

## ارتباط دریافت غذایی بتا- کاروتن و بتا- کریپتوگزانتین با بروز مقاومت انسولین در بزرگسالان: مطالعه قند و لیپید تهران

سجاد خلیلی مقدم<sup>۱</sup>، دکتر زهرا بهادران<sup>۲</sup>، دکتر پروین میرمیران<sup>۳\*</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>۴</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه و غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- دکتری پژوهشی علوم تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه و غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

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

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

### چکیده

**زمینه و هدف:** بتا- کاروتن و بتا- کریپتوگزانتین با داشتن خاصیت آنتی اکسیدانی خود ممکن است باعث کاهش مقاومت انسولینی شوند. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین دریافت غذایی بتا کاروتن و بتا کریپتوگزانتین با خطر بروز مقاومت انسولینی در بزرگسالان انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه همگروهی آینده نگر در قالب مطالعه قند و لیپید تهران بر روی ۹۳۸ نفر (۴۲۱ مرد و ۵۱۷ زن) بین سنین ۱۹ تا ۸۲ سال انجام شد. ارزیابی دریافت های غذایی با استفاده از یک پرسشنامه نیمه کمی بسامد خوراک ارزیابی شد. میانگین روزانه دریافت غذایی بتا- کاروتن و بتا- کریپتوگزانتین اندازه گیری گردید. سطح سرمی گلوکز و انسولین در ابتدای مطالعه و بعد از ۳ سال پیگیری اندازه گیری و نمایه مقاومت به انسولین محاسبه گردید. به منظور تعیین خطر بروز مقاومت به انسولین در سبک های دریافت غذایی بتا- کاروتن و بتا- کریپتوگزانتین، آزمون لجستیک رگرسیون با تعدیل اثر متغیرهای مخدوشگر استفاده شد.

**یافته ها:** میانگین سن افراد در ابتدای مطالعه  $40.7 \pm 12.1$  سال بود. پس از سه سال پیگیری، دریافت بالاتر بتا- کاروتن به طور معنی داری با کاهش خطر مقاومت به انسولین همراه بود ( $P=0.01$ ،  $P\text{-value for trend}=0.04$ ،  $OR=0.77$ ،  $CI=0.25-0.95$ ). همچنین دریافت بالای بتا کریپتوگزانتین به طور معنی داری با کاهش خطر مقاومت انسولینی همراه بود ( $P=0.01$ ،  $P\text{-value for trend}=0.01$ ،  $OR=0.51$ ،  $CI=0.30-0.84$ ). نتیجه گیری: دریافت بالاتر بتا- کاروتن و بتا- کریپتوگزانتین از منابع غذایی می تواند با کاهش خطر بروز مقاومت به انسولین در افراد بزرگسال همراه باشد.

**کلید واژه ها:** انسولین، شاخص مقاومت به انسولین، بتا- کاروتن، بتا- کریپتوگزانتین

\* نویسنده مسؤول: دکتر پروین میرمیران، پست الکترونیکی [mirmiran@endocrine.ac.ir](mailto:mirmiran@endocrine.ac.ir)

نشانی: تهران، شهرک قدس، بلوار شهید فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، پلاک ۶۶، تلفن ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر ۲۲۴۱۶۲۶۴

وصول مقاله: ۱۳۹۴/۱۰/۲۱، اصلاح نهایی: ۱۳۹۵/۳/۲۹، پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۵/۲۰

### مقدمه

و نارنجی در میوه جات و سبزیجات نقش دارند (۱۰). از مجموعه کاروتنوئیدها، ۵ کاروتنوئید شامل بتا کاروتن، الفاکاروتن، لیکوپن، لوتین و بتا کریپتوگزانتین دارای بیشترین غلظت در رژیم غذایی و سرم انسان هستند (۱۱). مهم ترین منبع تامین کننده کاروتنوئیدها سبزیجات و میوه جات هستند. به طوری که گوجه فرنگی و محصولات حاصل از گوجه، هندوانه و گریپ فروت مهم ترین منبع لیکوپن؛ هویج، زرد آلو، اسفناج و بروکلی مهم ترین منبع بتا کاروتن؛ هویج، ذرت و سبزیجات برگ سبز مهم ترین منبع آلفا کاروتن و کاهو، کلم پیچ، کلم بروکسل و اسفناج هم از مهم ترین منابع لوتین و گزانتین هستند (۱۲).

مطالعاتی که ارتباط بین دریافت کاروتنوئیدها و خطر مقاومت انسولینی را مورد بررسی قرار داده اند؛ محدود و دارای نتایج

مقاومت به انسولین، به عنوان مهم ترین عامل خطر بروز سندرم متابولیک (۱)، بیماری های قلبی - عروقی (۲ و ۳)، بیماری آلزایمر و دیابت نوع دو (۴) تحت عنوان ناتوانی انسولین در انتقال کارآمد گلوکز به درون بافت های محیطی به ویژه ماهیچه اسکلتی و بافت ماهیچه ای تعریف می شود (۷-۵). عدم تعادل بین سیستم دفاع آنتی اکسیدانی، افزایش تولید رادیکال های آزاد و القاء استرس اکسیداتیو در گسترش مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد سلول های بتا پانکراس، عدم تحمل گلوکز و در نهایت دیابت نوع دو پیشنهاد شده است (۸ و ۹).

کاروتنوئیدها یک گروه از فیتو کیمیکال های پیگمان سنتز شده توسط باکتری ها و گیاهان هستند که در تولید پیگمان های زرد، قرمز

غذایی طی یک سال گذشته را به صورت روزانه، هفتگی یا ماهانه بیان نمودند. سپس اندازه سهم هر ماده غذایی که گزارش شد؛ براساس اندازه‌های خانگی به گرم تبدیل شد (۲۲). با توجه به کامل نبودن جدول ترکیبات ایرانی از نظر تعداد اقلام غذایی و ریزمغذی‌ها برای تجزیه بیشتر اقلام غذایی از نظر انرژی و مواد مغذی دریافتی، از جدول ترکیبات غذایی آمریکا استفاده گردید (۲۳). در این مطالعه، دریافت غذایی بتا کاروتن و کریتین به صورت میلی گرم در روز محاسبه شد.

ارزیابی اطلاعات دموگرافیک، شیوه زندگی و شاخص‌های تن‌سنجی در ابتدای مطالعه (فاز سوم مطالعه) و بعد از سه سال پیگیری (فاز چهارم مطالعه)؛ اطلاعات دموگرافیک و تن‌سنجی اندازه‌گیری شد. استعمال سیگار افراد با استفاده از مصاحبه به دست آمد. به این صورت که اگر افراد روزانه یا گاهی اوقات استعمال سیگار داشتند؛ به عنوان سیگاری و اگر سیگار نمی‌کشیدند؛ به عنوان غیرسیگاری در نظر گرفته شدند.

وزن با استفاده از ترازوی دیجیتال و با دقت ۱۰۰ گرم، در حالی که افراد دارای حداقل لباس و بدون کفش بودند و قد با استفاده از متر با دقت ۰/۵ سانتی‌متر در حالت ایستاده و بدون کفش اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی با استفاده از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع) محاسبه شد. دور کمر در ناحیه دور ناف با استفاده از متر با دقت ۰/۱ سانتی‌متر بدون هیچ فشاری بر شکم و با حداقل لباس پوشیده، اندازه‌گیری شد.

فعالیت بدنی با استفاده از پرسشنامه‌ای شامل فهرستی از فعالیت‌های معمول روزانه زندگی، فراوانی و زمان صرف شده در هر هفته برای فعالیت‌های سبک، متوسط، با شدت بالا و با شدت خیلی بالا، طی ۱۲ ماه گذشته ارزیابی گردید. سطح فعالیت بدنی به صورت معادل متابولیک در دقیقه در هفته بیان گردید. پایایی بالا (۰/۹۷) و روایی نسبی (۰/۴۹) برای پرسشنامه ترجمه شده به فارسی MAQ در بزرگسالان تهرانی گزارش شد (۲۴).

**ارزیابی آزمایشگاهی:** قندخون افراد شرکت کننده در مطالعه پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن با استفاده از نمونه خون سیاهرگی اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خون با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و در همان روز با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر سلکترا ۲ اندازه‌گیری شد. قندخون ناشتا با استفاده از رنگ‌سنجی آنزیمی و روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین سرم به وسیله روش الایزا اندازه‌گیری شد.

نمایه مقاومت به انسولین (HOMA-IR) (homeostatic model assessment of insulin resistance) با استفاده از تساوی  $22/5 \div$  گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر)  $\times$  انسولین ناشتا (میکرومول در میلی لیتر) محاسبه شد.

متناقضی هستند. برخی آنتی‌اکسیدان‌ها مانند بتا کاروتن، ویتامین C و ویتامین E دارای نقش قوی و محافظت کننده‌ای در برابر شرایط استرس اکسیداتیو هستند که به علت این خواص آنتی‌اکسیدانی و محافظتی در برابر شرایط اکسیداتیو باعث تعدیل در پاتوژنز بیماری‌های مزمن می‌شود (۱۵-۱۳). در مطالعات پیشین اثر مطلوب کاروتنوئیدها شامل بتا کاروتن و بتا کریتین بر روی مقاومت انسولینی نشان داده شده است (۱۶) و یک رابطه معکوس بین سطح سرمی کاروتنوئیدها و مقاومت انسولینی و سندرم متابولیک گزارش شده است (۱۹-۱۷). با توجه به شیوع بالای بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع دو و سندرم متابولیک و با توجه به شواهد اندک در ارتباط با بررسی ارتباط بتا کاروتن و کریتین با مقاومت به انسولین؛ این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین دریافت غذایی بتا کاروتن و بتا کریتین با خطر بروز مقاومت انسولینی در بزرگسالان انجام شد.

### روش بررسی

**افراد مورد مطالعه:** مطالعه حاضر در قالب مطالعه قند و لیپید تهران انجام گردید. مطالعه قند و لیپید تهران یک مطالعه همگروهی آینده‌نگر و ملی با هدف تعیین شیوع عوامل خطر ساز بیماری‌های مزمن غیرواگیردار و ایجاد شیوه زندگی سالم در راستای کاهش عوامل خط ساز در میان جمعیت شهری ساکن در منطقه ۱۳ تهران با سن ۳ سال و بیشتر انجام شده است. این طرح شامل دو بخش شامل مطالعه مقطعی عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی و پیگیری ۲۰ ساله آینده‌نگر بود که در چند فاز با فاصله زمانی تقریبی ۳/۶ ساله شامل فاز اول ۸۰-۱۳۷۸، فاز دوم ۸۳-۱۳۸۱، فاز سوم ۸۷-۱۳۸۴، فاز چهارم ۹۰-۱۳۸۸، فاز پنجم ۹۳-۱۳۹۱ و فاز ششم از سال ۱۳۹۴ در حال انجام است (۲۰).

در مطالعه طولی حاضر، ۱۱۴۱ نفر (۶۱۲ مرد و ۵۲۹ زن) بین سنین ۱۹ تا ۸۲ سال با اطلاعات کامل تغذیه، بیوشیمیایی و آنروپومتری که در فازهای سوم و چهارم مطالعه قند و لیپید شرکت کرده بودند؛ انتخاب شدند. چنانچه افراد کم و بیش گزارش‌دهی رژیم غذایی (انرژی دریافتی کمتر از ۸۰۰ یا بیشتر از ۴۲۰۰ کیلو کالری در روز) (۶۵ نفر) داشتند و یا در فاز سوم مطالعه ابتلا به مقاومت به انسولین (۱۳۸ نفر) داشتند؛ از مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت ۹۳۸ نفر (۴۲۱ مرد و ۵۱۷ زن) با داده‌های کامل تغذیه، تن‌سنجی، فعالیت فیزیکی و ارزیابی بیوشیمیایی برای آنالیز انتخاب شدند.

**ارزیابی دریافت‌های غذایی:** داده‌های تغذیه‌ای با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک ۱۶۸ آیتمی اعتبارسنجی شده (۲۱) توسط کارشناسان تغذیه مجرب در فاز سه مطالعه (سال‌های ۸۷-۱۳۸۴) جمع‌آوری شد. شرکت کننده در مطالعه تکرر مصرف هر ماده

جدول ۱: ویژگی‌های کلی افراد براساس وضعیت مقاومت به انسولین

متغیرها	بدون مقاومت به انسولین (۸۱۸ نفر)	دارای مقاومت به انسولین (۱۲۰ نفر)	p-value
سن (سال)	۴۰/۲±۰/۴۲	۴۲/۸±۱	* ۰/۰۲۳
مرد درصد	۴۵/۲	۴۷/۵	۰/۶۴
فعالیت فیزیکی (معادل متابولیک در ساعت در هفته)	۴۷/۲±۲۴/۳	۶۳/۵±۳۳/۲	* ۰/۰۴
استعمال سیگار (درصد)	۱۱/۶	۱۰/۵	۰/۷۴
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۱±۰/۲	۲۸/۹±۰/۴	* ۰/۰۰۱
دور کمر (سانتی‌متر)	۸۷/۵±۰/۴	۹۵/۰±۲/۹	* ۰/۰۰۱
در ابتدا	۹۱/۶±۰/۳	۹۹/۸±۰/۹	* ۰/۰۰۱
بعد از ۳ سال	۸۶/۹±۰/۴	۹۴/۴±۱/۲	* ۰/۰۰۷
غلظت قند سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۹۴/۰±۰/۶	۱۰۹±۱/۶	* ۰/۰۰۱
بعد از ۳ سال	۷/۲±۰/۱	۹/۷±۰/۲	* ۰/۰۰۱
در ابتدا	۱/۷±۰/۲	۴/۲±۰/۷	* ۰/۰۰۱
بعد از ۳ سال	۱/۵±۰/۰۲	۱/۲±۰/۰۵	* ۰/۰۰۱
در ابتدا	۱/۷±۰/۰۲	۴/۲±۰/۷	* ۰/۰۰۱
بعد از ۳ سال	۱/۷±۰/۰۲	۴/۲±۰/۷	* ۰/۰۰۱
در ابتدا	۱۲۶±۲/۳	۱۵۳±۶/۲	* ۰/۰۰۱
بعد از ۳ سال	۹۸±۱/۷	۱۶۰±۵/۵	* ۰/۰۰۱

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار هستند به جز داده‌هایی که درصد آنها ذکر شده است. از آزمون ANCOVA برای متغیرهای کمی با تعدیل سن و از آزمون کای اسکور برای متغیرهای کیفی استفاده شد.  $P < ۰/۰۵$ \*

دور کمر در طول مدت ۳ سال پیگیری به ترتیب ۱/۶ کیلوگرم و ۴/۱ سانتی‌متر بود. میانگین غلظت انسولین ناشتای سرم در ابتدای مطالعه و بعد از ۳ سال پیگیری به ترتیب ۹/۱ و ۹/۹  $\mu\text{U/mL}$  و بروز مقاومت انسولینی در پایان مطالعه ۱۲/۸ درصد برآورد شدند.

ویژگی‌های افراد شرکت کننده در مطالعه براساس بروز مقاومت انسولینی در جدول یک آمده است. افراد دارای مقاومت انسولینی با احتمال بیشتری دارای سن، وزن، غلظت قندخون و غلظت انسولین خون بالاتری در ابتدای مطالعه و بعد از ۳ سال پیگیری در مقایسه با افراد بدون مقاومت انسولینی بودند ( $P < ۰/۰۱$ ).

میانگین دریافت غذایی افراد دارای مقاومت انسولین و فاقد مقاومت انسولین در جدول ۲ آمده است. ارتباط آماری معنی‌داری برای تفاوت در دریافت غذایی بین دو گروه یافت نشد.

خطر مقاومت انسولینی (نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد) در سه هک دریافت غذایی بتاکاروتن و بتاکریپتوگزانتین در جدول ۳ آمده است. بعد از ۳ سال پیگیری ارتباط آماری معنی‌داری بین دریافت غذایی بتاکاروتن و بتاکریپتوگزانتین با مقاومت انسولینی یافت شد. در این مطالعه خطر مقاومت انسولین در افرادی که در سه هک بالایی دریافت بتاکاروتن بودند؛ در مقایسه با سه هک پایینی دریافت بتاکاروتن با تعدیل سن و جنس، به‌طور معنی‌داری کمتر بود ( $P = ۰/۰۱$ ،  $OR = ۰/۴۷$ ،  $CI = ۰/۲۸ - ۰/۷۸$ ،  $95\%$ ). همچنین این ارتباط بعد از تعدیل کردن متغیرهای نمایه توده بدنی، دور کمر، استعمال سیگار، فعالیت فیزیکی، انرژی دریافتی و دریافت غذایی فیبر به‌صورت معنی‌دار باقی ماند ( $P = ۰/۰۱$ ،  $OR = ۰/۴۲$ ،  $CI = ۰/۲۵ - ۰/۷۲$ ،  $95\%$ ). دریافت بالای بتاکریپتوگزانتین در مقایسه با دریافت پایین آن، هم در مدل تعدیل برای سن و جنس ( $P = ۰/۰۳$ ،

نمایه عملکرد سلول‌های بتا-انکراس (HOMA-B) استفاده از تساوی  $3/5 - \text{گلوکز ناشتا (میلی‌مول بر لیتر)} \div [\text{انسولین ناشتا (میکرومول در میلی‌لیتر)}]$  محاسبه شد (۲۵). در مطالعه حاضر افرادی که در آنها شاخص نمایه مقاومت به انسولین بیشتر یا مساوی ۳/۲ بود؛ به عنوان دارای مقاومت به انسولین شناخته شدند (۲۶).

**روش‌های آماری:** داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-20 تجزیه و تحلیل شدند. میزان دریافت بتاکاروتن و کریپتوگزانتین برای دریافت انرژی تعدیل شد (۱۰). دریافت غذایی بتاکاروتن و کریپتوگزانتین سه‌هک‌بندی شد. برای ارزیابی ویژگی‌های افراد شرکت کننده در دو گروه دارای مقاومت انسولینی و بدون مقاومت انسولینی، از آزمون کوواریانس (ANCOVA) برای متغیرهای کمی و از آزمون کای اسکور برای متغیرهای کیفی استفاده شد. نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای مقاومت انسولینی با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک (با استفاده از روش Enter) در سه‌هک‌های دریافت بتاکاروتن و کریپتوگزانتین با تعدیل متغیرهای مخدوشگر سن (سال)، جنس (مرد / زن)، نمایه توده بدنی (کیلوگرم / مجذور قد)، دور کمر (سانتی‌متر)، استعمال سیگار (استعمال سیگار، عدم استعمال)، فعالیت فیزیکی (معادل متابولیک-ساعت / هفته)، انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز) و دریافت غذایی فیبر (گرم در روز) محاسبه شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

میانگین سن افراد ۴۰/۷ سال و نمایه توده بدنی افراد در ابتدای مطالعه ۲۷/۲ مترمربع بر کیلوگرم بود. میانگین افزایش وزن و

جدول ۲: دریافت غذایی افراد مبتلا و غیرمبتلا به مقاومت به انسولین

متغیرها	بدون مقاومت به انسولین (نفر ۸۱۸)	دارای مقاومت به انسولین (نفر ۱۲۰)	p-value
انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)	۲۳۱۸±۲۵/۹	۲۳۱۵±۶۷/۸	۰/۹۶
کربوهیدرات (درصد از انرژی)	۵۷/۶±۰/۲۴	۵۸/۷±۰/۶۴	۰/۰۸*
پروتئین (درصد از انرژی)	۱۳/۶±۰/۰۰۸	۱۴/۰±۰/۲۲	۰/۰۷*
چربی (درصد از انرژی)	۳۱/۳±۰/۲۴	۲۹/۹±۰/۶۲	۰/۰۵*
میوه جات (گرم در روز)	۳۷۱±۹/۴	۳۳۰±۲۴/۷	۰/۱۲
سبزیجات (گرم در روز)	۲۷۶±۶/۵	۳۰۲±۱۷/۱	۰/۱۵
فیبر (گرم در روز)	۳۸/۷±۰/۰۷	۴۲/۸±۲/۱	۰/۶
بتا کاروتن (میلی گرم در روز)	۲/۹±۰/۰۸	۲/۷±۰/۰۲	۰/۴۵
بتا کریتین (میلی گرم در روز)	۰/۲۷±۰/۰۱	۰/۲۴±۰/۰۲	۰/۲۹

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار هستند.

\* P<۰/۰۵

جدول ۳: نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای ارزیابی ارتباط دریافت بتا کاروتن و بتا کریتین با مقاومت انسولینی

p-value	سه هک سوم (نفر ۳۱۳)	سه هک دوم (نفر ۳۱۲)	سه هک اول (نفر ۳۱۳)	
	۲/۳	۱/۱۴-۲/۳	< ۱/۱۴	بتا کاروتن (میلی گرم در روز)
۰/۰۱*	۰/۴۷ (۰/۲۸-۰/۷۸)	۰/۷۰ (۰/۴۴-۱/۱۱)	۱	مدل ۱
۰/۰۱*	۰/۴۳ (۰/۲۶-۰/۷۲)	۰/۷۱ (۰/۴۴-۱/۱۵)	۱	مدل ۲
	۰/۲۴	۰/۲۴-۰/۱۱	< ۰/۱۱	بتا کریتین (میلی گرم در روز)
۰/۰۳*	۰/۵۸ (۰/۳۶-۰/۹۵)	۰/۶۵ (۰/۴۱-۱/۰۵)	۱	مدل ۱
۰/۰۱*	۰/۵۱ (۰/۳۱-۰/۸۴)	۰/۶۷ (۰/۴۱-۱/۱۱)	۱	مدل ۲

مدل ۱: رگرسیون لجستیک با تعدیل برای سن و جنس

مدل ۲: تعدیل اضافی برای فعالیت جسمانی، وضعیت استعمال سیگار، نمایه توده بدنی، دور کمر، انرژی دریافتی و فیبر رژیم غذایی

\* P<۰/۰۵

مقاومت انسولینی شناخته شده بودند؛ ۴۱/۱ درصد گزارش شد (۳۰ و ۲۹).

در مطالعاتی که به بررسی ارتباط دریافت غذایی و سطح سرمی کاروتنوئیدها با هموستاز گلوکز و انسولین پرداخته شده؛ محدود و دارای نتایج متناقضی است. Ylönen و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی ارتباط معنی دار و معکوسی بین سطح سرمی بتا کاروتن و مقاومت انسولینی گزارش نمودند (۱۶). همچنین در یک مطالعه مقطعی، ارتباط معکوسی بین سطح سرمی کاروتنوئیدها و HOMA-IR در افراد غیردیابتی مشاهده گردید. در این مطالعه یک ارتباط معکوسی بین سطح سرمی بتا کاروتن، لوتئین و بتا کریتین با HOMA-IR در مردان و یک ارتباط معکوس و معنی داری بین سطح سرمی لیکوپن با مقاومت انسولینی در زنان گزارش شد (۳۱). در مطالعه Facchini و همکاران یک ارتباط معکوسی بین سطح سرمی آلفا کاروتن، بتا کاروتن و لوتئین و شاخص مقاومت انسولینی مشاهده شد (۳۲). در یک مطالعه مقطعی بر پایه تحلیل داده‌های جمعیت بزرگسال بررسی تغذیه‌ای و سلامت ملی (۲۰۰۶-۲۰۰۱) یک ارتباط معکوس بین سطح سرمی کاروتنوئیدها و مقاومت انسولینی گزارش گردید (۱۸). با این وجود در مطالعات دیگر ارتباط معنی داری بین سطح سرمی بتا کاروتن، لوتئین، لیکوپن و بتا کریتین با مقاومت انسولینی و

OR=۰/۵۸، CI=۰/۳۶-۰/۹۴) و همچنین تعدیل برای سایر متغیرهای مخدوشگر (P=۰/۰۱، OR=۰/۵۱، CI=۰/۳۰-۰/۸۴) به طور معنی داری با کاهش خطر مقاومت انسولینی همراه بود.

## بحث

با توجه به نتایج این مطالعه طی مدت سه سال پیگیری جمعیت بزرگسال زن و مرد، دریافت بیشتر بتا کاروتن و بتا کریتین با کاهش ۵۸ درصد و ۴۹ درصد در خطر مقاومت انسولینی همراه بود. در مطالعه حاضر شیوع مقاومت انسولینی (HOMA-IR) در شروع مطالعه (فاز ۳ مطالعه قند و لیپید تهران) ۱۹ درصد بود و بعد از حدود ۳ سال پیگیری بروز مقاومت انسولینی ۱۲/۸ درصد تعیین شد. در پیگیری یک جمعیت آمریکایی بین سال‌های ۱۹۸۸-۱۹۹۴ و ۲۰۰۲-۱۹۹۹ شیوع مقاومت انسولین از ۲ درصد به ۲/۲ درصد در افراد دارای قندخون طبیعی و از ۴ درصد به ۴/۵ درصد در مبتلایان به اختلال قندخون ناشتا افزایش یافت (۲۷). در یک مطالعه مروری شیوع مقاومت انسولینی بر اساس تعاریف مختلف از مقاومت انسولین بین ۳/۱ درصد و ۴۴ درصد متنوع بود (۲۸). شیوع مقاومت انسولین بر پایه HOMA-IR و غلظت سرمی تری گلیسرید و گلوکز، در زنان چاق ایرانی ۳۴ درصد و ۶۱ درصد بود. همچنین در مطالعه دیگر حاصل از جمعیت ایرانی شیوع مقاومت انسولین در افراد سالم بر این پایه که افراد دارای HOMA-IR ۱/۸ به عنوان دارای

مطالعه حاضر دارای برخی نقاط قوت شامل جمعیت بزرگ و مدت بالای پیگیری، کوهورت بودن مطالعه، استفاده از پرسشنامه بسامد خوراکی اعتبارسنجی شده بود. با این وجود مطالعه ما دارای تعدادی محدودیت مشخص بود. ارزیابی دریافت غذایی افراد صرفاً در ابتدای مطالعه، استفاده از جدول ترکیبات مواد مغذی USDA به جای استفاده از جدول ترکیبات مواد مغذی ایرانی، تعداد کم بروز مقاومت به انسولین و محدودیت قدرت آماری و عدم اندازه گیری برخی بیومارکرهای بیوشیمیایی مانند شاخص های التهابی و استرس اکسیداتیو از محدودیت های مطالعه حاضر است.

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در طول سه سال پیگیری، دریافت بالای بتاکاروتن و بتاکریپتو گزانتین از منابع غذایی به طور معنی داری با کاهش خطر مقاومت به انسولین همراه است. این ارتباط معکوس پیشنهاد می کند که کاروتنوئیدها ممکن است باعث افزایش حساسیت انسولینی شوند. براساس نتایج این مطالعه و یافته های پیشین، به نظر می رسد دریافت رژیم غذایی با انتخاب غذاهای غنی از بتاکاروتن و بتاکریپتو گزانتین اثر مفید و سودمندی بر افزایش سلامتی و پیشگیری از بیماری ها داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۰۴۰۹/۰۴۳۸) پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی بود. بدین وسیله از کارشناسان مجرب گروه تغذیه پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی برای انجام مصاحبه و ورود داده ها و از مدیریت واحد بررسی قند و چربی های خون صیمانه سپاسگزاری می نمایم.

### References

1. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Mar; 56 (Suppl 1): S25-9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601350
2. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 2002 Jul; 25(7): 1177-84.
3. Walcher D, Marx N. Insulin resistance and cardiovascular disease: the role of PPARgamma activators beyond their anti-diabetic action. *Diab Vasc Dis Res.* 2004 Oct; 1(2): 76-81. doi: 10.3132/dvdr.2004.011
4. Kohjima M, Sun Y, Chan L. Increased food intake leads to obesity and insulin resistance in the tg2576 Alzheimer's disease mouse model. *Endocrinology.* 2010 Apr; 151(4): 1532-40. doi: 10.1210/en.2009-1196
5. Evans JL. Antioxidants: do they have a role in the treatment of insulin resistance? *Indian J Med Res.* 2007 Mar; 125(3): 355-72.
6. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Haddad PS. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Jul; 7: 297-303. doi: 10.2147/DMSO.S60569
7. Tan SX, Fisher-Wellman KH, Fazakerley DJ, Ng Y, Pant H,

HOMA-IR یافت نشد (۳۳). اثر بالقوه کاروتنوئید غذایی در پیشگیری از مقاومت انسولینی به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است؛ اما یافته های پیشین گزارش کرده اند که رژیم غنی از بتاکاروتن و آلفاکاروتن با کاهش خطر دیابت نوع دو همراه است. در این مطالعه که بر روی مردان و زنان سالم طراحی شده بود؛ دریافت بالای بتاکاروتن با کاهش خطر دیابت همراه بود ( $P=0/01$ ,  $OR=0/78$ ). همچنین دریافت بالای آلفاکاروتن با کاهش خطر دیابت همراه بود ( $P=0/05$ ,  $OR=0/85$ ). با این حال دریافت کل کاروتنوئیدها و سایر کاروتنوئیدها مانند لیکوپن و بتاکریپتو گزانتین ارتباط معنی داری را با خطر دیابت نشان نداد (۳۴). در یک مطالعه که ری ۸۴۶ مرد سوئدی طی مدت ۷ سال پیگیری انجام شد؛ سهک بالای دریافت بتاکاروتن در مقایسه با سهک پایینی، با کاهش ۲۹ درصدی در خطر دیابت همراه بود (۱۱).

برخی مکانیسم ها برای توضیح اثر محافظتی بتاکاروتن در برابر گسترش مقاومت انسولینی ارائه گردید. یافته های پیشین پیشنهاد کرده اند استرس اکسیداتیو دارای نقش مهمی در مقاومت انسولینی است (۳۵ و ۳۶). اثر مطلوب بتاکاروتن و بتاکریپتو گزانتین روی مقاومت انسولین می تواند ناشی از خاصیت آنتی اکسیدانی آنها باشد (۳۷ و ۳۸). بتاکاروتن در بافت های چربی باعث برداشت اکسیژن های فعال (ROS) می شود که منجر به مهار مسیر پیام دهی استرس و بیان ژن های مرتبط با حساسیت انسولین در بافت های چربی می شود (۳۹). همچنین بتاکاروتن با restrain عامل الفا نکروز تومور باعث کاهش بیان ژن های ادیونکتین و ناقل نوع ۴ گلوکز (GLUT4) و همچنین عوامل ترجمه هایی مانند PPAR می شود که در نهایت باعث افزایش حساسیت انسولینی می شود (۳۹ و ۴۰).

- Li J, et al. Selective insulin resistance in adipocytes. *J Biol Chem.* 2015 May; 290(18): 11337-48. doi: 10.1074/jbc.M114.623686
8. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 May; 24(5): 816-23. doi: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78
9. Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Shiva N, Azizi F. Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab (Lond).* 2012 Jul; 9(1): 70. doi: 10.1186/1743-7075-9-70
10. Yilmaz B, Sahin K, Bilen H, Bahcecioglu IH, Bilir B, Ashraf S, et al. Carotenoids and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015 Jun; 4(3): 161-71. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.11
11. Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients.* 2014 Jan; 6(2): 466-88. doi: 10.3390/nu6020466
12. Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Rissanen TH. Carotenoids and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun; 83(6): 1265-71.

13. Frei B. Efficacy of dietary antioxidants to prevent oxidative damage and inhibit chronic disease. *J Nutr*. 2004 Nov; 134(11): 3196S-8S.
14. Han RM, Zhang JP, Skibsted LH. Reaction dynamics of flavonoids and carotenoids as antioxidants. *Molecules*. 2012 Feb; 17(2): 2140-60. doi: 10.3390/molecules17022140
15. Kaulmann A, Bohn T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr Res*. 2014 Nov; 34(11): 907-29. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.010
16. Ylönen K, Alfthan G, Groop L, Saloranta C, Aro A, Virtanen SM. Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jun; 77(6): 1434-41.
17. Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE. Effects of vitamins C and E and beta-carotene on the risk of type 2 diabetes in women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009 Aug; 90(2): 429-37. doi: 10.3945/ajcn.2009.27491
18. Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F, Reaven GM. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep; 72(3): 776-9.
19. Sugiura M, Nakamura M, Ikoma Y, Yano M, Ogawa K, Matsumoto H, et al. The homeostasis model assessment-insulin resistance index is inversely associated with serumcarotenoids in non-diabetic subjects. *J Epidemiol*. 2006 Mar; 16(2): 71-8.
20. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Präventivmed*. 2002; 47(6): 408-26.
21. 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 May; 13(5): 654-62. doi: 10.1017/S1368980009991698
22. 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 Dec; 59(12): 1833-42. doi: 10.1016/j.metabol.2010.06.013
23. Azar M, Sarkisian E. [Food composition table of Iran]. National Nutrition and Food Research Institute, Shaheed Beheshti University, Tehran. 1980. [Persian]
24. Delshad M, Ghanbarian A, Ghaleh NR, Amirshakeri G, Askari S, Azizi F. Reliability and validity of the modifiable activity questionnaire for an Iranian urban adolescent population. *Int J Prev Med*. 2015 Jan; 6: 3. doi: 10.4103/2008-7802.151433
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul; 28(7): 412-9.
26. Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med*. 2014 Jul; 12(7): 481-6.
27. Ioannou GN, Bryson CL, Boyko EJ. Prevalence and trends of insulin resistance, impaired fasting glucose, and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007 Nov-Dec; 21(6): 363-70. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2006.07.005
28. van der Aa MP, Fazeli Farsani S, Knibbe CA, de Boer A, van der Vorst MM. Population-Based Studies on the Epidemiology of Insulin Resistance in Children. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 362375. doi: 10.1155/2015/362375
29. Mohammadabadi F, Vafaiyan Z, Hosseini SM, Aryaie M, Eshghinia S. Assessment of Insulin Resistance with Two Methods: HOMA-IR and TyG Index in Iranian Obese Women. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2014; 6(1): 23-7. [Article in Persian]
30. Esteghamati A, Ashraf H, Esteghamati AR, Meysamie A, Khalilzadeh O, Nakhjavani M, et al. Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: the implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Jun; 84(3): 279-87. doi: 10.1016/j.diabres.2009.03.005
31. Sugiura M, Nakamura M, Ikoma Y, Yano M, Ogawa K, Matsumoto H, et al. The homeostasis model assessment-insulin resistance index is inversely associated with serumcarotenoids in non-diabetic subjects. *J Epidemiol*. 2006 Mar; 16(2): 71-8.
32. Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F, Reaven GM. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep; 72(3): 776-9.
33. Blondin SA, Yeung EH, Mumford SL, Zhang C, Browne RW, Wactawski-Wende J, et al. Serum retinol and carotenoids in association with biomarkers of insulin resistance among premenopausal women. *ISRN Nutr*. 2013 Jan; 2013: 619516. doi: 10.5402/2013/619516
34. Stuijs I, Cadier E, Beulens JW, van der A DL, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary intake of carotenoids and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Apr; 25(4): 376-81. doi: 10.1016/j.numecd.2014.12.008
35. Kim JH, Park HY, Bae S, Lim YH, Hong YC. Diethylhexyl phthalates is associated with insulin resistance via oxidative stress in the elderly: a panel study. *PLoS One*. 2013 Aug; 8(8): e71392. doi: 10.1371/journal.pone.0071392
36. Styskal J, Van Remmen H, Richardson A, Salmon AB. Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radic Biol Med*. 2012 Jan; 52(1): 46-58. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.441
37. Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk J, Ostalowska A, Zalejska-Fiolka J, Birkner E. Beta-carotene reduces oxidative stress, improves glutathione metabolism and modifies antioxidant defense systems in lead-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Oct; 280(1): 36-41. doi: 10.1016/j.taap.2014.07.006
38. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Carbonara S, Zito A, Ricci G, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 782137. doi: 10.1155/2013/782137
39. Kameji H, Mochizuki K, Miyoshi N, Goda T. -Carotene accumulation in 3T3-L1 adipocytes inhibits the elevation of reactive oxygen species and the suppression of genes related to insulin sensitivity induced by tumor necrosis factor-. *Nutrition*. 2010 Nov-Dec; 26(11-12): 1151-6. doi: 10.1016/j.nut.2009.09.006
40. Kataja-Tuomola M, Sundell JR, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, et al. Effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on the incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Jan; 51(1): 47-53. doi: 10.1007/s00125-007-0864-0

Original Paper

# The association of dietary $\beta$ -carotene and $\beta$ -cryptoxanthin with the incidence of insulin resistance in adults: Tehran Lipid and Glucose Study

Khalili Moghadam S (B.Sc)<sup>1</sup>, Bahadoran Z (Ph.D)<sup>2</sup>  
Mirmiran P (Ph.D)<sup>\*3</sup>, Azizi F (M.D)<sup>4</sup>

<sup>1</sup>M.Sc Student of Nutrition, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Science and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>2</sup>Ph.D in Nutrition, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Science and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>3</sup>Professor, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Science and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>4</sup>Professor, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Science, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

## Abstract

**Background and Objective:** Dietary intake of  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -cryptoxanthin may be associated with reduce the risk of insulin resistance, due to their antioxidant properties. The aim of this study was to determine the relation between dietary intake of  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -cryptoxanthin and the risk of insulin resistance in adults.

**Methods:** In this prospective cohort study, 938 (421 men and 517 women), aged between 19 to 82 years were selected from among participants of the Tehran Lipid and Glucose Study in Iran. Dietary intake of  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -cryptoxanthin were determined using a valid and reliable food frequency questionnaire. Fasting serum glucose and insulin were measured at base line and again after a 3-year of follow up. Logistic regression models were used to estimate the occurrence of insulin resistance across tetiles of  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -cryptoxanthin with adjustment for potential confounding variables.

**Results:** The mean age of participants was  $40.7 \pm 12.1$  years.  $\beta$ -carotene was inversely associated with insulin resistance after adjustment for confounder variables (95% CI= 0.25–0.72, OR= 0.42, P-value for trend=0.01). Also, an inverse association was found between dietary intake of  $\beta$ -cryptoxanthin and insulin resistance risk (95% CI= 0.30-0.84, OR= 0.51, P-value for trend=0.01).

**Conclusion:** There was inverse association between dietary intake of  $\beta$ -carotene and  $\beta$ -cryptoxanthin and risk of insulin resistance in adults.

**Keywords:** Insulin, Insulin resistance index,  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin

\* Corresponding Author: Mirmiran P (Ph.D), E-mail: [mirmiran@endocrine.ac.ir](mailto:mirmiran@endocrine.ac.ir)

Received 11 Jan 2016

Revised 18 Jun 2016

Accepted 10 Aug 2016