

برهم کنش پلی‌مورفیسم ژن APOC3 و چربی‌های دریافتی در ارتباط با عوامل خطر سندرم متابولیک در بزرگسالان: مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

فیروزه حسینی اصفهانی^۱، دکتر مریم السادات دانشپور^۲، دکتر پروین میرمیران^۳، دکتر یدالله محرابی^۴، دکتر
مهدی هدایتی^۵، دکتر فریدون عزیزی^۵

(۱) مرکز تحقیقات تغذیه و غدد درون‌ریز، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۲) مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۳) گروه تغذیه و رژیم درمانی، دانشکده‌ی تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع
غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۴) گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید
بهشتی، (۵) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، **نشانی**
مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید
بهشتی، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: پژوهش حاضر با هدف بررسی برهم‌کنش پلی‌مورفیسم rs5128 (C>G) از ژن APOC3 و چربی‌های دریافتی در
ارتباط با اجزای سندرم متابولیک در بزرگسالان انجام شد. **مواد و روش‌ها:** پژوهش حاضر به روش مورد - شاهدی لانه‌گزیده در
قالب مطالعه‌ی قند و لیپید تهران صورت گرفت. هر یک از ۷۵۵ مورد (سن: سال ۱۸±) به صورت فردی با شاهد خود از نظر
سن و جنس همسان‌سازی گردید. دریافت‌های تغذیه‌ای از راه تکمیل پرسش‌نامه روا و پایا بسامد خوراک به دست آمد. تعیین
ژنوتیپ با استفاده از روش PCR-RFLP صورت پذیرفت. **یافته‌ها:** میانگین سنی مردان و زنان در گروه مورد و شاهد اختلافی
نداشت. فراوانی ال C ۸۱٪ بود که در گروه مورد و شاهد تفاوت نداشت. تحت مدل ژنتیک غالب، در زنان با ژنوتیپ
CG+GG با کلسترول دریافتی ≤ 208 میلی‌گرم در روز، خطر کلسترول - HDL پایین، ۱/۹۳ برابر در مقایسه با افراد با
کلسترول دریافتی > 208 بود. در مردان با ژنوتیپ CG+GG و دریافت اسید چرب اشباع (SFA) $\leq 9/8$ ٪ از انرژی،
نسبت شانس فشار خون دیاستولی بالا (۱/۴۶-۲/۱۵) برابر در مقایسه با افراد با دریافت SFA $> 9/8$ ٪ از انرژی بود. خطر
فشارخون دیاستولی بالا با افزایش دریافت اسیدچرب با یک باند دوگانه (MUFA) به بالاتر از ۹/۴٪ انرژی در حاملین ال G
در مقایسه با ژنوتیپ CC افزایش یافت. **نتیجه‌گیری:** پژوهش حاضر بیان‌گر برهم‌کنش چربی‌های دریافتی و پلی-
مورفیسم rs5128 با عوامل خطر سندرم متابولیک می‌باشد؛ افراد حامل ال G و با دریافت بالاتر کلسترول، SFA و MUFA،
شانس خطر بالاتری برای کلسترول - HDL پایین و فشارخون بالا در مقایسه با افراد هموزیگوت C داشتند.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، پلی‌مورفیسم، اسیدهای چرب دریافتی

دریافت مقاله: ۹۳/۴/۲۳ - دریافت اصلاحیه: ۹۳/۷/۲۷ - پذیرش مقاله: ۹۳/۷/۲۷

مقدمه

سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی شامل چاقی شکمی، اختلالات چربی خون و فشارخون بالا گفته می‌شود که موجب افزایش احتمال بروز بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت و بیماری‌های کلیوی می‌گردد. پژوهش‌ها نشان‌دهنده‌ی افزایش شیوع سندرم متابولیک در دنیا به ویژه در کشورهای آسیایی می‌باشد.^{۱-۳} در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران^۱، بروز سندرم متابولیک ۵۵۰/۹ در ۱۰۰۰۰ فرد سال می‌باشد که میزان آن در مردان بالاتر از زنان است.^۴ به نظر می‌رسد برهم کنش عوامل ژنتیکی و محیطی از جمله عوامل تغذیه‌ای نقش عمده‌ای در بروز این بیماری دارند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که برخی مواد غذایی از جمله انواع چربی‌های دریافتی می‌توانند به صورت بالقوه زمینه‌ی ژنتیکی ایجاد سندرم متابولیک را تغییر دهند و تفاوت‌های فردی در پاسخ به مداخلات تغذیه‌ای، اهمیت نگرش نوتریژنتیک را آشکار می‌سازد.^۵

تغییرات لیپیدهای سرم در پاسخ به مداخلات تغذیه‌ای (تغییر در میزان چربی‌ها و کلسترول دریافتی) در افراد مختلف متفاوت می‌باشد. برای نمونه در یک مطالعه میزان غلظت تری‌گلیسرید در افراد حامل الل نادر rs1799983 در NOS3 در پاسخ به تغییرات در دریافت اسیدهای چرب اشباع نشده پلی (n3-PUFAⁱⁱ) بیشتر بود، به ترتیبی که اثرات مفید مفید مصرف n3-PUFA برای کاهش تری‌گلیسرید، در این افراد از سایر افراد بیشتر می‌باشد.^۶ در پژوهش دیگری برهم‌کنش چربی دریافتی و C>T-1131T APOA5 و APOA5 S19W در ارتباط با تری‌گلیسرید و کلسترول پلاسما و فشار خون دیده شد. به این ترتیب که افراد حامل الل 1131C- در مقایسه با سایر افراد از رژیم کم چربی بیشتر سود برده و پروفایل لیپیدی بهتری داشتند. افراد حامل الل رایج S19W و رژیم کم چربی فشارخون پایین‌تری در مقایسه با سایر افراد داشتند. دریافت چربی اشباع بالاتر از ۱۵٪ انرژی دریافتی اثر rs7903146 بر سندرم متابولیک را افزایش داد.^{۷,۸}

ژن APOC3 از ژن‌های موثر در سوخت و ساز لیپوپروتئین‌ها، روی کروموزوم ۱۱q۲۳ قرار گرفته^۹ و در بررسی‌های متعددی ارتباط واریانت‌های آن با سندرم متابولیک و اجزا آن بررسی گردیده است. آپولیپوپروتئین

C3 به عنوان جزئی از ذرات غنی از تری‌گلیسرید از راه تداخل در گیرنده‌های برداشت لیپوپروتئین‌ها از عمل لیپوپروتئین لیپاز ممانعت می‌کند. یکی از واریانت‌های مهم ژن APOC3، 3U386 در ناحیه ترجمه نشده 3' است که در گذشته به عنوان SstI شناخته می‌شد. یک SNPⁱⁱⁱ پرموتر که در (IRE) Insulin Response Element قرار گرفته است. فراوانی الل G از این واریانت در جمعیت چینی ۳۴-۳۰٪، ژاپنی ۴۸-۲۵٪ و هندی ۲۶٪ و برای قفقازی ۱۱-۰٪ بوده است. در پژوهش قلبی در جمعیت تهرانی فراوانی الل G، ۱۶٪ بوده است.^{۸,۱۰} الل G پلی‌مورفیسم APOC3 3238C>G rs5128 با افزایش غلظت APOB، APOC3، کلسترول - LDL، تری‌گلیسرید پلاسما و فشارخون مرتبط بوده است.^{۱۱,۱۲} در یک مطالعه‌ی مداخله‌ای در افراد حامل الل G، رژیم با اسید چرب اشباع‌نشده مونو^{iv} بالا، مداخله مناسبی برای کاهش کلسترول - LDL بود، در صورتی‌که در افراد با ژنوتیپ CC رژیم NCEP^v گام ۱، بهترین گزینه برای کاهش کاهش چربی‌های خون بود.^{۱۳}

بنابراین با توجه به اهمیت ژن APOC3 و ترکیب چربی‌های دریافتی در سوخت و ساز لیپیدها و گلوکز خون و این‌که تاکنون مطالعه جامع و بر پایه جمعیت در زمینه برهم کنش واریانت‌های ژن APOC3 و انواع چربی‌های دریافتی در ارتباط با سندرم متابولیک انجام نشده، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین برهم کنش پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs5128 APOC3 3238C>G و انواع چربی‌های دریافتی با سندرم متابولیک و اجزا آن در گروهی از بزرگسالان تهرانی صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به روش مطالعه مورد - شاهده‌ی لانه گزیده (nested case-control) در قالب مطالعه قند و لیپید تهران، مطالعه‌ی آینده‌نگر در حال اجرا بر پایه‌ی جمعیت و با هدف تعیین شیوع عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر و بهبود شیوه‌ی زندگی به منظور پیشگیری یا حذف عوامل خطر در گروهی از ساکنین منطقه ۱۳ تهران، انجام شد.^{۱۴} مرحله‌ی اول TLGS، مطالعه‌ی مقطعی یا جمع‌آوری داده‌های پایه بود که

iii - Single Nucleotide Polymorphism

iv - Mono-Unsaturated Fatty Acid

v - National Cholesterol Education Programe

i - Tehran Lipid and Glucose Study

ii - Poly-Unsaturated Fatty Acid

شد تا بسامد مصرف خود را در مورد هر قلم از مواد غذایی پرسشنامه در طول سال گذشته برحسب روز، هفته، ماه یا سال گزارش نمایند. بسامد گزارش شده برای هر قلم غذایی که بر اساس مقادیر پیمانه های خانگی بود، به دریافت روزانه بر حسب گرم تبدیل گردید. با توجه به کامل نبودن جدول ترکیبات ایرانی از نظر تعداد اقلام غذایی و ریزمغذی ها برای تجزیه ی بیشتر اقلام غذایی از نظر انرژی و مواد مغذی دریافتی از جدول ترکیبات غذایی USDAⁱⁱ استفاده گردید.^{۱۸}

برای غذاهای ترکیبی (مانند پیتزا)، مواد مغذی بر اساس جمع مواد مغذی اقلام غذایی تشکیل دهنده ی آن غذا محاسبه گردید. ویژگی های شرکت کنندگانی که پرسشنامه FFQ را تکمیل کرده بودند، مشابه با کل جمعیت در مراحل پی گیری بود.^{۱۹}

بررسی های تن سنجی، فشارخون و فعالیت بدنی

وزن با کمینه پوشش و بدون کفش با استفاده از ترازوی دیجیتالی در محدوده ۱۰۰ گرم اندازه گیری و ثبت شد. قد افراد با استفاده از متر نواری در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف ها در شرایط عادی قرار دارند در محدوده ۱ سانتی متر اندازه گیری شد. نمایه ی توده ی بدنⁱⁱⁱ از تقسیم وزن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع) محاسبه گردید. دور کمر به موازات دور ناف، در انتهای بازدم طبیعی خود، با استفاده از یک متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون تحمیل هرگونه فشاری به بدن فرد با دقت ۱ سانتی متر صورت گرفت؛ در حالی که فرد پوشش نازک و یا لباسی به تن داشته که تغییری در اندازه کمر ایجاد نمی کرد.

برای اندازه گیری فشار خون، افراد ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه به صورت نشسته استراحت کردند. سپس فشار خون با استفاده از دستگاه فشارسنج جیوه ای دو بار اندازه گیری و میانگین آن به عنوان فشارخون فرد در نظر گرفته شد.

فعالیت بدنی با استفاده از پرسشنامه MAQ^{iv} شامل فهرستی از فعالیت های معمول روزانه ی زندگی، فراوانی و زمان صرف شده در هر هفته برای آن فعالیت، طی ۱۲ ماه گذشته، ارزیابی گردید. سطح فعالیت بدنی به صورت هفته/ ساعت - معادل متابولیک بیان گردید.^{۲۰،۲۱} پایایی بالا و روایی نسبی متوسط برای

روی ۱۵۰۰۵ فرد بالای ۳ سال در سال های ۸۰-۱۳۷۸ انجام شد. شرکت کنندگان به روش نمونه گیری خوشه ای تصادفی از سه مرکز بهداشتی درمانی انتخاب شده بودند. پی گیری شرکت کنندگان هر ۳ سال یکبار در سال های ۸۴-۱۳۸۱ (مرحله دوم)، ۸۷-۱۳۸۴ (مرحله سوم)، ۹۰-۱۳۸۷ (مرحله چهارم)، به منظور تکرار اندازه گیری های آزمایشگاهی و تن سنجی انجام شد. در پژوهش حاضر از بین افرادی که در مرحله اول و دوم مطالعه سندرم متابولیک نداشته و در مرحله ی سوم (۹۱۸=تعداد) یا چهارم (۸۲۷=تعداد) پی گیری دارای سندرم متابولیک بودند، داده های تغذیه ای ۲۸۵ و ۵۹۵ نفر به ترتیب در دسترس بود که تمام افراد واجد شرایط به عنوان مورد انتخاب شدند. هر مورد به صورت فردی با شاهد خود از نظر سن (±۵ سال)، جنس و طول مدت پی گیری به صورت تصادفی (در مواردی که بیشتر از یک کنترل برای مورد وجود داشت)، همسان گردید. افراد کنترل در انتهای مدت پی گیری بیشینه می توانستند یکی از اجزا سندرم متابولیک را دارا باشند.

پس از جور شدن افراد مورد و کنترل، افراد با تاریخچه ی بیماری های قلبی - عروقی، کاهش یا افزایش وزن بیشتر از ۵ کیلوگرم در ۶ ماه اخیر، بیماری های کبدی یا کلیوی، بارداری یا شیردهی و مصرف داروهای بیماری های قلبی - عروقی، ضد انعقادها، داروهای استروئیدی یا هورمونی (۱۷=تعداد)، عدم خلوص DNA استخراج شده در حدود (۲۱۰=تعداد) $1.6 < A260/A280 < 2$ ، و افرادی که نسبت انرژی دریافتی گزارش شده آن ها به انرژی توصیه شده خارج از محدوده ی ± 3 انحراف معیار بود (۲۳=تعداد)^{۱۵} حذف شدند، در نهایت داده های ۱۵۱۰ نفر، (۷۵۵ مورد و ۷۵۵ کنترل) برای تجزیه و تحلیل مورد بررسی قرار گرفت. تعیین ژنوتیپ ها در سال ۱۳۹۱ انجام شد. این پژوهش در کمیته ی اخلاق پژوهشکده ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید و رضایت نامه آگاهانه کتبی از کلیه شرکت کنندگان اخذ گردید.

دریافت های تغذیه ای

دریافت های غذایی معمول افراد با استفاده از پرسشنامه ی روا و پایایی بسامد خوراک نیمه کمی FFQⁱ ۱۶۸ قلمی جمع آوری گردید.^{۱۶،۱۷} از شرکت کنندگان خواسته

ii - United State Department of Agriculture

iii - Body Mass Index

iv - Modifiable Activity Questionnaire

i - Food Frequency Questionnaire

پرسش‌نامه ترجمه شده به فارسی MAQ در بزرگسالان تهرانی گزارش شد.^{۲۲}

بررسی‌های آزمایشگاهی

نمونه‌ی خون افراد شرکت‌کننده در پژوهش پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی در روز مراجعه بین ساعت ۷ تا ۹ صبح، اخذ گردید. نمونه‌ها ۳۰ تا ۴۵ دقیقه پس از جمع‌آوری با رعایت دستورالعمل‌های استاندارد، سانتریفیوژ شد. گلوکز ناشتا سرم با روش رنگ‌سنجی آنزیمی با استفاده از روش گلوکز اکسیداز انجام شد. تری‌گلیسرید سرم با روش رنگ‌سنجی آنزیمی با استفاده از آنزیم گلیسرول فسفات اکسیداز اندازه‌گیری شد. لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا پس از رسوب آپولیپروتئین بتا با اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری گردید. برای اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی نامبرده از کیت‌های آزمایشگاهی (شرکت پارس آزمون - ایران) استفاده گردید و تغییرات ضریب درون و برون آزمون برای تمام متغیرها کمتر از ۵٪ بود.

در پژوهش حاضر جایگاه ژنی دربردارنده‌ی واریانت مورد بررسی ابتدا به وسیله‌ی روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCRⁱ) به صورت یک توالی ۴۲۸ جفت بازی در پرموتر ژن APOC3 تکثیر گردید. توالی جفت پرایم‌های رفت و برگشت به ترتیب زیر بود: (F:5'-GGT GAC CGA TGG CTT CAG TT-3'; R:5'-CAGAAG GTG GAT AGA GCG CT-3') تکثیر قطعه‌ی مورد نظر دستگاه ترموسایکلر (شرکت Corbet - استرالیا) انجام گرفت. مرحله‌ی واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۳ دقیقه، مرحله‌ی تکثیر (۳۰ سیکل) در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه، ۵۵/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۲ دقیقه و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۹۰ ثانیه انجام شد. سپس مرحله‌ی طویل سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه صورت گرفت. پس از اطمینان یافتن از تکثیر موفقیت آمیز قطعه ژنی مورد نظر، محصولات PCR برای تعیین ژنوتیپ به مدت ۱۶-۱۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد تحت تاثیر آنزیم SacI انکوبه شدند. قطعات به دست آمده از برش این آنزیم به روش الکتروفورز در ژل آگاروز ۲٪ قابل تفکیک بودند. قطعات DNA با دستگاه ژل خوان (شرکت Optico، هلند) بررسی شدند. ژنوتیپ CC با قطعه ۴۲۸ bp، CG با قطعات

۴۲۸ bp، ۱۶۳ و ۲۵۶ و GG با قطعات ۱۶۳ bp و ۲۶۵ قابل تشخیص بودند.^{۱۰،۲۳}

تعاریف:

سندرم متابولیک بر اساس حدود تعریف شده‌ی بین‌المللی و بر اساس دور کمر تعیین شده برای جامعه‌ی ایرانی تعریف گردید؛ اندازه‌ی دور کمر بالاتر از ۹۵ سانتی‌متر در مردان و زنان به عنوان چاقی شکمی در نظر گرفته شد.^{۲۴} قند خون ناشتا بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر و یا مصرف داروهای پایین آورنده‌ی قند خون به عنوان قند خون غیرطبیعی تعریف گردید. اختلالات چربی‌های خون به صورت تری‌گلیسرید بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر صد میلی‌لیتر به عنوان افزایش تری‌گلیسرید خون، غلظت کلسترول - HDL پایین‌تر از ۴۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در مردان، و پایین‌تر از ۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در زنان، و یا مصرف داروهای پایین آورنده‌ی چربی خون تعریف گردید. فشار خون سیستمی بالاتر از ۱۳۵، یا دیاستولی بالاتر از ۸۵ میلی‌متر جیوه و یا مصرف داروهای پایین آورنده‌ی فشارخون، به عنوان فشار خون بالا در نظر گرفته شد. سندرم متابولیک شامل دارا بودن ۳ معیار یا بیشتر از ۵ شاخص‌های یاد شده می‌باشد.^{۲۴،۲۵} چاقی به عنوان BMI بالاتر از ۳۰ در نظر گرفته شد.

روش‌های آماری

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ و STATA(Statistic/Data analysis 12.0) صورت 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 انجام گردید. اختلاف فراوانی الی‌ها در گروه مورد- شاهد و مردان - زنان با استفاده از نرم‌افزار Plink 1.9 بررسی شد. در مورد متغیرهای تغذیه‌ای و بیوشیمیایی (تری‌گلیسرید) غیر نرمال از مقادیر لگاریتمی استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کیفی و کمی با توزیع نرمال به ترتیب از آزمون مجذور کای و آزمون تی استفاده شد. شرکت‌کنندگان بر پایه‌ی میانه انواع چربی‌های دریافتی (کل چربی، کلسترول، چربی‌های اشباع و غیر اشباع، چربی‌های غیراشباع با یک باند دوگانه) به دو گروه تقسیم شدند و نسبت شانس اجزای سندرم متابولیک در ارتباط با چربی‌های دریافتی در گروه‌های ژنوتیپی CC/CG+GG با

i - Polymerase Chain Reaction

($P=0/58$). افراد مورد در ابتدای مطالعه میانگین BMI بالاتری نسبت به گروه شاهد داشتند (کیلوگرم بر مترمربع $26/1$ در مقابل $22/6$). در بین عوامل خطر سندرم متابولیک، غلظت کلسترول - HDL پایین (83%) و چاقی شکمی (78%) شیوع بالاتری داشتند (جدول ۱). فراوانی ژنوتیپ‌ها از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کرد ($P=0/2$).

جدول ۲ مقادیر نسبت شانس برای برخی عوامل خطر سندرم متابولیک و چاقی را بر اساس گروه‌های مواد مغذی دریافتی در گروه‌های ژنوتیپی APOC3 5128 به تفکیک جنس نشان می‌دهد. در مردان دریافت SFA و MUFA ژنوتیپ‌های rs5128 در ارتباط با فشار خون بالا برهم‌کنش دارند. در زنان با دریافت کلسترول بالاتر از میانه نسبت شانس کلسترول - HDL پایین، در حاملین ال G در مقایسه با ژنوتیپ CC افزایش داشت.

نسبت شانس سندرم متابولیک و اجزای آن در ارتباط با درصد چربی کل دریافتی از انرژی در ژنوتیپ‌های CG+GG و CC با استفاده از رگرسیون لجستیک تعدیل شده بررسی، و برهم‌کنش معنی‌داری در مردان و زنان به تفکیک مشاهده نشد (داده‌ها در جدول نشان داده نشده است).

نمودار ۱ الف، ارتباط چاقی با کلسترول دریافتی در گروه‌های ژنوتیپی CG+GG و CC را مردان نشان می‌دهد. در افراد با ژنوتیپ CC و دریافت کلسترول بیشتر مساوی 20.8 میلی‌گرم در روز، نسبت شانس چاقی ($5/1-21/21$) برابر در مقایسه با افراد با کلسترول دریافتی کمتر از 20.8 میلی‌گرم در روز بود. در افراد با ژنوتیپ CG+GG و دریافت کلسترول بیشتر مساوی 20.8 میلی‌گرم در روز، نسبت شانس چاقی ($2/18-33/0$) برابر در مقایسه با افراد با کلسترول دریافتی کمتر از 20.8 میلی‌گرم در روز بود ($P<0/05$).

در زنان با ژنوتیپ CG+GG با افزایش کلسترول دریافتی بیشتر/مساوی 20.8 میلی‌گرم در روز، نسبت شانس کلسترول - HDL پایین $1/93$ برابر در مقایسه با افراد با کلسترول دریافتی کمتر از 20.8 میلی‌گرم در روز بود. در زنان با ژنوتیپ CC با افزایش کلسترول دریافتی بیشتر/مساوی 20.8 میلی‌گرم در روز، نسبت شانس کلسترول - HDL پایین، $0/55$ برابر در مقایسه با افراد با کلسترول دریافتی کمتر از 20.8 میلی‌گرم در روز بود (نمودار ۱ ب) ($P<0/05$). در مورد سندرم متابولیک و سایر اجزای آن،

استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک به دست آمد. برای تعیین مقدار P برهم‌کنش از آزمون نسبت درست‌نمایی استفاده شد. میانه‌ی دریافت کلسترول 20.8 میلی‌گرم در روز، MUFA $9/4\%$ از انرژی دریافتی، SFA $9/8\%$ از انرژی می‌باشد. مقادیر نسبت شانس با ضریب اطمینان 95% از آنالیز رگرسیون لجستیک در ۴ گروه ترکیبی ژنوتیپی و دریافتی مواد مغذی به دست آمده‌اند و با BMI ابتدای مطالعه، سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری اخیر، قبلاً سیگاری بوده، هرگز سیگاری نبوده)، فعالیت فیزیکی (کم، متوسط، شدید)، سطح تحصیلات (کمتر یا مساوی ۱۴ سال و بیشتر از ۱۴ سال) تعدیل شده‌اند. در مورد محاسبه نسبت شانس برای هر عامل خطر تعدیل تمام موارد یاد شده به اضافه مقادیر همان عامل خطر در ابتدای مطالعه انجام شده است. گروه کمتر از میانه دریافتی به عنوان رفرنس در نظر گرفته شده است.

Multiplicative interaction بین گروه‌های دریافتی مواد مغذی و ژنوتیپ‌ها در ارتباط با عوامل خطر پس از تعدیل با BMI ابتدای مطالعه، سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن (سیگاری اخیر، قبلاً سیگاری بوده، هرگز سیگاری نبوده)، فعالیت فیزیکی (کم، متوسط، شدید)، سطح تحصیلات (کمتر یا مساوی ۱۴ سال و بیشتر از ۱۴ سال) و مقادیر ابتدای مطالعه عوامل خطر مطابق شرح بالا با استفاده از آزمون نسبت درست‌نمایی به دست آمده است.

نسبت شانس سندرم متابولیک در ارتباط با چربی‌های دریافتی در گروه‌های ژنوتیپی CG/CG+GG با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک شرطی به دست آمد که براساس BMI ابتدای مطالعه تعدیل گردید. گروه‌های ژنوتیپی با توجه به فراوانی آن‌ها تعیین گردید.

یافته‌ها

میانگین سنی مردان در ابتدای مطالعه [مورد: $40/5(13)$ ، شاهد: $40/6(14)$ سال] و زنان [مورد: $44/8(11)$ ، شاهد: $44/9(11)$ سال] در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت. فراوانی ال‌ها در کل جمعیت برای ال C و G به ترتیب ۸۱ و 19% بود که در گروه مورد و شاهد ($P=0/82$) و همچنین در مردان و زنان ($P=0/66$) تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی ژنوتیپ‌ها در مردان و زنان معنی‌دار نبود

برهم کنش معنی‌داری در ارتباط با کلسترول دریافتی در گروه‌های ژنوتیپی APOC3 rs5128 مشاهده نشد.

در مردان با ژنوتیپ CG+GG و دریافت SFA بیشتر مساوی ۹/۸٪ از انرژی، نسبت شانس فشار خون سیستولی یا دیاستولی بالا به ترتیب (۱-۱/۴۶) و ۲/۱۵ و (۳/۷-۱/۸۴) در مقایسه با افراد با دریافت SFA کمتر از ۹/۸٪ از انرژی بود. برهم کنش معنی‌دار گروه‌های ژنوتیپی CC/CG+GG و SFA دریافتی در رابطه با فشارخون دیاستولی و فشارخون بالا مشاهده شد ($P < 0.05$) (نمودار ۲). در مورد سندرم متابولیک و سایر اجزای آن و چاقی، برهم کنش معنی‌داری در ارتباط با گروه‌های ژنوتیپی و چربی اشباع دریافتی مشاهده نشد (داده‌ها در جدول نشان داده نشده است).

در مردان با ژنوتیپ CG+GG و دریافت MUFA بیشتر/مساوی ۹/۴٪ از انرژی، نسبت شانس فشارخون دیاستولی بالا (۴/۲۴-۰/۹۴) برابر در مقایسه با افراد با دریافت MUFA کمتر از ۹/۴٪ از انرژی بود. در افراد واجد ژنوتیپ CC، نسبت شانس فشارخون دیاستولی بالا با دریافت MUFA بیشتر/مساوی ۹/۴٪ از انرژی، (۰/۸۹-۰/۳۴) برابر در مقایسه با افراد با دریافت MUFA کمتر از ۹/۴٪ از انرژی بود ($P < 0.05$) (نمودار ۳). رگرسیون لجستیک تعدیل شده، برهم کنش معنی‌دار گروه‌های ژنوتیپی و PUFA دریافتی در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن و چاقی نشان نداد (داده‌ها در جدول نشان داده نشده است).

جدول ۱- ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک گروه مورد (دارای سندرم متابولیک) و گروه شاهد (فاقد سندرم متابولیک): مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

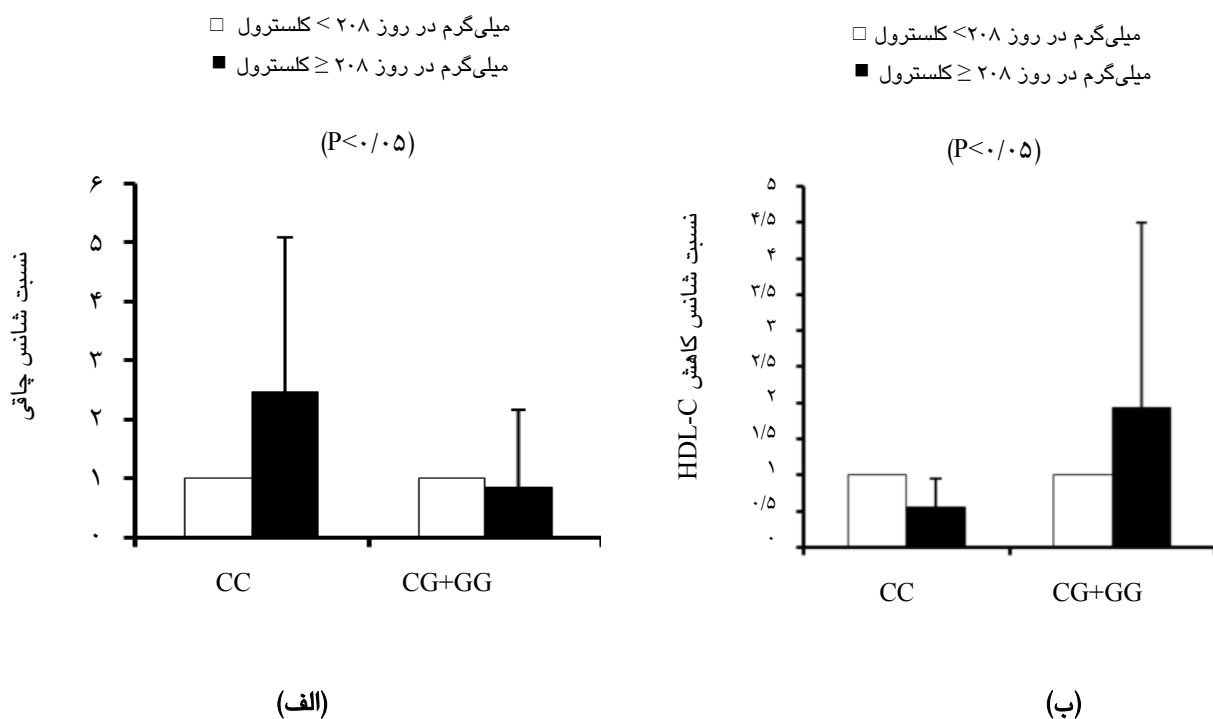
مقدار P*	شاهد	مورد	سن (سال)
۰/۸۴	۴۲/۳(۱۳)	۴۲/۳(۱۳)	مردان (۸۷۴=تعداد)
۰/۸۶	۴۰/۶(۱۴)	۴۰/۵(۱۳)	زنان (۶۳۶=تعداد)
۰/۸۸	۴۴/۹(۱۱)	۴۴/۸(۱۱)	مصرف اخیر سیگار (درصد)
۰/۱۳	۱۴/۲	۱۵/۴	فعالیت فیزیکی کم (درصد)
۰/۲۷	۵۲/۴	۵۴/۹	سطح تحصیلات بالای ۱۴ سال (درصد)
۰/۱۴	۱۱/۶	۹/۱	نمایه‌ی توده‌ی بدن در ابتدای مطالعه (کیلوگرم بر مترمربع)
<۰/۰۰۱	۲۲/۶(۴)	۲۶/۱(۴)	چاقی (درصد) تعداد
<۰/۰۰۱	۲۲(۳)	۲۸۸(۳۸)	دور کمر در ابتدای مطالعه (سانتی‌متر)
<۰/۰۰۱	۷۶/۸(۱۰)	۸۶/۰(۱۱)	چاقی شکمی (درصد) تعداد
<۰/۰۰۱	۲۸(۴)	۵۷۸(۷۸)	فشارخون سیستولی در ابتدای مطالعه (میلی‌متر جیوه)
<۰/۰۰۱	۱۰۸(۱۱)	۱۱۴(۱۳)	فشارخون دیاستولی در ابتدای مطالعه (میلی‌متر جیوه)
<۰/۰۰۱	۷۱/۳(۸)	۷۵/۵(۹)	فشارخون (درصد) تعداد
<۰/۰۰۱	۲۱(۳)	۳۷۱(۴۹)	کلسترول - HDL در ابتدای مطالعه (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
<۰/۰۰۱	۴۷/۷(۱۱)	۳۹/۰(۹)	کلسترول - HDL پایین (درصد) تعداد
<۰/۰۰۱	۱۴(۲)	۶۲۸(۸۳)	تری‌گلیسرید در ابتدای مطالعه
<۰/۰۰۱	۱۰۱(۴۴)	۱۵۴(۹۳)	تری‌گلیسرید بالا (درصد) تعداد
<۰/۰۰۱	۶(۱)	۵۴۸(۷۳)	قند خون ناشتا در ابتدای مطالعه (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
<۰/۰۰۱	۸۶/۲(۹)	۹۰/۳(۱۲)	قند خون ناشتا بالا (درصد) تعداد
<۰/۰۱	۱۰(۱)	۳۰۶(۴۱)	انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)
<۰/۰۱	۲۴۴۵(۹۲۸)	۲۵۴۷(۹۸۲)	کربوهیدرات دریافتی (درصد از انرژی)
۰/۹۸	۵۸/۶(۶)	۵۸/۶(۷)	چربی کل دریافتی (درصد از انرژی)
۰/۵۸	۳۰/۴(۶)	۳۰/۲(۶)	چربی اشباع دریافتی (درصد از انرژی)
۰/۰۶	۱۰/۲(۲)	۹/۹(۲)	چربی غیر اشباع با یک باند دو گانه (درصد از انرژی)
۰/۱۵	۸/۲۷(۴)	۸/۶۱(۴)	فراوانی allele های rs5128 (درصد) تعداد
۰/۸۲	۱۰۸۰(۸۱)	۱۲۳۰(۸۲)	C
	۲۵۰(۱۹)	۲۷۸(۱۸)	G
۰/۷۶	۴۹۶(۶۵)	۵۰۰(۶۶)	فراوانی ژنوتیپ‌های rs5128 (درصد) تعداد
	۲۴۰(۳۲)	۲۳۰(۳۱)	CC
	۲۰(۳)	۲۴(۳)	CG
			GG

*مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار است.

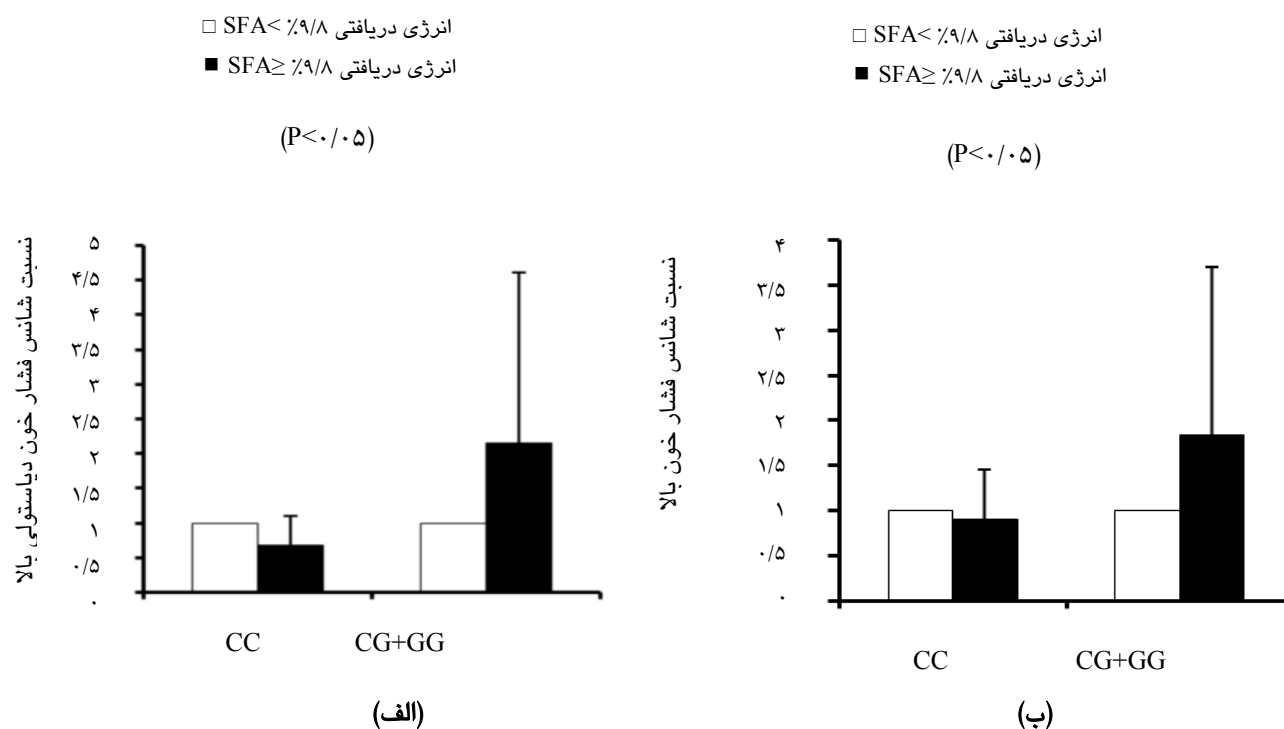
جدول ۲- مقادیر نسبت شانس (ضریب اطمینان ۹۵٪) برای برخی عوامل خطر سندرم متابولیک و چاقی بر اساس گروه های مواد مغذی دریافتی در گروه های ژنوتیپی APOC3 5128 به تفکیک جنس

مواد مغذی دریافتی					
زنان			مردان		
مقدار P	میانۀ	میانۀ	*P	میانۀ	میانۀ
۰/۳۴	SFA (درصد از انرژی دریافتی)		۰/۰۱	SFA (درصد از انرژی دریافتی)	
	فشارخون دیاستولی بالا			فشارخون دیاستولی بالا	
	۱/۰۹(۰/۵۷-۲/۰۹)	۱		۰/۶۸(۰/۴۲-۱/۱۰)	۱
۰/۱۵	CC (تعداد=۴۱۹)		۰/۰۵	CC (تعداد=۴۱۹)	
	CG+GG (تعداد=۲۱۷)			CG+GG (تعداد=۲۱۷)	
	۲/۴۳(۱/۰۲-۵/۷۸)	۱		۲/۱۵(۱/۰۰-۴/۶۰)	۱
۰/۸۰	SFA (درصد از انرژی دریافتی)		۰/۰۰۴	SFA (درصد از انرژی دریافتی)	
	فشارخون بالا			فشارخون بالا	
	۰/۸۲(۰/۴۷-۱/۴۵)	۱		۰/۹۱(۰/۵۷-۱/۴۵)	۱
۰/۰۳	CG+GG (تعداد=۲۱۷)		۰/۶۱	CG+GG (تعداد=۲۱۷)	
	کلسترول (میلی گرم در روز)			کلسترول (میلی گرم در روز)	
	۱/۵۸(۰/۷۴-۳/۳۸)	۱		۱/۸۴(۰/۹۱-۳/۷۰)	۱
۰/۷۶	HDL-C پایین		۰/۰۵	HDL-C پایین	
	چاقی			چاقی	
	۰/۹۱(۰/۴۸-۱/۷۲)	۱		۲/۴۸(۱/۲۱-۵/۱۰)	۱
۰/۰۳	CC (تعداد=۴۱۹)		۰/۸۵	CC (تعداد=۴۱۹)	
	CG+GG (تعداد=۲۱۷)			CG+GG (تعداد=۲۱۷)	
	۱/۱۳(۰/۴۸-۲/۶۱)	۱		۰/۸۵(۰/۳۳-۲/۱۸)	۱

* مقدار ۰/۰۵ P از نظر آماری معنی دار است.



نمودار ۱ - الف) ارتباط چاقی با کلسترول دریافتی در گروه‌های ژنوتیپی CC و CG+GG (APOC3 rs5128) در مردان ب) ارتباط HDL-C پایین با کلسترول دریافتی در گروه‌های ژنوتیپی CC و CG+GG (APOC3 rs5128) در زنان



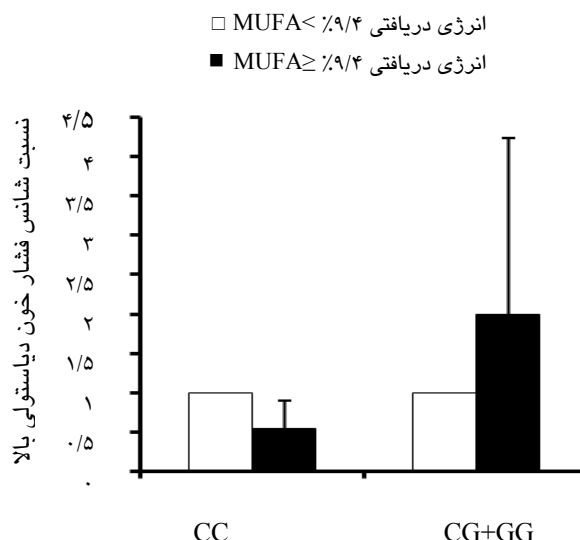
نمودار ۲ - ارتباط بین دریافت اسیدهای چرب اشباع شده (SFA) و فشار خون دیاستولی بالا (الف) و فشار خون بالا (فشار خون دیاستولی یا سیستولی بالا و یا مجموع آنها) (ب) در گروه‌های ژنوتیپی CC و CG+GG در مردان

یافته های متفاوت پیرامون ارتباط SNP با سندرم متابولیک و اجزای آن در بررسی های مختلف می تواند به علت تفاوت در تعریف معیارهای اجزا سندرم متابولیک، طراحی و جمعیت مورد مطالعه، جنس، ارتباطی که SNP مورد مطالعه می تواند با سایر ژن ها و یا پلی مورفیسم ها داشته باشد (برهم کنش ژن - ژن)، و تاثیر عوامل محیطی تغذیه ای بر جمعیت مورد مطالعه باشد؛ در واقع عوامل محیطی و تغذیه ای می توانند تعدیلی بر اثر ژنتیکی در رابطه با فنوتیپ سندرم متابولیک و اجزای آن داشته باشند و آن را کاهش یا افزایش دهند.^{۵,۳۰,۳۱}

در بررسی حاضر در مورد برهم کنش اسیدهای چرب دریافتی و ژنوتیپ ها در ارتباط با خطر فشارخون بالا و کلسترول - HDL پایین در مردان معنی دار بوده و در زنان تفاوت معنی دار نداشت که ممکن است به علت تعداد کمتر زنان نسبت به مردان در جمعیت حاضر باشد. به علاوه تفاوت اثر متقابل ژن و نوترینت ها در ارتباط با پروفایل لیپیدی در دو جنس در مطالعات مختلفی دیده شده است. Ordovas برهم کنش نوترینت ژنتیکی ژن APOE در مردان را در مطالعات مختلف در ارتباط با PUFA یافته است. دلیل اختلاف در دو جنس به درستی روشن نیست، ولی به احتمال زیاد به دلیل اثر هورمون های جنسی بر میزان بیان ژنتیکی می باشد. تکرار پژوهش ها در جمعیت های مختلف برای شناخت تفاوت عملکردی دو جنس ضروری است.^{۳۲}

در مطالعه ی حاضر در مردان هموزیگوت الل متداول ژنوتیپ (CC) با دریافت کلسترول بالای ۲۰۸ میلی گرم در روز، نسبت شانس آن ها به چاقی افزایش می یافت و در مردان حامل الل نادر (G) این افزایش مشاهده نشد. پژوهش های پیشین نیز برهم کنش غذاهای سرخ شده دریافتی و زمینه ی ژنتیکی افراد را در مردان و زنان آمریکایی نشان داده اند. در واقع افراد با زمینه ی ژنتیکی بالاتر چاقی، شانس ابتلا به چاقی بیشتری در رابطه با افزایش مصرف غذاهای سرخ شده دارند و یا مصرف زیاد غذاهای سرخ شده ممکن است اثر زمینه ی ژنتیکی روی چاقی را افزایش دهد.^{۳۳} در بررسی قبلی در جمعیت تهرانی نیز با افزایش امتیاز الگوی غذایی غربی که همراه با افزایش کلسترول دریافتی بود، نسبت شانس سندرم متابولیک در ژنوتیپ CC پلی مورفیسم APOC3، افزایش می یافت.^{۳۴}

اسیدهای چرب دریافتی از مهم ترین عوامل محیطی تغذیه ای در پاتوژنز و پیشرفت اجزای سندرم متابولیک



نمودار ۳- ارتباط بین دریافت اسید چرب اشباع نشده تک زنجیره ای (MUFA) و فشار خون دیاستولی بالا در گروه های ژنوتیپی CC و CG+GG در مردان

بحث

در مطالعه ی مورد - شاهده ی لانه گزیده ی حاضر، ژنوتیپ های APOC3 rs5128 در گروهی از ساکنین منطقه تهران تعیین شده و برهم کنش یا Interaction انواع چربی های دریافتی و ژنوتیپ ها در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن بررسی گردید. زنان حامل الل نادر و با دریافت بالاتر کلسترول، خطر کلسترول - HDL پایین بیشتری در مقایسه با افرادی که دارای الل متداول هموزیگوت بودند، داشتند. دریافت بالاتر SFA و MUFA در مردان حامل الل نادر با خطر فشارخون بالا ارتباط مستقیمی داشت. ارتباط سندرم متابولیک با دریافت انواع چربی ها در ژنوتیپ های APOC3 rs5128 تفاوتی نداشته و به عبارتی دریافت انواع چربی ها تعدیلی بر ارتباط ژنوتیپ ها با سندرم متابولیک نداشت.

در بررسی های قبلی در جمعیت تهرانی و هندی میزان تری گلیسرید پلازما در ژنوتیپ GG در مقایسه با سایر ژنوتیپ ها افزایش داشت.^{۱۰,۲۶} همچنین، در پژوهش های پیشین نشان داده شده که الل G با افزایش غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید و apoc3 همراه بوده،^{۲۷} که این ارتباط می تواند وابسته یا غیر وابسته به سایر پلی مورفیسم ها در ناحیه APOC3/A5 باشد.^{۲۸,۲۹}

هستند. در این بررسی دریافت SFA بالاتر از ۱۰٪، با افزایش نسبت شانس فشارخون بالا در حاملین الل مغلوب یعنی حدود ۲۵٪ جامعه‌ی مردان در مقایسه با ۶۵٪ افراد هموزیگوت الل غالب همراه بود. این امر نشان‌دهنده‌ی آن است که این افراد بیشترین سود را از کاهش دریافت SFA به کمتر از ۱۰٪ انرژی دریافتی خواهند داشت.

سازوکار تعدیل اسیدهای چرب بر خطر ژنتیکی SNP مشاهده شده نامشخص است و بررسی‌های بیشتری برای تعیین اثر بیولوژیکی برهم‌کنش ژن-نوترینت‌ها لازم است.^{۵۳۰}

در پژوهش حاضر خطر فشارخون دیاستولی بالا با افزایش دریافت MUFA به بالاتر از ۹/۴٪ انرژی در حاملین الل G افزایش یافت. به بیان دیگر افرادی که از نظر ژنتیکی در معرض خطر فشارخون دیاستولی بالا هستند، نسبت به افزایش MUFA و SFA حساس‌تر بوده و افزایش دریافت آن‌ها می‌تواند حساسیت ژنتیکی آن‌ها را به فشارخون بالا، افزایش دهد. اسید اولئیک مهم‌ترین جز MUFA دریافتی به راحتی و سریع‌تر اکسیده شده که به نوبه‌ی خود اثر منفی روی فشارخون دیاستولی خواهد گذاشت. همچنین، در نواحی غیرمدمیترا نه‌ای اسید اولئیک به طور عمده از منابع حیوانی تامین می‌شود تا روغن زیتون، به همین دلیل تشخیص تفاوت ارتباط MUFA و SFA با اجزا سندرم متابولیک مشکل است.^{۳۵}

در بررسی حاضر ارتباطی بین PUFA دریافتی و اجزا سندرم متابولیک در گروه‌های ژنوتیپی APOC3 rs5128 مشاهده نشد. اثر متقابل یا برهم‌کنش PUFA در گلوبول‌های

قرمز به عنوان شاخصی از دریافت PUFA و APOC3 rs5128 در مطالعه Rudkowska نشان داد که در افراد حامل الل G با افزایش PUFA n-3 در گلوبول‌های قرمز، نسبت کلسترول - HDL/کلسترول تام و غلظت ApoB100 افزایش می‌یابد.^{۳۶}

طولی بودن مطالعه و تعداد نمونه بالا از نقاط قوت این مطالعه می‌باشد. یافته‌های پژوهش حاضر تاکید بر در نظر گرفتن اثر متقابل عوامل ژنتیکی و نوترینت‌ها در مطالعات مختلف به منظور یافتن ارتباط نوترینت‌ها با پیامدها می‌نماید. بررسی تغذیه‌ای در طی یک دوره زمانی از محدودیت‌های پژوهش حاضر است، اگرچه بررسی تغذیه‌ای، دریافت‌های نوترینت‌ها را در طی یک سال قبل از وقوع MetS نشان می‌دهد. بررسی چندین ژن مرتبط با پروفایل لیپیدی و بررسی برهم‌کنش نوترینت‌ژنتیکی ترکیب چندین ژن با نوترینت‌ها در ارتباط با عوامل خطر سندرم متابولیک می‌تواند یافته‌های بهتری را در مقایسه با یک SNP نشان دهد. تکرار این بررسی‌ها در جمعیت‌های مختلف برای تایید ارتباط‌های مشاهده شده ضروری است.

در مجموع، پژوهش حاضر بیانگر برهم‌کنش نوترینت‌ژنتیکی APOC3 rs5128 و MUFA، SFA و کلسترول دریافتی در ارتباط با برخی عوامل خطر سندرم متابولیک می‌باشد، به این ترتیب که زنان حامل الل G و با دریافت بالاتر کلسترول، خطر کلسترول - HDL پایین بیشتری در مقایسه با افراد هموزیگوت C داشتند. دریافت بالاتر SFA و MUFA در مردان حامل الل G با خطر فشارخون بالا ارتباط مستقیمی داشت.

References

1. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375: 181-3.
2. Hadaegh F, Shafiee G, Ghasemi A, Sarbakhsh P, Azizi F. Impact of metabolic syndrome, diabetes and prediabetes on cardiovascular events: Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 342-7.
3. Hadaegh F, Zabetian A, Khalili D, Safarkhani M, Philip T James W, Azizi F. A new approach to compare the predictive power of metabolic syndrome defined by a joint interim statement versus its components for incident cardiovascular disease in Middle East Caucasian residents in Tehran. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 427-32.
4. Hadaegh F, Hasheminia M, Lotfaliany M, Mohebi R, Azizi F, Tohidi M. Incidence of metabolic syndrome over 9 years follow-up; the importance of sex differences in the role of insulin resistance and other risk factors. *PloS one* 2013; 8: e76304.
5. Phillips CM. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients* 2013; 5: 32-57.
6. Lamon-Fava S, Ordovas JM, Schaefer EJ. Estrogen in creases apolipoprotein (apo) A-I secretion in hep G2 cells by modulating transcription of the apo A-I gene promoter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2960-5.
7. Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Gomez P, Velasco MJ, Marin C, Perez-Martinez P, et al. The SstI polymorphism of the apo C-III gene is associated with insulin sensitivity in young men. *Diabetologia* 2002; 45: 1196-200.
8. Yin RX, Li YY, Lai CQ. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 140.
9. Brown S, Ordovas JM, Campos H. Interaction between the APOC3 gene promoter polymorphisms, saturated fat intake and plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* 2003; 170: 307-13.
10. Daneshpour MS, Faam B, Mansournia MA, Hedayati M, Halalkhor S, Mesbah-Namin SA, et al. Haplotype anal

- ysis of Apo AI-CIII-AIV gene cluster and lipids level: Tehran Lipid and Glucose Study. *Endocrine* 2012; 41: 103-10.
11. Olivieri O, Bassi A, Stranieri C, Trabetti E, Martinelli N, Pizzolo F, et al. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2003; 44: 2374-81.
 12. Pollex RL, Ban MR, Young TK, Bjerregaard P, Anand SS, Yusuf S, et al. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample. *BMC Med Genet* 2007; 8: 80.
 13. Lopez-Miranda J, Jansen S, Ordovas JM, Salas J, Marin C, Castro P, et al. Influence of the SstI polymorphism at the apolipoprotein C-III gene locus on the plasma low-density-lipoprotein-cholesterol response to dietary mono unsaturated fat. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 97-103.
 14. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10: 5.
 15. McCrory MA, Hajduk CL, Roberts SB. Procedures for screening out inaccurate reports of dietary energy intake. *Public Health Nutr* 2002; 5: 873-82.
 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: 150-8.
 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: 654-62.
 18. Food Composition Table (FCT), food and nutrition information center, United States Department of Agriculture (USDA); Available from: URL: www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp.
 19. Hosseini-Esfahani F, Jessri M, Mirmiran P, Bastan S, Azizi F. Adherence to dietary recommendations and risk of metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Metabolism* 2010; 59: 1833-42.
 20. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 Suppl: S498-504.
 21. Kriska AM, Knowler WC, LaPorte RE, Drash AL, Wing RR, Blair SN, et al. Development of questionnaire to examine relationship of physical activity and diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13: 401-11.
 22. 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: 279-82.
 23. Truett GE, Heeger P, Mynatt RL, Truett AA, Walker JA, Warman ML. Preparation of PCR-quality mouse genomic DNA with hot sodium hydroxide and tris (Hot SHOT). *Biotechniques* 2000; 29: 52, 4.
 24. Azizi F, Hadaegh F, Khalili D, Esteghamati A, Hosseini-panah F, Delavari A, et al. Appropriate definition of metabolic syndrome among Iranian adults: report of the Iranian National Committee of Obesity. *Arch Iran Med* 2010; 13: 426-8.
 25. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e19-24.
 26. Bhanushali AA, Das BR. Influence of genetic variants in the apolipoprotein A5 and C3 gene on lipids, lipoproteins, and its association with coronary artery disease in Indians. *J Community Genet* 2010; 1: 139-48.
 27. Russo GT, Meigs JB, Cupples LA, Demissie S, Otvos JD, Wilson PW, et al. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 2001; 158: 173-81.
 28. Hallman DM, Srinivasan SR, Chen W, Boerwinkle E, Berenson GS. Longitudinal analysis of haplotypes and polymorphisms of the APOA5 and APOC3 genes associated with variation in serum triglyceride levels: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006; 55: 1574-81.
 29. Talmud PJ, Hawe E, Martin S, Olivier M, Miller GJ, Rubin EM, et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3039-46.
 30. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, McManus R, Hercberg S, et al. Gene-nutrient interactions and gender may modulate the association between ApoA1 and ApoB gene polymorphisms and metabolic syndrome risk. *Atherosclerosis* 2011; 214: 408-14.
 31. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, McManus R, Hercberg S, et al. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 239-44.
 32. Ordovas JM. Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health. *Gend Med* 2007; 4 Suppl B: S111-22.
 33. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Huang J, Rose LM, Jensen MK, et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ* 2014; 348: g1610.
 34. Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Mehrabi Y, Hedayati M, Zarkesh M, et al. Western dietary pattern interact with APOC3 polymorphism on the risk of metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Nutrigenetics Nutrigenomics* 2014; 7: 105-17.
 35. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Cupples LA, Ordovas JM, et al. ACC2 gene polymorphisms, metabolic syndrome, and gene-nutrient interactions with dietary fat. *J Lipid Res* 2010; 51: 3500-7.
 36. Rudkowska I, Ouellette C, Dewailly E, Hegele RA, Boiteau V, Dube-Linteau A, et al. Omega-3 fatty acids, polymorphisms and lipid related cardiovascular disease risk factors in the Inuit population. *Nutr Metab (Lond)* 2013; 10: 26.

Original Article

Interaction of APOC3 Polymorphism and Dietary Fats on the Risk of Metabolic Syndrome

Hosseini-Esfahani F¹, Daneshpour M², Hedayati M², Mirmiran P³, Mehrabi Y⁴, Azizi F⁵

¹Nutrition and Endocrine Research Center, Obesity Research Center, & ²Cellular Molecular and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, & ³Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, & ⁴Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, & ⁵Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 14/07/2014 Accepted: 19/10/2014

Abstract

Introduction: The aim of this study was to evaluate the interaction between dietary fatty acids and the genetic variant of APOC3 rs5128 3238C>G in relation to metabolic syndrome (MetS) components in adults. **Materials and Methods:** In this matched nested case-control study, 755 MetS subjects and 755 controls were selected from among participants of the Tehran Lipid and Glucose Study. Dietary intake was determined using a valid and reliable food frequency questionnaire. APOC3 was genotyped by the conventional polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. **Results:** Mean ages of men and women were not different in cases and controls. The frequency of C allele was 81%, which did not differ in cases and controls or in men and women. Compared to CC genotype, low HDL-C risk was increased in women with the CG+GG genotypes and with cholesterol intakes ≥ 208 mg/day (OR: 1.93). In men with the CG+GG genotypes and saturated fatty acid (SFA) intakes $\geq 9.8\%$ of energy, OR of high diastolic blood pressure (BP) was 2.15(1-1.46), compared to individuals with SFA intake $< 9.8\%$ of energy and CC genotype. Compared to the CC genotype, the risk of high diastolic BP was higher in men carrying the G allele and consuming mono-unsaturated fatty acid (MUFA) intakes $\geq 9.4\%$ of energy. **Conclusions:** Results demonstrate a nutri-genetic interaction between rs5128 and fat intakes in relation to components of MetS; individuals with G allele carriers and higher intakes of cholesterol, MUFA or SFA had higher risk of low HDL-C and hypertension than the CC genotype.

Keywords: Metabolic Syndrome, Polymorphism, Fatty acid intakes