴۴/۴ سال) و زنان (مورد: ۱۱±۴۲/۹، شاهد:۱۱±۴۳/۷ 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 شرکت‌نندگان در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۸۷۵±۲۴۱۰ و ۱۰۷۲±۲۴۱۴ 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، فروانی 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 پلی‌مورفیسم های ۱۲۹۷۰۱۳۴ در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن

در این مطالعه، برهم کنش معنی‌داری بین دریافت اسیدهای چرب اشباع با ژنوتیپ rs۱۲۹۷۰۱۳۴ 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

جدول شماره ۲: ویژگی های افراد شرکت کننده در مطالعه برهم کنش مواد مغذی با هریک از پلی مورفیسم های CCND2 rs۱۱۰۶۳۰۶۹، ZNT8 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ و MC4R rs۱۲۹۷۰۱۳۴ در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن به تفکیک گروه مورد (۸۱۷=تعداد) و شاهد (۸۱۷= تعداد)

	مورد (دارای سندرم متابولیک) تعداد (درصد)	شاهد (فاقد سندرم متابولیک) تعداد (درصد)
سن (سال)	۴۳/۳۱ (۱۱)	۴۳/۰۳(۱۲)
مردان	۴۱/۸(۱۲)	۴۴/۴(۱۲)
زنان	۴۲/۹(۱۱)	۴۳/۷(۱۱)
مصرف اخیر سیگار تعداد (درصد)	۱۶۹(۲۰/۷)	۱۷۷(۲۱/۷)
فعالیت فیزیکی (METh/wk)	۷/۳۴(۱۳)	۷/۴۶(۱۲)
سطح تحصیلات بالای ۱۴ سال درصد	۹/۵	۱۱/۹
درابتدای مطالعه (کیلوگرم بر متر مربع)BMI	۲۸/۱ (۴)	۲۴/۰ (۴) *
چاقی (درصد)	۴۷/۲	۱۶/۰ *
دور کمر در ابتدای مطالعه (سانتی متر)	۹۳/۲(۱۱)	۸۳/۲(۱۰) *
چاقی شکمی (٪)	۹۰/۷	۵۴/۰ *
فشار خون سیستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)	۱۲۱/۸(۱۷)	۱۱۲/۴(۱۵) *
فشار خون دیاستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)	۹۷/۶(۸)	۷۳/۸(۸) *
فشار خون (٪)	۵۸/۳	۲۰/۶ *
درابتدای مطالعهHDL-C	۴۴/۸(۱۰)	۵۸/۹(۹) *
پایین (٪) HDL-C	۸۲/۶	۲۸/۷ *
تری گلیسیرید در ابتدای مطالعه (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۷۴/۱(۷۱)	۱۰۴/۵ (۴۲) *
تری گلیسیرید بالا (درصد)	۶۸	۱۴ *
قند خون ناشتا در ابتدای مطالعه (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۰۹/۹۵(۱۰)	۸۷(۱۲)
قند خون ناشتا بالا (درصد)	۷۹/۱	۲۱/۴ *
انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)	۲۴۱۰(۸۷۸)	۲۴۱۴(۱۰۷۲)
کربو هیدرات دریافتی (درصد از انرژی)	۵۹/۴(۹)	۵۹/۱(۸)
چربی کل دریافتی (درصد از انرژی)	۲۹/۹(۷)	۳۰/۱(۸)
چربی اشباع دریافتی (درصد از انرژی)	۹/۸(۳)	۱۰/۱(۳)
چربی غیر اشباع با یک باند دوگانه (درصد از انرژی)	۱۰/۰ (۲)	۱۰/۱ (۳)
چربی غیر اشباع با چند باند دوگانه (درصد از انرژی)	۶/۱۹ (۲)	۶/۰۹ (۲)

جدول شماره ۳: فراوانی الل ها و ژنوتیپ های rs ۱۲۹۷۰۱۳۴، rs۱۳۲۶۶۶۳۴ و rs۱۱۰۶۳۰۶۹ در افراد شرکت کننده به تفکیک گروه مورد و شاهد

پلی مورفیسم [a]	مورد		شاهد	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد
اللrs۱۲۹۷۰۱۳۴				
G	۶۰	۹۸۹	۶۳	۱۰۳۸
A	۳۹	۶۴۱	۳۶	۵۹۲
ژنوتیپ rs۱۲۹۷۰۱۳۴				
GG	۳۶/۴	۲۹۷	۴۰/۵	۳۳۰
GA	۴۸/۵	۳۹۵	۴۶/۶	۳۷۸
AA	۱۵/۱	۱۲۳	۱۳/۱	۱۰۷
الل rs۱۳۲۶۶۶۳۴				
T	۰/۲۲	۳۷۰	۰/۲۴	۴۰۰
C	۰/۷۷	۱۲۶۴	۰/۷۵	۱۲۳۲
ژنوتیپ rs۱۳۲۶۶۶۳۴				
TT	۴/۸	۳۹	۶/۴	۵۲
CT	۳۵/۷	۲۹۲	۳۶/۲	۲۹۶
CC	۵۹/۵	۴۸۶	۵۷/۴	۴۶۹
الل rs۱۱۰۶۳۰۶۹				
A	۰/۸۱	۱۵۸۳	۰/۸۱	۱۵۸۴
G	۰/۱۸	۳۶۵	۰/۱۸	۳۶۴
ژنوتیپ rs۱۱۰۶۳۰۶۹				
AA	۶۵/۷	۶۴۰	۶۶/۱	۶۴۴
AG	۳۱/۲	۳۰۴	۳۰/۳	۲۹۵
GG	۳/۱	۳۰	۳/۶	۳۵

a: فراوانی الل ها و ژنوتیپ‌ها در گروه مورد (مبتلا به سندرم متابولیک) و شاهد (بدون سندرم متابولیک) برای هر سه پلی‌مورفیسم تفاوت معنی‌داری نداشت

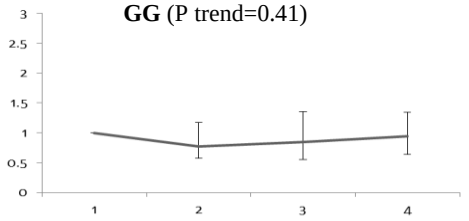
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

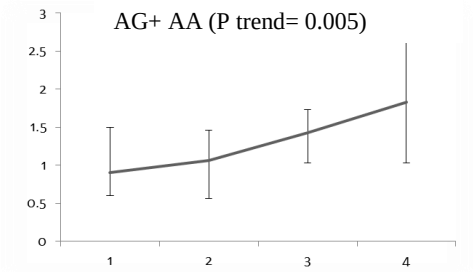
شرطی تعدیل شده در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. برهم‌کنش سایر مواد مغذی مورد مطالعه در این پژوهش با ژنوتیپ‌های rs۱۲۹۷۰۱۳۴ در رابطه با سندرم متابولیک معنی‌دار نبود.

از بین مواد مغذی مورد بررسی در این مطالعه، دریافت چربی (Pi=۰/۰۱) و آهن (Pi=۰/۰۰۶) توانست اثر rs۱۲۹۷۰۱۳۴ بر روی چاقی شکمی را تغییر دهد؛ به گونه‌ای که در حاملین الل پرخطر rs۱۲۹۷۰۱۳۴ (GA+AA)، با افزایش چارک‌های (Quartile) مصرف چربی، شانس چاقی شکمی به طور معنی‌داری افزایش یافت (P trend=۰/۰۰۵)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ GG این روند مشاهده نشد (P trend=۰/۴۱) (نمودار شماره ۱) و در افراد با ژنوتیپ‌های GG، با افزایش چارک‌های مصرف آهن، شانس چاقی شکمی به‌طور معنی داری افزایش یافت (P trend=۰/۰۰۲)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ‌های GA+AA این روند مشاهده نشد (Ptrend=۰/۵۰) (نمودار شماره ۲). برهم‌کنش سایر مواد مغذی مورد مطالعه در این پژوهش با ژنوتیپ‌های rs۱۲۹۷۰۱۳۴ در رابطه با اجزای سندرم متابولیک معنی‌دار نبود.

برهم‌کنش دریافت مواد مغذی با پلی‌مورفیسم های rs ۱۳۲۶۶۶۳۴ در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن

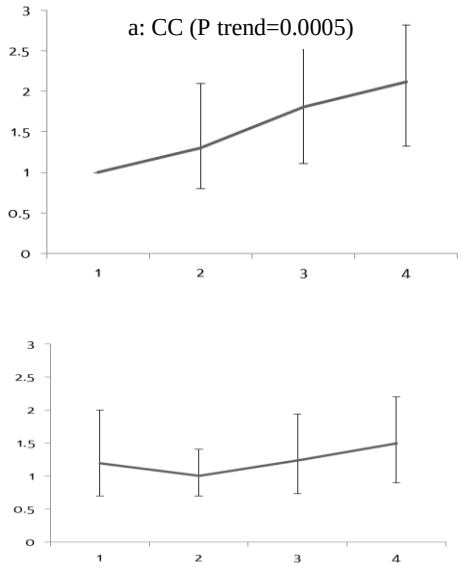
در این مطالعه، تنها بر هم کنش معنی دار در ارتباط با سندرم متابولیک بین دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ (مجموع دریافت آلفا لینولنیک اسید، ایکوزاپنتانوئیک اسید و دوکوزاهگزائنوئیک اسید) و ژنوتیپ‌های rs۱۳۲۶۶۶۳۴ مشاهده شد (Pi=۰/۰۰۹). بدین ترتیب که با افزایش دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ در ژنوتیپ‌های CC، نسبت شانس سندرم متابولیک کاهش می‌یابد (P trend=۰/۰۱)، درحالی‌که در افراد با ژنوتیپ CT+ TT ، با افزایش دریافت اسیدهای چرب اشباع چنین روندی مشاهده نشد (P trend =۰/۶۵). 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 ZNT8 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ 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 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ بر روی چربی‌های سرم (Pi=۰/۰۱ برای تری گلیسرید و Pi=۰/۰۳ برای HDL) و قند ناشتا خون (Pi=۰/۰۳ برای اسیدهای چرب با چند باند دوگانه و Pi=۰/۰۵ برای روی) را تغییر دهند، به طوری که با افزایش سهک‌های (Tertiles) مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در افراد با ژنوتیپ CC rs۱۳۲۶۶۶۳۴، شانس تری گلیسرید بالا و HDL-C پایین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (P trend= ۰/۰۰۰۵ برای تری گلیسرید و P trend=۰/۰۰۴ برای HDL-C)، در حالی که در افراد با ژنوتیپ CT+ TT، این روند مشاهده نشد (P trend=۰/۶۷ برای تری گلیسرید و P trend =۰/۸۲ برای HDL-C) (نمودار شماره ۳ و ۴).



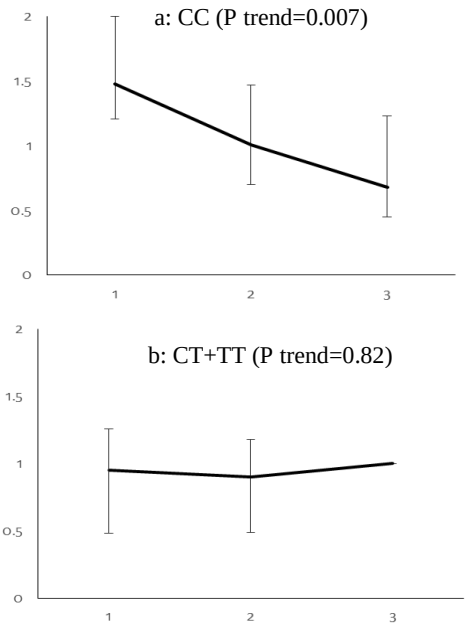


نمودار شماره ۱: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس چاقی شکمی 95% (OR, CI) برحسب چارک های مصرف چربی در گروه های ژنوتیپی rs۱۲۹۷۰۱۳۴ (Pi=۰/۰۱) چارک اول کم تر از ۲۵/۲۳ درصد انرژی، چارک دوم بین ۲۵/۲۳ درصد تا ۲۹/۳۰ درصد انرژی، چارک سوم بین ۲۹/۳۰ درصد تا ۳۳/۰۳ درصد انرژی و چارک چهارم بیش تر از ۳۳/۰۳ درصد انرژی

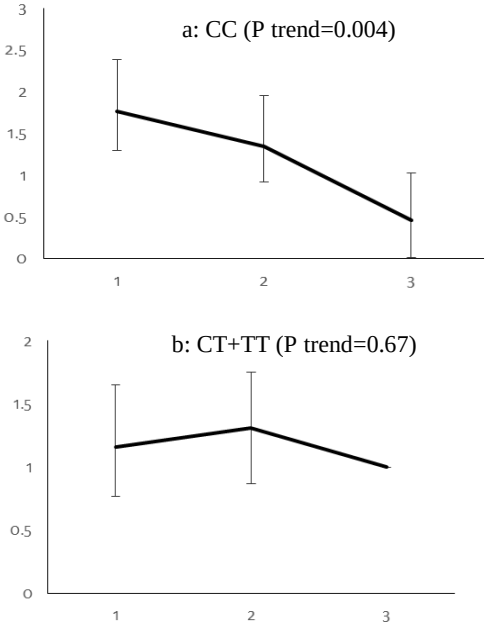
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]



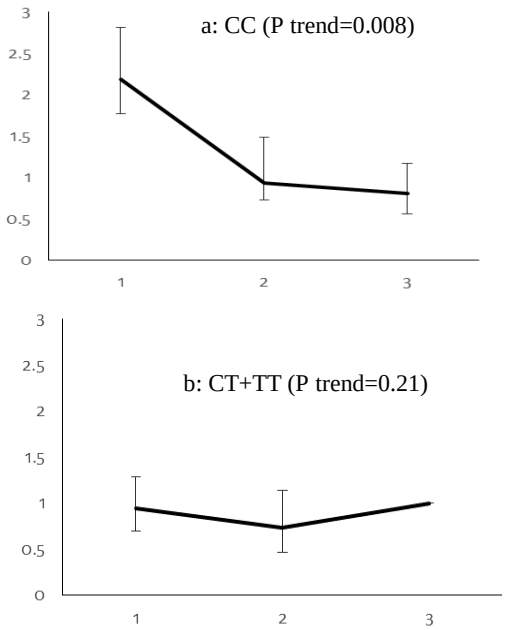
نمودار شماره ۲: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس چاقی شکمی (95% CI OR,)برحسب چارک های مصرف آهن در گروه های ژنوتیپی rs۱۲۹۷۰۱۳۴ (Pi=۰/۰۰۶) چارک اول کم تر از ۱۳/۸۸ میلی گرم، چارک دوم بین ۱۳/۸۸ تا ۱۵/۹۸ میلی گرم، چارک سوم بین ۱۵/۹۸ تا ۴۰/۳۶ میلی گرم و چارک چهارم بیش تر از ۴۰/۳۶ میلی گرم



نمودار شماره ۳: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس HDL-C پایین (OR,)95% CI برحسب سهک های مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در گروه های ژنوتیپی rs۱۳۲۶۶۶۳۴ (Pi=۰/۰۳).
چارک اول کم تر از ۰/۳۸، چارک دوم بین ۰/۵۴تا ۰/۳۸ و چارک سوم بیش تر از ۰/۵۴ 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 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ (۰/۰۰۱). چارک اول کم تر از ۰/۳۸، چارک دوم بین ۰/۵۴تا ۰/۳۸و چارک سوم بیش تر از ۰/۵۴ درصد انرژی=Pi)



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 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ (Pi=۰/۰۳). 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

جدول شماره ٤: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس [a,b,c] (95% CI) سندرم متابولیک برحسب چارک های اسید چرب اشباع در گروه های ژنوتیپی rs۱۲۹۷۰۱۳۴ (۱۶۳۴=تعداد) و برحسب چارک های اسید چرب اشباع در گروه های ژنوتیپی rs۱۳۲۶۶۶۳۴ (۱۶۳۴=تعداد)

		چارک ۱ [d]	چارک ۲	چارک۳	چارک ۴	P trend	P interaction
rs۱۲۹۷۰۱۳۴	اسید چرب اشباع						۰/۰۳
	GG	۱	۱/۷۷ (۲/۳۴-۱/۰۵)	۱/۱۰ (۱/۸۳-۰/۶۷)	۰/۸۳ (۱/۴۷-۰/۴۷)	۰/۵۰	
	AG+AA	۰/۹۰ (۱/۶۴-۰/۵۰)	۱/۲۴ (۲/۰۸-۰/۷۴)	۱/۴۳ (۲/۳۶-۰/۸۷)	۱/۷۶ (۲/۱۹-۰/۹۹)	۰/۰۱	
rs۱۳۲۶۶۶۳۴	اسیدهای چرب امگا ۳						۰/۰۰۹
	CC	۲/۸۶ (۳/۵۲-۱/۳۵)	۱/۳۸ (۲/۲۸-۰/۸۴)	۱/۰۵ (۱/۶۹-۰/۶۵)	۰/۵۰ (۰/۸۶-۰/۲۸)	۰/۰۰۱	
	CT+TT	۱/۰۷ (۱/۷۸-۰/۶۴)	۱/۳۶ (۲/۲۱-۰/۸۴)	۱/۱۳ (۱/۹۳-۰/۶۶)	۱	۰/۶۵	

a: OR (95% CI) 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 چهارک های دریافت چربی و مدل ژنوتیپی rs طبقه بند ی شده اند c گروه ها با

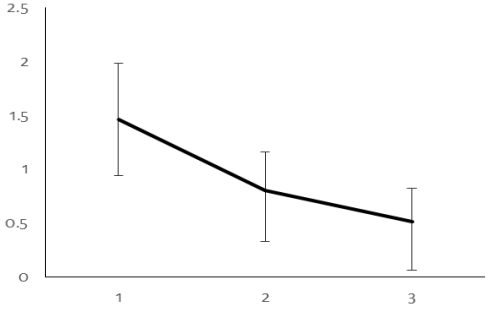
d: مقدار اسید چرب اشباع در هر چارک: چارک اول کم تر از ۷/۷۵ درصد انرژی، چارک دوم بین ۷/۷۵ درصد تا ۹/۵۲ درصد انرژی، چارک سوم بین ۹/۵۲ درصد تا ۱۱/۵۱ درصد انرژی و چارک چهارم بیش تر از ۱۱/۵۱ درصد انرژی

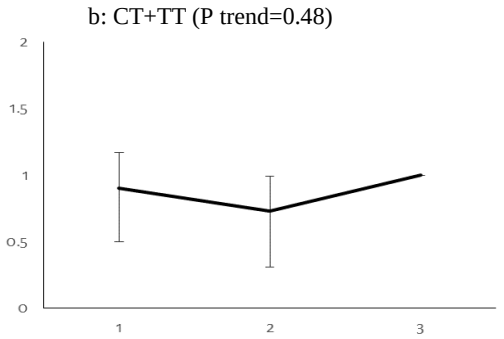
مقدار اسید چرب امگا ۳ در هر چارک: چارک اول کم تر از ۰/۳۳ درصد، چارک دوم بین ۰/۳۳ تا ۰/۴۵ درصد، چارک سوم بین ۰/۴۵ تا ۰/۵۸ درصد و چارک چهارم بیش تر از ۰/۵۸ درصد انرژی

مصرف اسیدهای چرب با چند باند دوگانه (PUFA) در افراد با ژنوتیپ CC rs۱۳۲۶۶۶۳۴، 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 معنی‌داری 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، شانس 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).

برهم‌کنش دریافت مواد مغذی با پلی‌مورفیسم‌های rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن

در این پژوهش، برهم کنش معنی‌داری بین مواد مغذی مورد مطالعه با ژنوتیپ‌های rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ در رابطه با سندرم متابولیک و اجزای آن مشاهده نشد.





نمودار شماره ۶: مقادیر تعدیل شده نسبت شانس قند خون ناشتا بالا (OR , 95% CI) برحسب سهک های مصرف روی در گروه های ژنوتیپی rs۱۳۲۶۶۶۳۴ (Pi=۰/۰۵) چارک اول کم‌تر از ۱۰/۵۲ میلی‌گرم، چارک دوم بین ۱۰/۵۲تا ۱۴/۲۴ میلی گرم و چارک سوم بیش تر از ۱۴/۲۴ میلی گرم

بحث

در این مطالعه مورد شاهدی لانه گزیده انجام شده بر گروهی از ساکنین منطقه ۱۳ تهران، بین دریافت اسیدهای چرب اشباع با ژنوتیپ rs۱۲۹۷۰۱۳۴ در رابطه با سندرم متابولیک بر هم کنش معنی‌داری وجود داشت و دریافت چربی توانست اثر rs۱۲۹۷۰۱۳۴ بر روی چاقی شکمی را تغییر دهد، به گونه ای که در حاملین الل پرخطر rs۱۲۹۷۰۱۳۴ (GA+AA)، با افزایش چارک‌های مصرف چربی، شانس چاقی شکمی به طور معنی‌داری افزایش یافت، در حالی که در افراد با ژنوتیپ GG، این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

روند مشاهده نشد. علاوه بر این، در این مطالعه برهم‌کنش معنی‌دار بین آهن و rs۱۲۹۷۰۱۳۴ مشاهده شد. نتایج در مورد بر هم‌کنش گروه‌های غذایی و rs۱۲۹۷۰۱۳۴ حاکی از آن بود که بر هم کنش معنی‌دار بین دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ و ژنوتیپ‌های rs۱۳۲۶۶۶۳۴ در ارتباط با سندرم متابولیک وجود دارد. بدین‌ترتیب‌که با افزایش دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ در افراد با ژنوتیپ CC، نسبت شانس سندرم متابولیک کاهش می یابد، 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 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ بر روی قند ناشتا خون و چربی‌های سرم برای تری‌گلیسرید را تغییر دهند. علاوه بر این، در این مطالعه برهم‌کنش معنی‌دار بین مصرف روی و rs۱۳۲۶۶۶۳۴ مشاهده شد. چندین مکانیسم می‌تواند نقش دریافت چربی در تشدید اثرات ژنوتیپ پرخطر rs۱۲۹۷۰۱۳۴ در بروز سندرم متابولیک را توجیه کند. از آن‌جاکه MC4R به دنبال هورمون‌های عامل بی اشتهایی، 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 گونه ای که مواجهه با رژیم پر چرب در رت‌ها منجر به کاهش میزان mRNA مربوط به MC4R شد(۲۴،۲۳).

مطالعات قبلی، ارتباط مستقیمی بین دریافت آهن با شانس ابتلا به سندرم متابولیک را گزارش کردند(۲۶،۲۵). در این مطالعه، این یافته برای تمام گروه‌های ژنوتیپی به طور یکنواخت تکرار نشد. از آن‌جاکه کمبود آهن یک پیامد پر تکرار چاقی است(۲۷)، این فرضیه به ذهن خطور می‌کند که به دلیل بر هم‌کنش‌های ژن‌ها بر هم، متابولیسم آهن در افراد حامل الل A به گونه ای 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 rs۱۳۲۶۶۶۳۴ یکنواخت نیست و بر خلاف افراد با ژنوتیپ CT+ TT، در افراد با ژنوتیپ CC با افزایش مصرف منابع اسیدهای چرب امگا ۳ (مجموع ایکوزاپانتونئیک 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 بر هم‌کنش باید گفت که اسیدهای چرب امگا ۳ بیان ژنتیکی ژن‌ها را تغییر می‌دهند. تنظیم بیان ژن ها توسط اسید چرب غیراشباع می‌تواند با واسطه یک سری از لیگاندهای خاص یا غیرخاص انجام شود. اسیدهای چرب غیر اشباع با اتصال به یک فاکتور نسخه برداری مثل PPAR α (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 آن‌جاکه این ژن‌ها برهم اثر تقابلی دارند، ممکن است اثر مصرف اسیدهای چرب غیراشباع بر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

یکی از این ژن‌ها هم اثر SNP مورد بحث را دستخوش تغییرات بکند. علاوه بر این، یافته های مطالعه ما حاکی از آن است در افراد حامل ژنوتیپ CC rs۱۳۲۶۶۶۳۴ 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 rs۱۱۵۵۸۴۷۱ نسبت به افراد دیگر، کاهش قند خون بیش‌تری را با مصرف روی بیش‌ترتجربه می‌کنند(۲۹). نتایج مطالعه ما با نتایج حاصلل از مطالعه Shan و همکاران متفاوت است. در این مطالعه مشاهده شد که در افراد دارای ژنوتیپ TT rs۱۳۲۶۶۶۳۴، 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 حالی‌که مطالعه ما یک مطالعه مورد شاهدی لانه گزیده (Nested case-control) است که گاهاً میزان دریافت موادمغذی تا ۵ بار در افراد بررسی می‌شود. از طرفی درمطالعه Shan، جهت ارزیابی سطح روی، میزان روی در سرم افراد اندازه‌گیری شد درحالی‌که 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 مکانیسم های 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 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 برهم‌کنش مواد و ژنوتیپ‌ها در رابطه با شاخص حساس سندرم متابولیک را بررسی نماید. در کل بر اساس یافته‌های به دست آمده از این پژوهش به‌نظر می‌رسد که افراد حامل الل پر خطر rs۱۲۹۷۰۱۳۴ 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 می تواند به عنوان یک استراتژی جهت جلوگیری از ابتلا به سندرم متابولیک در افراد دارای الل پر خطر rs۱۱۰۶۳۰۶۹ (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 پرتلاش 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

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 ATPIII 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, Daviglus 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-22]