

## برهم‌کنش الگوهای غذایی با پلی‌مورفیسم ژن‌های CCND2، ZNT8 و MC4R در رابطه با خطر سندرم متابولیک و اجزاء آن

دکتر فیروزه حسینی اصفهانی<sup>۱</sup>، دکتر گلاره کوچک پور<sup>۲</sup>، دکتر مریم السادات دانشپور<sup>۳</sup>، دکتر پروین میرمیران<sup>۱</sup>،  
دکتر فریدون عزیزی<sup>۴</sup>

۱) مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران، ۳) مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۴) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر پروین میرمیران؛ e-mail: Parvin.mirmiran@gmail.com

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به این که تاکنون هیچ مطالعه‌ای به بررسی برهم‌کنش الگوهای غذایی با پلی‌مورفیسم ژن‌های MC4R، ZNT8 و CCND2 نپرداخته است، این مطالعه مورد - شاهدی با هدف بررسی برهم‌کنش پلی‌مورفیسم‌های rs12970134 در ژن MC4R، rs1326634 در ژن ZNT8 و rs11063069 در ژن CCND2 با الگوهای غذایی در ارتباط با سندرم متابولیک انجام شد. مواد و روش‌ها: ۱۶۳۰ فرد از میان شرکت‌کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند. افراد مورد و شاهد از نظر سن، جنس و سال‌های پیگیری جور شدند. الگوهای تغذیه‌ای به روش تحلیل عملی بر روی ۲۵ گروه غذایی تعیین گردید. پلی‌مورفیسم‌های rs12970134 در ژن MC4R و rs1326634 در ژن ZNT8 به روش Tetra-Primer ARMS-PCR و rs CCND2 11063069 به روش ARMS-PCR تعیین ژنوتیپ شدند. یافته‌ها: میانگین سنی به ترتیب در افراد گروه مورد و شاهد 43/3±11 و 44/0±12 سال بود. دو الگوی غذایی سالم و غربی شناسایی شدند. شانس ابتلا به سندرم متابولیک در حاملین الل A از پلی‌مورفیسم rs12970134 در چارک چهارم الگوی غذایی غربی (OR: 1/71 (1/04-2/41)) در مقایسه با سایر گروه‌های ژنوتیپی افزایش یافت. در حاملین الل G از پلی‌مورفیسم rs11063069 در چارک چهارم الگوی غذایی سالم، نسبت شانس برای سندرم متابولیک (OR: 0/88 (0/39-1/78)) کاهش یافت، در حالی‌که در افراد با ژنوتیپ AA از پلی‌مورفیسم rs11063069 چنین روندی مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، تبعیت از الگوی غذایی سالم و یا غربی به ترتیب می‌تواند اثر پلی‌مورفیسم‌های rs12970134 و rs11063069 بر ابتلا به سندرم متابولیک را تغییر دهد.

**واژگان کلیدی:** سندرم متابولیک، پلی‌مورفیسم، MC4R، ZNT8، CCND2، الگوهای غذایی

دریافت مقاله: ۹۶/۷/۱۰ - دریافت اصلاحیه: ۹۷/۳/۲۸ - پذیرش مقاله: ۹۷/۳/۲۹

### مقدمه

سندرم متابولیک شامل مجموعه‌ای از عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی شامل چاقی شکمی، مقاومت انسولینی، دیس‌لیپیدمی (افزایش غلظت تری‌گلیسرید و کاهش غلظت HDL-C<sup>۱</sup> سرم) و فشار خون بالا می‌باشد.<sup>۱</sup> مجموعه‌ای از این اختلالات می‌تواند خطر دیابت نوع ۲ و

بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن‌ها را افزایش دهد.<sup>۲</sup>

وراثة و تغذیه به عنوان عوامل تاثیرگذار کلیدی بر بروز هم‌زمان اجزای سندرم متابولیک مطرح هستند. اثر الگوهای غذایی در بروز سندرم متابولیک در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است؛ به گونه‌ای که بیک و همکاران<sup>۳</sup> نشان دادند که الگوی غذایی سالم با مصرف انواع

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش مورد - شاهدی لانه گزیده انجام شد. بدین ترتیب که ابتدا از بین افراد شرکت‌کننده در فاز اول (بهمن ۷۷ تا مرداد ۸۰) یا فاز دوم (مهر ۸۰ تا شهریور ۸۴) مطالعه قند و لیپید تهران افراد بزرگ‌تر یا مساوی ۱۸ سال انتخاب شدند (۱۱۰۰۱ نفر از فاز اول و ۹۸۰۷ نفر از فاز دوم). در ادامه افرادی که در فاز اول و یا دوم مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک بودند از مطالعه حذف شدند (۵۲۸۰ نفر). سپس از بین کلیه افرادی که در طی فازهای اول و دوم مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک نبوده اما در فازهای بعدی مطالعه (سوم، چهارم و پنجم) 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 ( $\pm 5$  سال)، جنس، قرار داشتن تحت پوشش مراکز بهداشتی مشابه و طول مدت پیگیری، به صورت تصادفی جور شد. پس از حذف افراد با تاریخچه قلبی - عروقی، کاهش یا افزایش وزن بیشتر از ۵ کیلوگرم در ۶ ماه اخیر، بیماری‌های کلیوی، بارداری یا شیردهی و مصرف داروهای بیماری‌های قلبی عروقی، آنتی کوآگولانت، 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 ۱۶۳۰ 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 درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید (کد اخلاق: ECRIES94-02-15) و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از کلیه شرکت‌کنندگان اخذ گردید.

تمام خانوارهای انتخاب شده جهت مصاحبه، معاینه و 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، مصرف دارو، مصرف سیگار، وضعیت تحرک بدنی و وضعیت بارداری تکمیل گردید. سپس توسط پزشک مستقر در واحد بررسی قند و چربی‌های خون، فشار خون اندازه‌گیری و ثبت گردید. در مرحله بعد، وزن در محدوده ۱۰۰ گرم و قد در محدوده

میوه‌ها و سبزی‌ها، غلات، ماهی و غذاهای دریایی، مرغ، تخم‌مرغ، حبوبات و لبنیات می‌تواند تا ۲۴٪ خطر سندرم متابولیک را از پنجک<sup>i</sup> اول به پنجم کاهش دهد.<sup>۲</sup> مطالعات GWAS<sup>ii</sup> نیز نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌ها در ابتلای افراد به سندرم متابولیک یا اجزای آن موثر هستند.<sup>۴</sup> ال A از پلی‌مورفیسم ژن MC4R<sup>iii</sup>، rs1۷۷۰۰۶۳۳ به صورت معناداری در ارتباط با چاقی و دیابت نوع ۲ بوده است.<sup>۵</sup> میزان گلوکز پلاسمای ناشتا در حاملین ال C rs۱۳۲۶۶۶۳۴ بالاتر بود<sup>۷،۸</sup> و ال G از پلی‌مورفیسم rs۱۱۰۶۳۰۶۹ واقع در بخش بالا دستی ژن CCND2<sup>iv</sup> به طور معنی‌داری با بروز دیابت نوع دو مرتبط بوده است (OR=۱/۰۸).<sup>۹</sup>

تناقض در مورد اثر تنوع‌های ژنتیکی ژن‌های MC4R، ZNT8<sup>v</sup> و CCND2 بر بروز سندرم متابولیک و همچنین ناکارآمدی رژیم غذایی در بهبود این سندرم به مطرح شدن مسئله تعامل بین پلی‌مورفیسم‌ها (rs۱۲۹۷۰۱۳۴، rs۱۳۲۶۶۶۳۴ و rs۱۱۰۶۳۰۶۹) و عوامل رژیم غذایی در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن منجر شده است. هرچند اندک مطالعات انجام شده در این زمینه اغلب بر روی برهم‌کنش مواد مغذی با پلی‌مورفیسم‌ها متمرکز بوده<sup>۱۰،۱۱</sup> و در حال حاضر مطالعه‌ای در زمینه برهم‌کنش پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های MC4R، ZNT8 و CCND2 با رژیم غذایی به صورت جامع، یعنی الگوهای تغذیه‌ای و احتمال خطر سندرم متابولیک وجود ندارد. این در حالی است که اغلب غذاها حاوی مواد مغذی متعددی هستند که با هم اثرات هم افزایی یا آنتاگونیستی داشته و اصولاً دریافت یک ماده مغذی با دریافت ماده مغذی دیگر همراه است.<sup>۱۲-۱۴</sup> لذا این مطالعه مورد - شاهدی لانه گزیده جور شده در نظر دارد که پس از شناسایی الگوهای غذایی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک (گروه مورد) و گروه شاهد در مطالعه کهورت قند و لیپید تهران، برهم‌کنش الگوهای غذایی را با هریک از پلی‌مورفیسم‌های rs۱۱۰۶۳۰۶۹، CCND2، rs۱۳۲۶۶۶۳۴، ZNT8 و rs۱۲۹۷۰۱۳۴ MC4R در رابطه با خطر سندرم متابولیک و هریک از اجزاء آن را تعیین نماید.

- i - Quintile
- ii - Genome Wide Association Study
- iii - Melanocortin 4 receptor
- iv - Cyclin D2
- v - Zinc Transporter8

بررسی پلی مورفیسم rs1۲۹۷۰۱۳۴ و rs۱۳۲۶۶۶۳۴، با استفاده از روش Tetra-PCR primer Arms<sup>vii</sup> انجام شد. بررسی rs۱۱۰۶۳۰۶۹ به روش Arms-PCR انجام شد و با استفاده از ۳ پرایمر طراحی شده و دستگاه ترموسایکلر (شرکت Corbet استرالیا) صورت پذیرفت. دمای اتصال پرایمرها برای rs۱۲۹۷۰۱۳۴، rs۱۳۲۶۶۶۳۴ و rs۱۱۰۶۳۰۶۹ به ترتیب ۶۲/۵، ۶۴/۸، ۶۳/۱۳ درجه سانتی‌گراد در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS<sup>viii</sup> 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 الی جمعیت مورد بررسی با استفاده از نرم‌افزار پاور مارکر و آزمون Pearson's chi-squared test انجام گردید. در مورد متغیرهای تغذیه‌ای و بیوشیمیایی (تری‌گلیسرید) غیر نرمال از مقادیر لگاریتمی استفاده شد. برای مقایسه‌ی فراوانی متغیرهای کیفی و میانگین متغیرهای کمی با توزیع نرمال به ترتیب از آزمون Chi-square و تی استفاده شد.

در این مطالعه بررسی آماری داده‌ها بر مبنای "مدل غالب" انجام شد به گونه‌ای که حاملین الل خطر در یک گروه و سایرین در گروه دیگر قرار گیرند. لذا با توجه به پرخطر بودن الل A در rs12970134<sup>v</sup> و الل G در rs11063069<sup>vi</sup> افراد با ژنوتیپ‌های حامل الل خطر در یک گروه و افراد هموزیگوت الل در گروه دیگر قرار گرفتند. با توجه به این که در مورد rs۱۳۲۶۶۶۳۴ الل خطر همان الل رایج بود،<sup>vii</sup> آنالیز آماری در هر سه مدل ژنتیکی ممکن انجام شد و در مدل ژنتیکی مغلوب CC (هموزیگوت الل رایج) در مقابل CT+TT، نتایج معنی‌داری مشاهده شد.

جهت شناسایی الگوهای غذایی غالب از روش تحلیل عاملی<sup>ix</sup> بر روی داده‌های حاصل از پرسشنامه FFQ<sup>x</sup> استفاده شد. ابتدا اقلام غذایی به ۲۵ گروه غذایی غلات تصفیه شده، غذاهای آماده (فست فود)، میان وعده‌های شور، نوشابه‌ها، تخم‌مرغ، سبزی‌های برگ سبز، سبزی‌های قرمز - زرد، سبزی‌های نشاسته‌ای، سایر

۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری و ثبت شد. اندازه‌گیری دور کمر با استفاده از یک متر نواری غیرقابل ارتجاع در محدوده ۱ سانتی‌متر صورت گرفت دریافت‌های غذایی معمول با استفاده از پرسش‌نامه روا و پایای بسامد خوراک نیمه کمی FFQ، ۱۶۸ موردی ارزیابی شد.<sup>۱۰،۱۱</sup> تکمیل تمامی پرسش‌نامه‌ها توسط پرسش‌گران مجرب تغذیه 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. در این مطالعه به دلیل کامل نبودن جدول ترکیبات ایرانی از نظر اقلام غذایی و ریزمغذی‌ها، هر ماده غذایی و نوشیدنی از نظر مقدار انرژی و مواد مغذی دریافتی با استفاده از جدول ترکیب غذایی USDA تجزیه شد<sup>۱۲</sup> و برای اقلامی مانند کشک که در جدول ترکیبات USDA<sup>i</sup> موجود نبودند جدول ترکیبات ایرانی مورد استفاده قرار گرفت.<sup>۱۳</sup> 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 آموزش‌دیده 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<sup>ii</sup> برای هر فعالیت فیزیکی ثبت گردید. پایایی بالا و روایی نسبی متوسط برای پرسش‌نامه ترجمه شده به فارسی MAQ<sup>iii</sup> در بزرگسالان تهرانی گزارش شده است.

فاکتورهای بیوشیمیایی مانند: قند خون ناشتا (FBS<sup>iv</sup>)، تری‌گلیسرید (TG<sup>v</sup>)، لیپوپروتئین‌های با وزن مولکولی بالا (HDL-C) بر روی سرم این بیماران اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات CV<sup>vi</sup> درون و بین اندازه‌گیری برای قند خون سرم هر دو مورد ۲/۲ درصد و برای تری‌گلیسرید به ترتیب ۰/۶ و ۱/۶ درصد بود.

i -United States Department of Agriculture

ii- Metabolic Equivalent

iii -Modifiable Activity Questionnaire

iv- Fasting Blood Glucose

v -Triglyceride

vi -Coefficient of Variation

vii -Polymerase Chain Reaction

viii -Statistical package for Social Sciences

ix -Factor analysis

x -Food Frequency Questionnaire

### تعریف سندرم متابولیک

با توجه به تعریف ارائه شده توسط ATP III در این مطالعه افرادی دارای سندرم متابولیک بودند که حداقل سه شاخص از معیارهای سندرم متابولیک به شرح ذیل دارا باشند:<sup>۲۱</sup>

- قند خون ناشتا بالا: بزرگتر مساوی ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا مصرف داروهای کاهنده قند خون
- تری‌گلیسرید بالا: بزرگتر مساوی ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا مصرف داروهای کاهنده چربی خون
- HDL-C پایین پلاسما: کوچکتر مساوی ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای مردان و کوچکتر مساوی ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای زنان و یا مصرف داروهای کاهنده چربی خون
- افزایش فشارخون: افزایش فشار خون سیستول بزرگتر مساوی ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا افزایش فشارخون دیاستول بزرگتر مساوی ۸۵ میلی‌متر جیوه و یا مصرف داروهای کاهنده فشار خون
- چاقی شکمی: دور کمر بزرگتر مساوی ۹۵ سانتی‌متر برای مردان و زنان مطابق تعریف تعدیل شده سندرم متابولیک برای جامعه ایرانی

### یافته‌ها

#### ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک

##### گروه مورد و شاهد

توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول قطعات به دست آمده از الکتروفورز در جدول ۱ نمایش داده شده است. جدول ۲ ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه برهم‌کنش الگوهای غذایی را با هر یک از پلی‌مورفیسیم‌های 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) نشان می‌دهد. اختلاف معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر میانگین سنی در ابتدای مطالعه در مردان (مورد:  $41 \pm 12$ ؛ شاهد:  $44 \pm 12$  سال) و زنان (مورد:  $42 \pm 11$ ؛ شاهد:  $43 \pm 11$  سال) مشاهده نشد. افراد مورد در ابتدای مطالعه ( فاز سوم مطالعه قند و لیپید تهران) میانگین<sup>۱</sup> BMI بالاتری نسبت به گروه شاهد داشتند (۲۸/۱ در مقابل ۲۴/۰ کیلوگرم بر مترمربع).

سبزی‌ها، غلات کامل، میوه‌ها و خشکبار، آب‌میوه‌ها، مرغ، ماهی لبنیات پر چرب، لبنیات کم چرب، چربی‌های مایع، چربی‌های جامد، شیرینی‌ها، میان‌وعده‌های شیرین، گوشت قرمز، امعاء و احشاء، مغزها، دانه‌ها و تخمه، قهوه و چای و حبوبات از پیش تعریف شده طبقه‌بندی شدند.

طبقه‌بندی اقلام غذایی به گروه‌های غذایی بر مبنای تشابه مواد مغذی آن‌ها و بر اساس مطالعات قبلی و تعدیل آن‌ها بر اساس غذاهای ایرانی صورت گرفت.<sup>۲۰</sup> گروه‌های غذایی دریافتی به روش رگرسیون Residual نسبت به انرژی دریافتی تعدیل شدند. تحلیل مولفه‌های اصلی به روش PCA با دوران واریماکس (varimax rotation) همراه با آزمون Bartlett's test of Sphericity و KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) بر روی گروه‌های تعدیل شده انرژی، جهت تعیین الگوهای غذایی انجام شد. سپس فاکتورهای حاصله بر مبنای مقادیر ویژه ( $>1$ ) گروه‌های غذایی در آن‌ها مورد قضاوت قرار گرفتند. بدین ترتیب بر اساس بار عاملی اقلام غذایی، نمودار scree-plot و درصد واریانس، دو عامل یا الگو استخراج شد. نام‌گذاری عامل‌ها بر اساس گروه‌هایی که بیشترین بار مثبت را در هر عامل داشته‌اند، انجام شد. امتیاز هر فرد برای هر الگوی غذایی با محاسبه ترکیب خطی مقادیر استاندارد ۲۵ گروه غذایی با ضرایب حاصل از تحلیل عاملی به دست آمد و سپس نسبت به میانگین و انحراف معیار امتیاز استاندارد شد.

برای تعیین برهم‌کنش یا اثرمتقابل بین صدک‌های امتیاز الگوهای غذایی و پلی‌مورفیسیم‌ها در ارتباط با سندرم متابولیک از آزمون تعدیل شده با BMI ابتدای مطالعه رگرسیون لجستیک شرطی و سپس آزمون نسبت درست‌نمایی (مقایسه نسبت درست‌نمایی در دو مدل با و بدون اثر متقابل) استفاده شد.

برای تعیین نسبت شانس اجزای سندرم متابولیک در گروه‌های ژنوتیپ‌ها و امتیاز الگوهای غذایی، 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 بیشتر از ۱۴ سال) استفاده شد.

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول باندهای مشاهده شده به کمک الکتروفورز محصول PCR\*

| پلی مورفیسم | پرایمرها  | قطعات به دست آمده از الکتروفورز |
|-------------|---|---------------------------------|
| rs ۱۲۹۷۰۱۳۴ | Outer Forward : AGT AAG AGT<br>GAA GAT TTG AGG GAT GGA GA<br>Outer Reverse; TCT CTT CGA<br>GGA GTG TTT GAG TCT GA<br>Inner Forward: ATA CTG ACT<br>CTT ACC AAA CAA AGC ACG AA<br>Inner Reverse AGC ACC CTT CTG<br>ATA AAT CTT TGT TAG C | BP۱۱۴<br>BP۲۷۲<br>BP۲۹۸         |
| rs ۱۳۲۶۶۳۴  | Outer Forward: GAA GTT GGA<br>GTC AGA GCA GTC GCC<br>Outer Reverse; ATC TCA GTG CCT<br>CTT CCT TCA TGG TGA<br>Inner Forward; CTT CTT TAT<br>CAA CAG CAG CCC GCC<br>Inner Reverse TCT CCG AAC<br>CAC TAG GCT GTA CCA                     | BP۲۹۱<br>BP۲۳۴<br>BP۱۰۴         |
| rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ | Common: AAG CAC ATT GTC<br>TAG TGA TGA AGC ATA<br>Wild Primer: CAG ACA TCC<br>AAC CAA CTC GTT ACC A<br>Mutant Primer: CAG ACA TCC<br>AAC<br>CAA CTC GTT TAC G   | BP۲۸۳                           |

\*Polymerase chain reaction

شیرینی‌ها، فست فود، روغن‌های جامد، گوشت قرمز، میان وعده‌های شور، غلات تصفیه شده، لبنیات پرچرب، تخم‌مرغ، چای، قهوه و مرغ بود. این دو الگو جمعاً ۲۱٪ واریانس حاصل از تحلیل عاملی را تشکیل می‌دادند.

### ارتباط دریافت‌های غذایی شرکت‌کنندگان با امتیاز الگوهای غذایی

جدول ۵ دریافت‌های غذایی شرکت‌کنندگان بر حسب چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی در مطالعه تعیین برهم‌کنش پلی‌مورفیسم rs ۱۲۹۷۰۱۳۴ و rs ۱۳۲۶۶۳۴ و rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ با الگوهای غذایی در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن را نشان می‌دهد. در الگوی غذایی سالم، کربوهیدرات و انرژی دریافتی از چارک اول به چهارم افزایش معنی‌داری داشت. افراد در چارک چهارم الگوی غذایی سالم حدود ۱۲۰۰ کیلوکالری در روز افزایش دریافت انرژی در مقایسه با افراد در چارک اول داشتند. شرکت‌کنندگان در چارک اول و چهارم الگوی غذایی سالم به ترتیب ۶/۱±۵۷٪ درصد از کل انرژی و ۵/۰±۶۰٪ درصد از کل انرژی از کربوهیدرات دریافت کرده‌اند. دریافت اسید چرب اشباع از چارک اول به چهارم الگوی غذایی سالم کاهش داشت.

در الگوی غذایی غربی، انرژی دریافتی از چارک اول به چهارم افزایش معنی‌داری داشت. افراد در چارک چهارم الگوی غذایی غربی حدود ۱۳۰۰ کیلوکالری در روز افزایش دریافت انرژی در مقایسه با افراد در چارک اول را داشتند. علاوه بر این شرکت‌کنندگان در چارک چهارم الگوی غذایی غربی نسبت به چارک اول، چربی کل بیشتر (حدود ۷ درصد از انرژی) و همین‌طور اسید چرب اشباع بیشتری (حدود ۳ درصد از انرژی) دریافت می‌کردند. میزان دریافت اسیدهای چرب با یک باند دوگانه از چارک اول به چارک چهارم الگوی غذایی سالم به طور معنی‌داری کاهش یافت.

### برهم‌کنش امتیاز الگوهای غذایی با پلی‌مورفیسم‌های سندرم متابولیک و اجزای آن

جدول ۶ نسبت شانس سندرم متابولیک حاصل از آنالیز رگرسیون تعدیل شده شرطی برحسب چهارک‌های امتیاز الگوهای غذایی در گروه‌های ژنوتیپی rs ۱۲۹۷۰۱۳۴، rs ۱۳۲۶۶۳۴ و rs ۱۱۰۶۳۰۶۹ نشان می‌دهد. در این مطالعه، برهم‌کنش یا اثر متقابل معنی‌داری بین امتیاز الگوی غذایی غربی و گروه‌های ژنوتیپی rs ۱۲۹۷۰۱۳۴ MC4R مشاهده شد (Pi=۰/۰۴). به گونه‌ای که در حاملین الل خطر

در بین عوامل خطر سندرم متابولیک، غلظت HDL-C پایین (۸۲٪) و چاقی شکمی (۹۳٪) شیوع بالاتری داشتند. انرژی دریافتی شرکت‌کنندگان در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲۴۱۰±۱۰۷۲ و ۲۴۱۰±۸۷۰ کیلوکالری در روز بود که اختلاف معنی‌داری نداشت. افراد مورد و شاهد از نظر درصد دریافت درشت‌مغذی‌ها از انرژی دریافتی با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند. در مورد هر سه SNP، rs 12970134، rs 13266634 و rs 11063069 تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و ال‌ها در گروه مورد و شاهد وجود نداشت و فراوانی ژنوتیپ‌ها در مورد هر سه SNP از تعادل هاردی-واینبرگ تبعیت می‌کرد (جدول ۳).

### الگوهای غذایی در افراد شرکت‌کننده در مطالعه

بر اساس نمودار scree-plot دو الگوی غذایی سالم و غربی استخراج شد. جدول ۴ بار عاملی فاکتورها یا الگوهای غذایی غالب شناسایی شده در جمعیت مورد بررسی را نشان می‌دهد. الگوی غذایی سالم با مشخصه بار عاملی بالا در گروه‌های غذایی انواع سبزی‌ها (نشاسته‌ای و غیرنشاسته‌ای)، حبوبات، لبنیات کم چرب، غلات کامل، روغن‌های مایع، میوه و آب‌میوه شناسایی گردید. الگوی غذایی غربی دارای بار عاملی بالا در گروه‌های نوشیدنی‌های شیرین شده،

rs12970134 (AG+AA)، با افزایش چارک‌های الگوی غذایی غربی، شانس سندرم متابولیک افزایش می‌یابد (Ptrend=۰/۰۰۷).

جدول ۲- ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک گروه مورد (۸۱۷=تعداد) و شاهد (۸۱۷=تعداد)\*

| P     | مورد                   |                       | شاهد  |
|-------|------------------------|-----------------------|---|
|       | (دارای سندرم متابولیک) | (فاقد سندرم متابولیک) |   |
| ۰/۶۵۱ | ۴۳/۳۱(۱۱)              | ۴۳/۰۳(۱۲)             | سن (سال)  |
| ۰/۲۸۲ | ۴۱/۸(۱۲)               | ۴۴/۴(۱۲)              | مردان   |
| ۰/۱۳۵ | ۴۲/۹(۱۱)               | ۴۳/۷(۱۱)              | زنان  |
| ۰/۲۹۸ | ۱۶۹(۲۰/۷)              | ۱۷۷(۲۱/۷)             | مصرف اخیر سیگار تعداد (درصد)                          |
| ۰/۸۸۱ | ۷/۳۴(۱۳)               | ۷/۴۶(۱۲)              | فعالیت فیزیکی (معادل متابولیکی/ساعت/هفته)             |
| ۰/۱۸۹ | ۹/۵                    | ۱۱/۹                  | سطح تحصیلات بالای ۱۴ سال (درصد)                       |
| <۰/۰۱ | ۲۸/۱(۴)                | ۲۴/۰(۴) †             | BMI در ابتدای مطالعه (کیلوگرم بر متر مربع)            |
| <۰/۰۱ | ۴۷/۲                   | ۱۶/۰ †                | چاقی (درصد)   |
| <۰/۰۱ | ۹۳/۲(۱۱)               | ۸۳/۲(۱۰) †            | دور کمر در ابتدای مطالعه (سانتی‌متر)                  |
| <۰/۰۱ | ۹۰/۷                   | ۵۴/۰ †                | چاقی شکمی (درصد)                                      |
| <۰/۰۱ | ۱۲۱/۸(۱۷)              | ۱۱۲/۴(۱۵) †           | فشارخون سیستولیک در ابتدای مطالعه †(میلی‌متر جیوه)    |
| <۰/۰۱ | ۹۷/۶(۸)                | ۷۳/۸(۸) †             | فشارخون دیاستولیک در ابتدای مطالعه (میلی‌متر جیوه)    |
| <۰/۰۱ | ۵۸/۳                   | ۲۰/۶ †                | فشار خون (درصد)                                       |
| <۰/۰۱ | ۴۴/۸(۱۰)               | ۵۸/۹(۹) †             | HDL-C در ابتدای مطالعه                                |
| <۰/۰۱ | ۸۲/۶                   | ۲۸/۷ †                | HDL-C پایین (درصد)                                    |
| <۰/۰۱ | ۱۷۴/۱(۷۱)              | ۱۰۴/۵ (۴۲) †          | تری‌گلیسیرید در ابتدای مطالعه (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)  |
| <۰/۰۱ | ۶۸                     | ۱۴ †                  | تری‌گلیسیرید بالا (درصد)                              |
| <۰/۰۱ | ۱۰۹/۹۵(۱۰)             | ۸۷(۱۲)                | قند خون ناشتا در ابتدای مطالعه (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) |
| <۰/۰۱ | ۷۹/۱                   | ۲۱/۴ †                | قند خون ناشتا بالا (درصد)                             |
| ۰/۴۶۱ | ۲۴۱۰(۸۷۸)              | ۲۴۱۴(۱۰۷۲)            | انرژی دریافتی(کیلوکالری در روز)                       |
| ۰/۴۳۶ | ۵۹/۴(۹)                | ۵۹/۱(۸)               | کربو هیدرات دریافتی (درصد از انرژی)                   |
| ۰/۵۰۱ | ۲۹/۹(۷)                | ۳۰/۱(۸)               | چربی کل دریافتی (درصد از انرژی)                       |
| ۰/۱۸۷ | ۹/۸(۳)                 | ۱۰/۱(۳)               | چربی اشباع دریافتی (درصد از انرژی)                    |
| ۰/۸۱۲ | ۱۰/۰ (۲)               | ۱۰/۱ (۳)              | چربی غیر اشباع با یک باند دوگانه (درصد از انرژی)      |
| ۰/۵۲  | ۶/۱۹ (۲)               | ۶/۰۹ (۲)              | چربی غیر اشباع با چند باند دوگانه (درصد از انرژی)     |

\* مقادیر میانگین (انحراف معیار) هستند، جز در مواردی که ذکر شده است.  $P < 0.05$  †

BMI= Body Mass Index, MET-h/wk.: metabolic equivalent- hour per week, HDL-C=High Density Lipoprotein Cholesterol  
 † در این بررسی فاز سوم مطالعه قند و لیپید تهران (۸۶-۱۳۸۴) ابتدای مطالعه در نظر گرفته شده است. اندازه‌گیری متغیر مواجهه اصلی (تغذیه) در زمان وقوع پیامد (سندرم متابولیک) در فازهای ۳ یا ۴ یا ۵ می‌باشد.

بدین ترتیب که با افزایش تبعیت از الگوی غذایی سالم در ژنوتیپ‌های AG+GG از پلی مورفیسم rs11063069 نسبت شانس سندرم متابولیک کاهش می‌یابد ( $P \text{ trend} < 0/01$ ) در حالی که در افراد با ژنوتیپ AA از پلی مورفیسم rs11063069 چنین روندی مشاهده نشد ( $P \text{ trend} = 0/05$ ). در خصوص حاملین الل G از پلی مورفیسم rs11063069 در چارک چهارم الگوی غذایی سالم، نسبت شانس برای سندرم متابولیک (OR: 0/88 (0/39-1/78)) معنی‌دار نیست.

در حالی که در افراد با ژنوتیپ GG با افزایش امتیاز الگوی غذایی غربی افزایشی مشاهده نمی‌شود ( $P \text{ trend} = 0/32$ ). برهم‌کنش معنی‌داری بین الگوهای غذایی سالم و پلی مورفیسم rs12970134 وجود نداشت. هر چند در این مطالعه برهم‌کنش یا اثر متقابل معنی‌داری بین امتیاز هیچ‌یک از الگوهای غذایی شناسایی شده و گروه‌های ژنوتیپی rs13266634 مشاهده نشد، تبعیت از الگوی غذایی سالم توانست اثر rs11063069 در CCND2 مبتلا به سندرم متابولیک را تعدیل کند ( $P_i = 0/004$ ).

جدول ۳- فراوانی الل‌ها و ژنوتیپ‌های rs12970134, rs13266634 و rs11063069 در افراد شرکت‌کننده به تفکیک گروه مورد و شاهد

| پلی مورفیسم*      | مورد |       | شاهد |       |
|-------------------|------|-------|------|-------|
|                   | n    | %     | n    | %     |
| ژنوتیپ rs12970134 |      |       |      |       |
| GG                | 297  | 36/4  | 330  | 40/0  |
| GA                | 390  | 48/0  | 378  | 46/6  |
| AA                | 123  | 15/1  | 107  | 13/1  |
| ژنوتیپ rs13266634 |      |       |      |       |
| TT                | 39   | 4/8   | 52   | 6/4   |
| CT                | 292  | 35/7  | 296  | 36/2  |
| CC                | 486  | 59/0  | 469  | 57/4  |
| ژنوتیپ rs11063069 |      |       |      |       |
| AA                | 640  | 79/7  | 644  | 79/1  |
| AG                | 304  | 37/2  | 290  | 35/2  |
| GG                | 30   | 3/1   | 30   | 3/6   |
| الل rs12970134    |      |       |      |       |
| G                 | 989  | 120/0 | 1028 | 126/3 |
| A                 | 641  | 79/0  | 592  | 73/0  |
| الل rs13266634    |      |       |      |       |
| T                 | 370  | 45/2  | 400  | 49/0  |
| C                 | 1264 | 156/0 | 1232 | 153/0 |
| الل rs11063069    |      |       |      |       |
| A                 | 1083 | 133/0 | 1084 | 133/0 |
| G                 | 365  | 45/0  | 364  | 45/0  |

\*فراوانی الل‌ها و ژنوتیپ‌ها در گروه مورد (مبتلا به سندرم متابولیک) و شاهد (بدون سندرم متابولیک) برای هر سه پلی مورفیسم تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی ژنوتیپ‌ها در مورد هر سه SNP، از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کرد.

۱۱۰۶۳۰۶۹ وجود نداشت. از آنجایی‌که در این مطالعه تنها برهم‌کنش با سه پلی‌مورفیسم بررسی شده و در اکثر موارد p value کمتر از ۰/۰۱ بوده است نیازی به تعدیل P-Value برای تمام پلی‌مورفیسم‌ها نیست.

لذا نسبت شانس در این گروه نسبت به گروه فرانس پایین نیست اما شانس در این گروه نسبت به سایر چارک‌های تغذیه سالم کاهش یافته است. برهم‌کنش معنی‌داری بین الگوهای غذایی غربی و پلی‌مورفیسم

جدول ۴- بار عاملی الگوهای غذایی شناسایی شده در شرکت‌کنندگان در مطالعه\*<sup>†</sup>

| الگوهای غذایی |       | گروه‌های غذایی        |
|---------------|-------|-----------------------|
| سال           | غربی  |                       |
|               | ۰/۵۷  | نوشابه                |
|               | ۰/۵۵  | شیرینی‌ها             |
|               | ۰/۵۰  | فست فودها             |
|               | ۰/۴۵  | روغن جامد             |
|               | ۰/۴۵  | گوشت قرمز             |
|               | ۰/۴۴  | میان وعده‌های شور     |
|               | ۰/۴۴  | غلات تصفیه شده        |
|               | ۰/۳۹  | لبنیات پر چرب         |
|               | ۰/۳۶  | تخم‌مرغ               |
|               | ۰/۳۲  | چای و قهوه            |
|               | ۰/۲۵  | مرغ                   |
| ۰/۶۵          |       | سبزی غیر نشاسته‌ای    |
| ۰/۶۱          |       | سبزی نشاسته‌ای        |
| ۰/۵۸          |       | حبوبات                |
| ۰/۴۶          |       | لبنیات کم‌چرب         |
| ۰/۴۳          |       | غلات کامل             |
| ۰/۴۱          | ۰/۲۱  | آب‌میوه               |
| ۰/۳۴          | ۰/۳۱  | روغن مایع             |
| ۰/۲۶          |       | میوه‌ها               |
|               |       | ماهی                  |
|               |       | مغزها                 |
| ۱۰/۳۶         | ۱۱/۱۸ | درصد جمعی واریانس (%) |

\* مقادیر بارعاملی الگوهای غذایی از آنالیز تحلیل عاملی (factor analysis) به دست آمده‌اند. مقادیر بار عاملی بین ۰/۲ تا ۰/۲- برای آسانی جدول نمایش داده نشده‌اند. † Eigenvalues>1, KMO:0.75, P value for Bartlett's Test of Sphericity <0.001



جدول ۵- دریافت‌های غذایی شرکت‌کنندگان برحسب چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی

| دریافت‌های غذایی                     | الگوی غذایی سالم <sup>†</sup> |                   |                   |                   |        | الگوی غذایی غربی   |                   |                   |                   |        |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
|                                      | چارک ۱*<br>(n=۴۰۰)            | چارک ۲<br>(n=۳۹۸) | چارک ۳<br>(n=۴۱۳) | چارک ۴<br>(n=۴۱۹) | P      | چارک ۱*<br>(n=۴۲۳) | چارک ۲<br>(n=۴۱۳) | چارک ۳<br>(n=۴۱۳) | چارک ۴<br>(n=۳۸۹) | P      |
| انرژی<br>(کیلوکالری در روز)          | ۱۹۰۹ (۶۶) <sup>†</sup>        | ۲۰۸۲ (۶۳)         | ۲۴۲۷ (۶۱)         | ۳۱۲۱ (۶۲)         | <۰/۰۰۱ | ۱۹۵۲ (۶۱)          | ۲۱۸۸ (۶۰)         | ۲۵۵۱ (۵۹)         | ۳۲۱۲ (۶۱)         | <۰/۰۰۱ |
| کربوهیدرات<br>(درصد از انرژی)        | ۵۷/۶(۰/۶)                     | ۵۸/۱(۰/۶)         | ۵۹/۳(۰/۶)         | ۶۰/۳(۰/۵)         | <۰/۰۰۱ | ۵۸/۴(۰/۵)          | ۵۸/۰(۰/۵)         | ۵۸/۸(۰/۵)         | ۵۸/۶(۰/۵)         | ۰/۰۵۶  |
| چربی<br>(درصد از انرژی)              | ۲۸/۹(۰/۵)                     | ۲۹/۹(۰/۵)         | ۲۹/۷(۰/۵)         | ۳۰/۳(۰/۵)         | ۰/۰۷   | ۲۶/۶(۰/۵)          | ۲۸/۱(۰/۵)         | ۳۰/۲(۰/۵)         | ۳۳/۵(۰/۵)         | <۰/۰۰۱ |
| SFA <sup>‡</sup><br>(درصد از انرژی)  | ۱۰/۱(۰/۲)                     | ۹/۶(۰/۲)          | ۹/۷(۰/۲)          | ۹/۳(۰/۲)          | ۰/۰۳   | ۸/۵(۰/۲)           | ۹/۴(۰/۲)          | ۱۰/۲(۰/۲)         | ۱۱/۳(۰/۲)         | <۰/۰۰۱ |
| MUFA <sup>§</sup><br>(درصد از انرژی) | ۹/۶(۰/۲)                      | ۹/۹(۰/۲)          | ۹/۷(۰/۲)          | ۱۰/۰(۰/۲)         | ۰/۰۴   | ۱۱/۲(۰/۲)          | ۹/۹(۰/۲)          | ۹/۱(۰/۲)          | ۹/۶(۰/۲)          | ۰/۰۴۱  |
| PUFA <sup>¶</sup><br>(درصد از انرژی) | ۵/۴(۰/۱)                      | ۵/۶(۰/۱)          | ۵/۳(۰/۱)          | ۵/۵(۰/۱)          | ۰/۰۶۵  | ۶/۰(۰/۱)           | ۵/۹(۰/۲)          | ۶/۰(۰/۲)          | ۶/۱(۰/۲)          | ۰/۸۹۵  |

\*چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی، <sup>†</sup> الگوهای غذایی سالم و غربی، مقادیر mean (SE) هستند که برای سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری اخیر، قبلاً سیگاری بوده و هرگز سیگاری نبوده)، فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات (کمتر مساوی ۱۴ سال و بیشتر از ۱۴ سال) تعدیل شده‌اند. <sup>‡</sup> SFA = Saturated fatty acids اسیدهای چرب اشباع، <sup>§</sup> MUFA = Mono-unsaturated fatty acids اسید چرب غیراشباع با یک باند دوگانه، <sup>¶</sup> PUFA = Poly-unsaturated fatty acids اسید چرب غیراشباع با چند باند دوگانه

جدول ۶- مقادیر تعدیل شده نسبت شانسی (95% CI)\*<sup>†</sup> سندرم متابولیک برحسب چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی در گروه‌های ژنوتیپی پلی‌مورفیسم‌های MC4R، ZNT8 و CCND2 (۱۶۳۰=تعداد)

| ژنوتیپ                   | الگوی غذایی سالم |             |              |             |             | الگوی غذایی غربی |             |             |             |         |
|--------------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
|                          | چارک ۱           | چارک ۲      | چارک ۳       | چارک ۴      | P           | چارک ۱           | چارک ۲      | چارک ۳      | چارک ۴      | *P      |
| rs12970134<br>MC4R<br>GG | ۱                | ۱/۱۶        | ۱/۲۰         | ۰/۸۹        | C۰/۹۲۸      | ۱                | ۱/۳۷        | ۱/۲۱        | ۱/۴۱        | ۰/۳۲۲   |
|                          |                  | (۰/۶۸-۱/۳۷) | (۰/۶۷-۲/۱۳)  | (۰/۵۱-۱/۵۳) |             | (۰/۷۷-۲/۴۵)      | (۱/۰۹-۲/۱۱) | (۰/۷۷-۲/۱۷) |             |         |
| AG+AA                    | ۰/۸۷             | ۱/۱۵        | ۱/۲۱         | ۱/۲۹        | C۰/۴۰۱      | ۰/۷۵             | ۱/۲۵        | ۱/۴۹        | ۱/۷۱        | ۰/۰۰۷   |
|                          | (۰/۴۹-۱/۵۴)      | (۰/۶۸-۱/۹۴) | (۰/۷۴-۲/۰۸)  | (۰/۷۷-۲/۱۷) |             | (۰/۴۱-۱/۳۵)      | (۰/۷۵-۲/۰۸) | (۰/۸۷-۲/۵۳) | (۱/۰۴-۲/۴۱) |         |
| ZNT8<br>rs13226634       |                  |             |              |             | Pi=۰/۲۱     |                  |             |             |             | Pi=۰/۷۴ |
| CC                       | ۱/۲۶             | ۱/۳۵        | ۱/۱۸         | ۱/۳۹        | ۰/۵۳۴       | ۱/۵۰             | ۱/۴۴        | ۱/۶۰        | ۱/۵۲        | ۰/۴۲۳   |
|                          | (۰/۶۷-۲/۰۸)      | (۰/۸۴-۲/۱۵) | (۰/۷۱-۱/۹۴)  | (۰/۸۶-۲/۲۶) |             | (۰/۸۹-۲/۵۳)      | (۰/۸۸-۲/۳۶) | (۰/۹۸-۲/۶۱) | (۰/۹۲-۲/۵۰) |         |
| CT+TT                    | ۱/۱۴             | ۰/۹۰        | ۱/۲۶         | ۱           | ۰/۸۰۴       | ۱/۴۵             | ۱/۰۴        | ۰/۹۷        | ۱           | ۰/۳۴۹   |
|                          | (۰/۶۷-۱/۹۴)      | (۰/۵۲-۱/۵۳) | (۰/۷۵-۲/۱۲۴) |             | (۰/۸۴-۲/۴۹) | (۰/۹۲-۲/۷۰)      | (۰/۵۵-۱/۶۸) |             |             |         |
| CCND2<br>rs11063069      |                  |             |              |             | Pi=۰/۰۰۴    |                  |             |             |             | Pi=۰/۲۰ |
| AA                       | ۱                | ۱/۲۲        | ۱/۱۹         | ۱/۱۵        | ۰/۵۴۱       | ۱                | ۰/۹۱        | ۰/۷۵        | ۱/۱۱        | ۰/۸۵۷   |
|                          |                  | (۰/۸۶-۱/۴۸) | (۰/۸۰-۱/۵۱)  | (۰/۶۸-۱/۳۹) |             | (۰/۶۱-۱/۳۵)      | (۰/۵۰-۱/۱۱) | (۰/۷۴-۱/۶۶) |             |         |
| AG+GG                    | ۳/۰۱             | ۲/۴۴        | ۱/۹۹         | ۰/۸۸        | < ۰/۰۱      | ۰/۸۲             | ۰/۹۲        | ۰/۸۲        | ۰/۷۴        | ۰/۱۴۲   |
|                          | (۱/۹۵-۶/۱۹)      | (۱/۴۶-۴/۵۰) | (۱/۲۳-۳/۵۴)  | (۰/۳۹-۱/۷۸) |             | (۰/۵۱-۱/۳۲)      | (۰/۵۸-۱/۴۷) | (۰/۵۱-۱/۳۴) | (۰/۴۵-۱/۱۹) |         |

\* (95% CI) OR با استفاده از مدل رگرسیونی شرطی محاسبه و برای BMI ابتدای مطالعه تعدیل شده است.<sup>†</sup> افراد شرکت‌کننده در ۸ گروه برطبق چارک‌های امتیاز الگوهای غذایی و مدل ژنوتیپی طبقه‌بندی شده‌اند.<sup>‡</sup> P-trend در چارک‌ها و Pi=P interaction

## بحث

رژیم غذایی پر چرب می‌تواند از طریق مسیرهای اپی ژنتیکی با تغییر میزان متیلاسیون ژن MC4R در خاموش شدن این ژن نقش داشته باشد<sup>۲۴</sup> 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.<sup>۲۵،۲۶</sup>

تاکنون هیچ مطالعه‌ای ارتباط متقابل الگوهای غذایی و پلی مورفیسم<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۲۶۶۶۳۴ را بر اجزا سندرم متابولیک بررسی نکرده است و اغلب مطالعات به بررسی یک یا چند نوترینت (روی و منیزیم) پرداخته‌اند. عدم مشاهده اثر متقابل این پلی مورفیسم<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۲۶۶۶۳۴ و الگوهای غذایی می‌تواند به این دلیل باشد که تغییرات در اجزای سندرم متابولیک در پاسخ به تغییرات رژیمی، تحت کنترل چند ژن است که غالباً هر ژن سهم اندکی در ایجاد این تغییرات دارد و در آنالیزهایی که به بررسی اثر یا ارتباط یک ژن در مطالعات برهم کنش ژن - رژیم غذایی پرداخته شده، ممکن است این ارتباط مشاهده نشود.

در این مطالعه الگوی غذایی سالم دارای بار عاملی بالا در گروه‌های غذایی انواع سبزی‌ها و میوه‌ها است و از آنجا که مطالعات در گذشته هم نشان داده مصرف میوه و سبزی باعث کاهش شانس ابتلا به سندرم متابولیک می‌شود،<sup>۲۷</sup> می‌توان گفت مصرف این گروه‌هایی غذایی (انواع سبزی‌ها و میوه) توسط حاملین الل پر خطر<sup>۱۱۰۶۳۰۶۹</sup> IS باعث کاهش ابتلا به سندرم متابولیک در آن‌ها شده است. به نظر می‌رسد که در افراد دارای چنین ساختار ژنتیکی (AG/GG)، کیفیت رژیم غذایی بیشتر از میزان کالری دریافتی اهمیت دارد؛ به عبارت دیگر هر چند در این مطالعه از چارک اول به چارک چهارم الگوی غذایی سالم، میزان انرژی دریافتی افزایش می‌یابد، میزان دریافت گروه‌های میوه و سبزی هم افزایش می‌یابد، در نهایت شانس ابتلا به سندرم متابولیک در این گروه ژنوتیپی کاهش یافته است. این یافته می‌تواند تناقض بین نتایج مطالعاتی که ارتباط مصرف الگوهای غذایی سالم و شانس ابتلا به سندرم متابولیک را بررسی کرده‌اند را توجیه کند. در مطالعه اسماعیل‌زاده و همکاران الگوی غذایی سالم (سرشار از میوه‌ها، گوجه‌فرنگی، مرغ، حبوبات، سبزیجات برگی و کلمی، چای، آب‌میوه و غلات کامل) با خطر کمتر مقاومت انسولینی همراه بود ولی این ارتباط در مطالعه لوستی و همکاران<sup>۲۸</sup> و همین‌طور در مطالعه گوتیرز و همکاران<sup>۲۰،۲۹</sup> مشاهده نشد.

در این مطالعه مورد شاهده، دو الگوی غذایی سالم و غربی در ۱۶۳۴ نفر از بزرگسالان تهرانی شناسایی و تعریف شد و برهم‌کنش آن‌ها با پلی مورفیسم‌های<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۹۷۰۱۳۴،<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۲۶۶۶۳۴ و<sup>۱۱۰۶۳۰۶۹</sup> IS در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه هر چند هیچ برهم‌کنشی بین الگوی غذایی سالم و پلی مورفیسم<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۹۷۰۱۳۴ وجود نداشت، ولی تبعیت افراد از الگوی غذایی غربی توانست ارتباط بین<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۹۷۰۱۳۴ و ابتلا به سندرم متابولیک را تغییر دهد. به گونه‌ای که در حاملین الل A، با افزایش امتیاز الگوی غذایی غربی از چارک اول به چارک چهارم شانس ابتلا به سندرم متابولیک افزایش یافت. برهم‌کنش بین ژن MC4R و الگوهای غذایی توسط آزرین و همکاران<sup>۱</sup> هم گزارش شده است. در این مطالعه تبعیت از الگوی غذایی مدیترانه‌ای به عنوان مدلی از الگوی غذایی سالم در کاهش خطر دیابت تیپ دو در حاملین الل پر خطر<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۹۷۰۱۳۴ موثر بود.<sup>۲۲</sup> اثر تعدیل‌کنندگی الگوی غذایی مدیترانه‌ای در مطالعه آزرین و همکاران را می‌توان به میزان زیاد روغن زیتون، مغزها و ماهی در این الگوی غذایی نسبت داد ولی این گروه‌های غذایی (روغن زیتون، مغزها و ماهی) در الگوهای استخراج شده در مطالعه ما دارای بار عاملی ناچیزی بوده‌اند. از طرفی در مطالعه حاضر با افزایش پیروی از الگوی غذایی سالم میزان انرژی دریافتی از چارک اول به چارک چهارم افزایش یافت و به نظر می‌رسد افزایش انرژی دریافتی همراه با افزایش پیروی از الگوی غذایی سالم موجب تخفیف یا کاهش اثر الگوی غذایی بر پیامدهای اجزای سندرم متابولیک شده است. لبنیات پرچرب ممکن است به عنوان دلیلی برای مشاهده برهم‌کنش بین<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۹۷۰۱۳۴ و الگوی غذایی غربی در این مطالعه مطرح باشد. چندین مکانیسم می‌تواند نقش دریافت چربی در تشدید اثرات ژنوتیپ پرخطر<sup>۱۳۴</sup> IS1۲۹۷۰۱۳۴ در بروز سندرم متابولیک را توجیه کند. از آن جا 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.<sup>۲۳</sup> علاوه بر این مطالعات حیوانی نشان داده است که

اما این مطالعه محدودیت‌هایی هم دارد، الگوهای غذایی در این مطالعه تنها با توجه به دریافت‌های غذایی استخراج شده‌اند و داده‌ای در مورد عادات غذایی مانند الگوی وعده‌ها و میان وعده‌ها در دسترس نبود. همچنین امکان تعمیم یافته‌های الگوهای غذایی به کل جامعه ایرانی نیست، زیرا در ایران قومیت‌های متفاوت با خصوصیات اقتصادی اجتماعی متفاوت زندگی می‌کنند، در حالی‌که این مطالعه فقط روی منطقه ۱۳ تهران انجام شده است.

در مجموع بر اساس یافته‌های به دست آمده از این پژوهش به نظر می‌رسد که افراد حامل الل پر خطر  $rs12970134$  (الل A) به منظور کاهش ابتلا به سندرم متابولیک از الگوهای غذایی غربی پرهیز کنند از سوی دیگر در تبعیت از الگوی غذایی سالم می‌تواند به عنوان یک استراتژی جهت جلوگیری از ابتلا به سندرم متابولیک در افراد دارای الل پر خطر  $rs11062069$  (الل G) مد نظر قرار گیرد.

فوائد مصرف میوه و سبزی در کاهش سندرم متابولیک را می‌توان به وجود مقادیر زیاد پتاسیم، فیبر و منیزیم در این گروه از مواد غذایی و همین‌طور خواص آنتی‌اکسیدانی آن‌ها نسبت داد.

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به وجود مورد و شاهد جور شده با آن از افراد با خصوصیات دموگرافیکی متفاوت و همچنین استفاده از آنالیز الگوهای غذایی برای یافتن بهتر ارتباط متقابل ترکیب کل رژیم غذایی و زمینه ژنتیکی با پیامد سندرم متابولیک 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 سه SNP مختلف که هر کدام از سه جنبه مختلف به سندرم متابولیک مرتبط هستند (نقش  $rs12970134$  بر بروز چاقی شکمی، نقش  $rs13266634$  بر بروز مقاومت انسولینی و نقش  $rs11062069$  در تنظیم تقسیم سلولی) هم از نقاط قوت این پژوهش است.

## References

- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
- 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: 47-58.
- 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; 58: 757-64.
- 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.
- 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: e15542.
- 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: e24710.
- Mehta NN. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 708-10.
- 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: 2455-64.
- 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: 2607-12.
- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 3-9.
- Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1-2.
- Slattery ML. Defining dietary consumption: is the sum greater than its parts? *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 14-5.
- 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: 150-8.
- 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: 654-62.
- Yang Y, Breen L, Burd NA, Hector AJ, Churchward-Venne TA, Josse AR, et al. Resistance exercise

- enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *Br J Nutr* 2012; 108: 1780-8.
18. Azar M. Food Composition Table of Iran. Tehran: National Nutrition and Food Research Institute, University. SB.
  19. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012; 44: 981-90.
  20. Hosseini-Esfahani F, Djazaieri SA, Mirmiran P, Mehrabi Y, Azizi F. Which food patterns are predictors of obesity in Tehranian adults? *J Nutr Educ Behav* 2012;44: 564-73.
  21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e149-61.
  22. Ortega-Azorin C, Sorli JV, Asensio EM, Coltell O, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 137.
  23. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004; 145: 4880-9.
  24. 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: 193-7.
  25. 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 (Silver Spring)* 2012; 20: 306-12.
  26. Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One* 2009; 4: e6259.
  27. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1489-97.
  28. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008; 117: 754-61.
  29. Denova-Gutierrez E, Castanon S, Talavera JO, Gallegos-Carrillo K, Flores M, Dosamantes-Carrasco D, et al. Dietary patterns are associated with metabolic syndrome in an urban Mexican population. *J Nutr* 2010; 140: 1855-63.

Original Article

## Dietary Pattern Interactions with Polymorphisms of CCND2, ZNT8 and MC4R Genes, in Relation to Risk of Metabolic Syndrome and its Components

Hosseini-Esfahani F<sup>1</sup>, Koochakpoor G<sup>2</sup>, Daneshpour MS<sup>3</sup>, Mirmiran P<sup>1</sup>, Azizi F<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Nutrition and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, <sup>2</sup>Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran, <sup>3</sup>Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, <sup>4</sup>Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: [mirmiran@endocrine.ac.ir](mailto:mirmiran@endocrine.ac.ir)

Received: 02/10/2017 Accepted: 19/06/2018

### Abstract

**Introduction:** Few studies have investigated the interaction of food patterns with polymorphisms of the MC4R, ZNT8, and CCND2 genes. This study was performed to evaluate the interaction between MC4R rs12970134, ZNT8 rs13266634 and CCND2 rs11063069, polymorphisms and dietary patterns, in relation to MetS. **Materials and Methods:** A total of 1630 subjects were selected from participants of the Tehran Lipid and Glucose Study. The cases and controls were matched by age, gender and the years of follow-up. Dietary intakes were obtained using a valid and reliable semi-quantitative food frequency questionnaire. Dietary patterns were determined using factor analysis on 25 food groups. MC4R rs12970134 and ZNT8 rs13266634 polymorphisms were genotyped by Tetra-Primer ARMS-PCR Analysis, and CCND2 rs11063069 by the ARMS-PCR Analysis. **Results:** The mean ages were 43.3±11 and 43.03±12 years in cases and controls, respectively. Two healthy and western dietary patterns were identified. MetS risk increased in the fourth quartile of western dietary pattern scores, in A allele carriers of rs12970134 (OR: 1.71 (1.04-2.41), compared to other genotypes. This risk decreased in the fourth quartile of healthy dietary pattern scores in G allele carriers of rs11063069 (OR: 0.88(0.39-1.78), P trend<0.01). However, this trend was not observed in the AA genotype of rs11063069. **Conclusion:** According to the results of this study, adherence to healthy or western food patterns could respectively alter the effects of 12970134rs and 11063069rs polymorphisms, on the development of metabolic syndrome.

**Keywords:** Metabolic syndrome, Polymorphisms, MC4R, ZNT8, CCND2, Dietary pattern