Arc

مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دی ۱۳۹۷، دوره ۷۶، شماره ۱۰، صفحه‌های ۶۷۸ تا ۶۸۵ TUMJ

مقاله اصیل

برهمکنش گروه‌های غذایی با هریک از پلی‌مورفیسم‌های CCND2، ZNT8 و MC4R در رابطه با خطر سندرم متابولیک و اجزای آن

گلاره کوچک‌پور[1]، فیروزه حسینی-اصفهانی[2]، مریم السادات دانشپور[3]، پروین میرمیران[2*]، فریدون عزیزی[4]

۱- گروه تغذیه و صنایع غذایی، دانشکده علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران.

۲- مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، 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.

*نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، خیابان یمن، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

تلفن: ۰۲۱- ۲۲۴۳۲۵۰۰

E-mail: mirmiran@endocrine.ac.ir

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۰۵ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۱۲ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۰/۲۰

زمینه و هدف: تناقضات متعددی در زمینه نقش تنوع‌های غذایی و مصرف گروه‌های غذایی بر ابتلا به سندرم متابولیک وجود دارد. این مطالعه با هدف تعیین برهم‌کنش گروه‌های غذایی با پلی‌مورفیسم‌های CCND2 rs11063069، ZNT8 rs13266634 و MC4R rs12970134 در رابطه با خطر سندرم متابولیک و هریک از اجزای آن انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه در پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و از فروردین ۱۳۸٤ تا اسفند ۱۳۹۳ انجام شد. در این پژوهش مورد-شاهدی، داده‌های ۱٦۳٤(۸۱۷ جفت)، مورد و شاهد از میان شرکت‌کنندگان مطالعه کوهورت قند و لیپید تهران انتخاب شدند. افراد مورد و شاهد از نظر سن، جنس و سال‌های پیگیری جور شدند. دریافت‌های تغذیه‌ای از طریق پرسشنامه روا و پایا بسامد خوراک به‌دست آمد. پلی‌مورفیسم‌ها به روش Amplification refractory mutation system-polymerase chain (ARMS-PCR) تعیین ژنوتیپ شدند.

یافته‌ها: برهمکنش بین rs12970134 با مصرف سبزیجات سبز رنگ، گوشت قرمز و نوشیدنی‌های شیرین شده به ترتیب در ارتباط با خطر HDL-C پایین، تری‌گلیسرید بالا و قندخون ناشتا بالا مشاهده شد (P<۰/۰۵). برهمکنش بین rs13266634 با دریافت میان وعده‌های شور (P=۰/۰۲) و دریافت ماهی (P=۰/۰٤) در ارتباط با خطر چاقی شکمی وجود داشت. مصرف سبزیجات توانست اثر rs11063069 بر روی سندرم متابولیک را تعدیل کند و تداخل معناداری بین rs11063069 با مصرف سبزی‌ها، سبزی‌های قرمز-زرد و میوه‌ها به‌ترتیب بر روی خطر قندخون ناشتا بالا، HDL-C پایین و فشارخون بالا مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: برای پیشگیری از سندرم متابولیک، افراد حامل آلل پرخطر rs12970134 از مصرف گوشت قرمز پرهیز کرده در حالی‌که مصرف سبزی و ماهی در افراد دارای آلل پرخطر rs11063069 و rs13266634 می‌بایستی مدنظر قرار گیرد.

کلمات کلیدی: آلل، مطالعه مورد-شاهدی، سندرم متابولیک، پلی‌مورفیسم.

مقدمه

مقاومت به انسولین، چاقی مرکزی، دیس‌لیپیدمی (افزایش غلظت تری‌گلیسرید و کاهش غلظت HDL-C سرم) و فشارخون بالا از عوامل خطر بیماری قلبی- عروقی در میان بزرگسالان هستند که باعث افزایش میزان مرگ‌ومیر از بیماری‌های قلب و عروقی و دیابت می‌شود.[1] سه نوع از پلی‌مورفیسم‌های (ژن MC4R rs17700633، rs1778231 و rs12970134) به‌صورت معناداری در ارتباط با چاقی و دیابت نوع ۲ بوده است.[2] یک نوع پلی‌مورفیسم در ژن SLC30A8، rs13266634 با میزان گلوکز پلاسما در حالت ناشتا مرتبط است.[3]

www.SID.ir

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019

Archive of SID

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019

پلی‌مورفیسم rs۱۱۰۶۳۰۶۹ واقع در بخش بالادستی ژن CCND2 به‌طور معناداری با بروز دیابت نوع دو مرتبط بود (OR=۱/۰۸).[۴] این مطالعه با هدف تعیین برهمکنش گروه‌های غذایی با هر یک از پلی‌مورفیسم‌های CCND2 rs۱۱۰۶۳۰۶۹، ZNT8 rs13266634 و MC4R rs12970134 در رابطه با خطر سندرم متابولیک و یا هر یک از اجزای آن انجام شد.

روش بررسی

مطالعه حاضر به روش مورد–شاهدی انجام شد. بدین ترتیب که ابتدا از بین افراد شرکت‌کننده در فاز اول (بهمن ۱۳۷۷ تا مرداد ۱۳۸۰) یا فاز دوم (مهر ۱۳۸۰ تا شهریور ۱۳۸٤) 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 تمامی افرادی که در طی فازهای اول و دوم مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک نبوده اما در فازهای بعدی فاز سوم، فاز چهارم و فاز پنجم مطالعه مبتلا به سندرم متابولیک شدند (به‌ترتیب ۹۱۸، ۸۲۷ و ۱۰۵۰ نفر) به‌طور تصادفی ۱۱۹۸ نفر به‌عنوان گروه مورد انتخاب شدند. هر مورد به‌صورت فردی با شاهد خود از نظر سن (±۵ سال)، جنس، 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 kg در شش ماه اخیر، بیماری‌های کلیوی، بارداری یا شیردهی و مصرف داروهای بیماری‌های قلبی–عروقی، آنتی‌کوآگولانت، استروییدی 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 ۳SD± بود در نهایت داده‌های ۱٦۳٤ نفر (۸۱۷ جفت مورد و شاهد) برای تجزیه و تحلیل مورد بررسی قرارگرفت.

تمام خانوارهای انتخاب شده جهت مصاحبه، معاینه و بررسی‌های بیوشیمیایی به واحد بررسی قند و چربی خون دعوت شدند. در روز مراجعه ابتدا نمونه خون جهت انجام آزمایشات دریافت شده و سپس پرسشنامه‌ای حاوی مشخصات شناسنامه‌ای، سوابق پزشکی (چربی خون بالا، قندخون بالا، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی–عروقی، کاهش وزن شدید، سکته مغزی، بیماری‌های بدخیم)، مصرف دارو، مصرف کننده سیگار، وضعیت تحرک بدنی، وضعیت بارداری تکمیل گردید.

بررسی پلی‌مورفیسم‌های rs۱۲۹۷۰۱۳٤ و rs۱۳۲٦٦٦۳٤، با استفاده از روش Tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain (ARMS-PCR) انجام شد و بررسی rs11063069 به روش ARMS-PCR با استفاده از سه پرایمر طراحی شده انجام شد. الکتروفورز محصول PCR به منظور بررسی کیفی و تعیین ژنوتیپ انجام شد. توالی پرایمرها مورد استفاده و طول قطعات به‌دست آمده از الکتروفورز در جدول یک نمایش داده شده است.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و Stata, version 12.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) انجام گرفت. در پژوهش حاضر سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. بررسی تبعیت از تعادل هاردی واینبرگ (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) و فراوانی آللی جمعیت مورد بررسی با استفاده از PowerMarker software, version 3.51 package (http://statgen.ncsu.edu/powermarker/) و آزمون Chi-square Pearson statistic انجام گردید. در مورد متغیرهای تغذیه‌ای و بیوشیمیایی (تری‌گلیسرید) غیرنرمال از مقادیر لگاریتمی استفاده شد. برای مقایسه‌ی فراوانی متغیرهای کیفی و میانگین متغیرهای کمی با توزیع نرمال به‌ترتیب از Chi-square test و Student's t-test استفاده شد.

یافته‌ها

جدول ۲ ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه برهمکنش گروه‌های غذایی را با هر یک از پلی‌مورفیسم‌های 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 داد. فراوانی ژنوتیپ‌ها در هر سه پلی‌مورفیسم rs12970134 (P=۰/۹۲)، rs13266634 (P=۰/۷٤) و rs11063069 (P=۰/٦۹)، از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌نمودند (جدول ۳).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019

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

پلی‌مورفیسم	پرایمرها	قطعات به‌دست آمده از الکتروفورز
rs۱۲۹۷۰۱۳٤	Outher Forward: AGT AAG AGT GAA GAT TTG AGG GAT GGA GA, Outher Reverse, TCT CTT CGA GGA GTG TTT GAG TCT GA Inner Forward: ATA CTG ACT CTT ACC AAA CAA AGC ACG AA Inner Reverse AGC ACC CTT CTG ATA AAT CTT TGT TAG C	٦١٤BP ٣٧٢BP ٢٩٨BP
rs۱۳۲٦٦٦۳٤	Outher Forward: GAA GTT GGA GTC AGA GCA GTC GCC Outher Reverse, ATC TCA GTG CCT CTT CCT TCA TGG TGA, Outher Reverse, CTT CTT TAT CAA CAG CAG CCC GCC Inner Reverse TCT CCG AAC CAC TAG GCT GTA CCA	٣٩١BP ٣٣٤BP ١٠٤P
rs۱۱۰٦۳۰٦۹	Common: AAG CAC ATT GTC TAG TGA TGA AGC ATA Wild Primer: CAG ACA TCC AAC CAA CTC GTT ACC A Mutant Primer: CAG ACA TCC AAC CAA CTC GTT TAC G	٢٨٣BP

جدول ۲: ویژگی‌های افراد شرکت‌کننده در مطالعه برهم‌کنش گروه‌های غذایی با هر یک از پلی‌مورفیسم‌های CCND2 rs۱۱۰٦۳۰٦۹، ZNT8 rs۱۳۲٦٦٦۳٤ و rs۱۲۹۷۰۱۳٤ MC4R در ارتباط با سندرم متابولیک و اجزای آن به تفکیک گروه مورد و شاهد (۸۱۷= تعداد)

	مورد (دارای سندرم متابولیک)	شاهد (فاقد سندرم متابولیک)	P
سن (سال)	٤٣/٣١(١١)	٤٣/٠٣(١٢)	٠/٦٥١
مردان	٤١/٨(١٢)	٤٤/٤(١٢)	٠/٢٨٢
زنان	٤٢/٩(١١)	٤٣/٧(١١)	٠/١٢٥
مصرف اخیر سیگار تعداد (٪)	١٦٩(٢٠/٧)	١٧٧(٢١/٧)	٠/٢٩٨
معادل متابولیکی در ساعت در هفته (فعالیت فیزیکی)	٧/٣٤(١٣)	٧/٤٦(١٢)	٠/٨٨١
سطح تحصیلات بالای ١٤ سال (٪)	٩/٥	١١/٩	٠/١٨٩
در ابتدای مطالعه نمایه توده بدنی (kg/m^2)	٢٨/١(٤)	٢٤/٠(٤)	<٠/٠١
چاقی (٪)	٤٧/٢	١٦/٠	<٠/٠١
دور کمر درابتدای مطالعه (cm)	٩٣/٢(١١)	٨٣/٢(١٠)	<٠/٠١
چاقی شکمی (٪)	٩٠/٧	٥٤/٠	<٠/٠١
فشارخون سیستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)	١٢١/٨(١٧)	١١٢/٤(١٥)	<٠/٠١
فشارخون دیاستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)	٩٧/٦(٨)	٧٣/٨(٨)	<٠/٠١
فشارخون (٪)	٥٨/٣	٢٠/٦	<٠/٠١
در ابتدای مطالعه کلسترول با چگالی بالا	٤٤/٨(١٠)	٥٨/٩(٩)	<٠/٠١
کاهش کلسترول با چگالی بالا (٪)	٨٢/٦	٢٨/٧	<٠/٠١
تری‌گلیسرید در ابتدای مطالعه (mg/dl)	١٧٤/١(٧١)	١٠٤/٥ (٤٢)	<٠/٠١
تری‌گلیسرید بالا (٪)	٦٨	١٤	<٠/٠١
قندخون ناشتا در ابتدای مطالعه (mg/dl)	١٠٩/٩٥(١٠)	٨٧(١٢)	<٠/٠١
قندخون ناشتا بالا (٪)	٧٩/١	٢١/٤	<٠/٠١
انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)	٢٤١٠(٨٧٨)	٢٤١٤(١٠٧٢)	٠/٤٦١
کربو هیدرات دریافتی (درصد از انرژی)	٥٩/٤(٩)	٥٩/١(٨)	٠/٤٣٦
چربی کل دریافتی (درصد از انرژی)	٢٩/٩(٧)	٣٠/١(٨)	٠/٥٠١
چربی اشباع دریافتی (درصد از انرژی)	٩/٨(٣)	١٠/١(٣)	٠/١٨٧
چربی غیراشباع با یک باند دوگانه (درصد از انرژی)	١٠/٠ (٢)	١٠/١ (٣)	٠/٨١٢
چربی غیراشباع با چند باند دوگانه (درصد از انرژی)	٦/١٩ (٢)	٦/٠٩ (٢)	٠/٥٢

برای متغیرهای کمی از Student's t-test و برای متغیرهای کیفی از آنالیز Chi-square test استفاده شد. P<٠/٠٥ معادل معناداری در نظر گرفته شد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019

جدول ۳: فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های rs12970134، rs13266634 و rs11063069 در افراد شرکت‌کننده به تفکیک گروه مورد و شاهد

	مورد	شاهد	P*
پلی‌مورفیسم [a]	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
آلل rs12970134			
G	۹۸۹(۶۰)	۱۰۳۸(۶۳)	۰/۹٤
A	٦٤۱(۳۹)	۵۹۲(۳٦)	۰/۸۳
ژنوتیپ rs12970134			
GG	۲۹۷(۳٦/٤)	۳۳۰(٤۰/۵)	۰/۵۳
GA	۳۹۵(٤۸/۵)	۳۷۸(٤٦/٦)	۰/۸۷
AA	۱۲۳(۱۵/۱)	۱۰۷(۱۳/۱)	۰/۸٤
آلل rs13266634			
T	۳۷۰(۰/۲۲)	٤۰۰(۰/۲٤)	۰/۸۳
C	۱۲٦٤(۰/۷۷)	۱۲۳۲(۰/۷۵)	۰/۹۱
ژنوتیپ rs13266634			
TT	۳۹(٤/۸)	۵۲(٦/٤)	۰/۷۹
CT	۲۹۲(۳۵/۷)	۲۹٦(۳٦/۲)	۰/۹۲
CC	٤۸٦(۵۹/۵)	٤٦۹(۵۷/٤)	۰/۸۷
آلل rs11063069			
A	۱۵۸۳(۰/۸۱)	۱۵۸٤(۰/۸۱)	۰/۹٦
G	۳٦۵(۰/۱۸)	۳٦٤(۰/۱۸)	۰/۹۷
ژنوتیپ rs11063069			
AA	٦٤۰(٦۵/۷)	٦٤٤(٦٦/۱)	۰/۸۹
AG	۳۰٤(۳۱/۲)	۲۹۵(۳۰/۳)	۰/۸۵
GG	۳۰(۳/۱)	۳۵(۳/٦)	۰/۷۸

* آزمون آماری: Chi-square test، P<۰/۰۵ معادل معناداری درنظر گرفته شد.

از بین گروه‌های غذایی مورد بررسی در این مطالعه، تنها برهمکنش معنادار بین مصرف سبزی‌ها و rs11063069 مشاهده شد (P=۰/۰۱)، به گونه‌ای که در افراد با ژنوتیپ‌های AG+GG با افزایش چارک‌های مصرف سبزی، شانس سندرم متابولیک به‌طور معناداری کاهش یافت (P=۰/۰۰۱)، درحالی‌که در افراد با ژنوتیپ AA این روند مشاهده نشد (P=۰/٤۷).

در این مطالعه برهمکنش معناداری بین گروه‌های ژنوتیپی با مصرف سبزیجات سبز رنگ، (P=۰/۰٤) و مصرف سبزی‌های قرمز-زرد (گوجه‌فرنگی، کدو حلوایی و هویج) (P=۰/۰۳) در ارتباط با شانس ابتلا به HDL-C پایین مشاهده شد. نسبت شانس قندخون بالا با افزایش مصرف نوشیدنی‌های شیرین شده توسط افراد با ژنوتیپ rs12970134 GG افزایش یافت (P=۰/۰۰٦)، درحالی‌که این روند افزایشی در حاملین آلل پرخطر rs۱۲۹۷۰۱۳٤ (GA+AA) (P=۰/٤۸) مشاهده نشد و مصرف سایر سبزیجات در حاملین آلل پرخطر rs11063069، منجر به کاهش میزان قندخون ناشتا در این گروه ژنوتیپی شد (P<۰/۰۱)، ولی مصرف این ماده غذایی در افراد با ژنوتیپ AA تاثیر معناداری بر روی میزان قندخون ناشتا افراد نداشت (P=۰/۲۷). در افراد با ژنوتیپ rs13266634 CC، با افزایش مصرف ماهی، شانس چاقی شکمی به‌طور معناداری کاهش یافت (P=۰/۰۰۵)، درحالی‌که در افراد با ژنوتیپ CT+TT این روند مشاهده نشد (P=۰/۱۱). با افزایش دریافت میان وعده‌های شور در ژنوتیپ‌های CT+TT نسبت شانس چاقی شکمی افزایش یافت (P=۰/۰۰۲)، درحالی‌که در افراد با ژنوتیپ CC این چنین افزایشی مشاهده نشد (P=۰/۳۱). با افزایش چارک‌های مصرف این سبزیجات قرمز و زرد در حاملین آلل پرخطر rs13266634، نسبت شانس فشارخون بالا به‌طور معناداری کاهش یافت (P=۰/۰۰٦)، درحالی‌که درافراد با ژنوتیپ AA این روند مشاهده نشد (P=۰/۵۷).

با افزایش دریافت گوشت قرمز در ژنوتیپ‌های GA+AA نسبت شانس تری‌گلیسرید بالا افزایش یافته (P=۰/۰۰۵)، درحالی‌که در افراد با ژنوتیپ GG با افزایش دریافت گوشت قرمز چنین افزایشی مشاهده نشد (P=۰/۳۳).

بحث

تداخل معناداری بین rs12970134 با مصرف سبزیجات سبز رنگ، گوشت قرمز و نوشیدنی‌های شیرین شده به‌ترتیب بر روی خطر HDL-C پایین، تری‌گلیسرید بالا و قندخون ناشتا بالا مشاهده شد. همچنین تداخل معناداری بین rs13266634 با دریافت میان وعده‌های شور و دریافت ماهی بر روی چاقی شکمی وجود داشت. مصرف سبزیجات هم توانست اثر rs11063069 بر روی سندرم متابولیک را تغییر دهد و نسبت شانس سندرم متابولیک با افزایش مصرف سبزیجات توسط حاملین آلل پرخطر rs11063069 به‌طور معناداری کاهش یافت اما مصرف این گروه غذایی اثری بر روی

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019

نسبت شانس سندرم متابولیک در افراد با ژنوتیپ AA نداشت. همچنین تداخل معناداری بین rs11063069 با مصرف سایر سبزی‌ها، سبزی‌های قرمز–زرد و میوه‌ها به‌ترتیب بر روی خطر قندخون ناشتا بالا، HDL-C پایین و فشارخون بالا مشاهده شد.

چندین مکانیسم می‌تواند نقش غذاهای پر چرب مثل گوشت قرمز در تشدید اثرات ژنوتیپ پرخطر rs12970134 در بروز سندرم متابولیک را توجیه کند. از آن‌جا که MC4R به‌دنبال 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.[۵] افزون‌براین مطالعات حیوانی نشان داده است که رژیم غذایی پر چرب می‌تواند از طریق مسیرهای اپی‌ژنتیکی، تغییر میزان متیلاسیون ژن MC4R در خاموش شدن این ژن نقش داشته باشد و در آخر در چندین مطالعه، رژیم غذایی پر چرب توانسته است بیان ژنتیکی ژن MC4R را تغییر دهد، به‌گونه‌ای که مواجهه با رژیم پر چرب در رت‌ها منجر به کاهش میزان mRNA مربوط به MC4R شد.[۶و۷] در این مطالعه، مصرف سبزی‌های سبز منجر به تعدیل اثرات rs12970134 بر روی میزان HDL-C شد. از آن‌جا که در این مطالعه هیچ برهمکنش معناداری بین rs12970134 و دریافت منیزیم بر روی ابتلا به سندرم متابولیک و اجزای آن در این مطالعه وجود نداشت، به‌نظر می‌رسد تغییر در میزان بیان ژن‌ها و یا تغییر در میزان متیلاسیون DNA به‌واسطه افزایش دریافت فولات بتواند این برهمکنش را توجیه کند.

افزون‌براین یافته‌های مطالعه ما حاکی از آن است که ارتباط مصرف مصرف منابع امگا ۳ (مانند ماهی) با سندرم متابولیک و اجزای آن در ژنوتیپ‌های rs13266634 یکنواخت نیست و فنوتیپ افراد نمایانگر برهمکنش بین الگوی ژنتیکی افراد و مصرف اسیدهای چرب غیراشباع می‌باشد در توجیه این برهمکنش باید گفت که اسیدهای چرب امگا ۳ بیان ژنتیکی ژن‌ها را تغییر می‌دهند. تنظیم بیان ژن‌ها توسط اسید چرب غیراشباع می‌تواند با واسطه یک سری از لیگاندهای خاص یا غیرخاص انجام شود. اسیدهای چرب غیراشباع با اتصال به یک فاکتور نسخه‌برداری مثل Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α) می‌توانند بیان ژنتیکی ژن‌های موثر بر سندرم متابولیک و یا اجزای آن را تغییر دهند.[۸] بنابراین نتایج این مطالعه این فرضیه را مطرح می‌کند که آیا مصرف اسیدهای چرب غیراشباع با اثر بر روی فاکتورهای نسخه‌برداری منجر به تغییر در بیان ژنتیکی ژن SL30A8 می‌شود و یا اینکه از طریق مسیرهای اپی‌ژنتیکی بر ظهور فنوتیپ مربوطه تاییر بگذارد. باید گفت که بر وجود یا عدم فنوتیپ مورد بحث در این مطالعه چندین ژن موثر باشد و از آن‌جا که این ژن‌ها برهم اثر تقابلی دارند ممکن است اثر مصرف اسیدهای چرب غیراشباع بر یکی از این ژن‌ها هم اثر Single nucleotide polymorphisms (SNP) مورد بحث را دستخوش تغییرات بکند. ازاین‌رو اثبات تمام این گمانه‌ها و شناخت بیشتر از مکانیسم‌های مولکولی برهمکنش ژن و مواد مغذی نیازمند انجام مطالعات عملکردی دیگری است.

در این مطالعه اثرات سبزی‌ها و میوه‌ها در کاهش شانس ابتلا به سندرم متابولیک و یا اجزای آن یکنواخت نبود و فقط در حاملین آلل پرخطر rs11063069 موثر بود و نقش موثری در افراد حامل ژنوتیپ AA نداشت. به‌عبارت دیگر مصرف میوه و سبزی توسط حاملین آلل پرخطر توانست اثر جهش در ژن CCND2، rs11063069 را تعدیل کنند. چندین مکانیسم می‌تواند این برهمکنش را توجیه کند. اثر میوه و سبزی در ترمیم تخریب‌های اکسیداتیو رخ داده شده از مکانیسم‌های مطرح برای این بر هم‌کنش هستند. گونه‌های اکسیژن فعال، از هر دو منابع درون‌زا و برون‌زا، اگر با دفاع آنتی‌اکسیدان خاموش نشود، می‌توانند به DNA آسیب بزنند. میوه‌ها و سبزیجات حاوی آنتی‌اکسیدان مانند کاروتنوییدها، ویتامین C و E، فلاونوییدها و پلی‌فنول هستند که باعث خنثی‌کردن گونه‌های اکسیژن فعال یا قطع واکنش اکسیداسیون زنجیره‌ای رادیکال‌های آزاد می‌شوند. به عبارت دیگر میوه و سبزی با اثرات آنتی‌اکسیدانی خود باعث ترمیم DNA می‌شوند. از طرفی دیگر میوه‌ها و سبزیجات منابع خوبی از مواد معدنی هستند که برای سنتز آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا مانند سوپراکسید دیسموتاز مورد نیاز هستند و از طرفی میوه‌ها و سبزی‌ها می‌توانند بیان ژن‌های ترمیم‌کننده DNA را افزایش دهند.[۹] میوه‌ها و سبزی‌ها در تغییر بیان ژن‌ها هم موثر هستند. کارتنوییدها پیش‌ساز رتینوییدها هستند و رتینوییدها قادرند بیان ژن‌ها را تغییر بدهند به این صورت که رتینوییدهای متصل به گیرنده‌های رتینوییک اسید به‌عنوان یک عامل نسخه‌برداری عمل کرده و با اتصال به منطقه پاسخ دهنده به رتینوییک اسید بر روی DNA، بیان ژن‌ها را تغییر می‌دهند.[۱۰] در مطالعات متعدد لیکوپن هم توانسته است بیان یک سری از ژن‌ها را

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019

تغییر بدهند. کاروتنوییدها (به‌ویژه لیکوپن)، ترکیبات سولفوره موجود در سیر و پیاز و ایزوتیوسیانات موجود در خانواده کلم باعث فعال شدن یک فاکتور نسخه‌برداری به‌نام (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2 می‌شوند که این فاکتور نسخه‌بردرای بیان ژنتیکی بیش از ۳۰۰ ژن را در انسان تغییر می‌دهند.[۱۱] به‌عبارت دیگر یکی از دلایل عدم پاسخ یکنواخت به مصرف میوه و سبزی‌ها در این مطالعه را می‌توان به نقش میوه‌ها و سبزی‌ها در تغییر بیان ژن CCND2 یا rs1106306 نسبت داد و به‌عنوان مکانیسم آخر باید گفت در کنار مطالعاتی که به اثرات سودمند مصرف سیر و پیاز در کنترل سندرم متابولیک اشاره کرده‌اند، مطالعاتی هم وجود دارند که به نقش ترکیبات ارگانوسولفوره و خانواده کلم در خاموش شدن ژن‌ها از طریق مسیرهای اپی‌ژنتیکی، استیلاسیون هیستون‌ها و متیلاسیون DNA اشاره دارند.[۱۱۲] مجموع این مطالعات همراه با نتایج این مطالعه این فرضیه را مطرح می‌کند که شاید مصرف سیر یا پیاز و خانواده کلم با خاموش کردن rs11063069 توانسته است در افراد دارای آلل پرخطر rs11063069، شانس خطر سندرم متابولیک و برخی از اجزای آن را تغییر دهند و این عدم یکنواختی در پاسخ را رقم زده‌اند. از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به وجود مورد و شاهد جور شده با آن از افراد با خصوصیات دموگرافیکی متفاوت اشاره کرد. در این مطالعه با حذف افرادی که در طی شش 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 SNPs مختلف که هر کدام از سه جنبه مختلف به سندرم متابولیک نگاه کرده‌اند هم از نقاط قوت این پژوهش است.

اما این مطالعه محدودیت‌هایی هم دارد امکان تعمیم یافته‌های این مطالعه به کل جامعه ایرانی نیست، زیرا در ایران قومیت‌های متفاوت با ویژگی‌های اقتصادی اجتماعی متفاوت زندگی می‌کنند، درحالی‌که این مطالعه فقط روی منطقه ۱۳ تهران انجام شده است. حساسیت انسولینی در این مطالعه اندازه‌گیری نشد، بنابراین این مطالعه قادر نخواهد بود که برهمکنش گروه‌های غذایی و ژنوتیپ‌ها در رابطه با شاخص حساس سندرم متابولیک بررسی نماید.

در مجموع بر اساس یافته‌های به‌دست آمده از این پژوهش به نظر می‌رسد که افراد حامل آلل پرخطر rs12970134 به منظور کاهش ابتلا به سندروم متابولیک از مصرف گوشت پرهیز کرده درحالی‌که مصرف سبزی و ماهی به‌ترتیب می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی جهت جلوگیری از ابتلا به سندرم متابولیک در افراد دارای آلل پرخطر rs11063069 و rs13266634 مدنظر قرار گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی برهمکنش الگوهای غذایی و پلی‌مورفیسم‌های ژنی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک" در مقطع دکترای تخصصی کد ۸۹۰ می‌باشد که با حمایت پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی شهید بهشتی اجرا شده است.

References

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.
2. 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(3):757-64.
3. Rees SD, Hydrie MZ, O'Hare JP, Kumar S, Shera AS, Basit A, et al. Effects of 16 genetic variants on fasting glucose and type 2 diabetes in South Asians: ADCY5 and GLIS3 variants may predispose to type 2 diabetes. *PloS one* 2011;6(9):e24710.
4. Mehta NN. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Circ Cardiovasc Genet 2012;5(6):708-10.
5. Münzberg H, Flier JS, Bjørbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004;145(11):4880-9.
6. Widiker S, Karst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet* 2010;51(2):193-7.
7. 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(2):306-12.
8. Tai ES, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Coltell O, Schaefer EJ, et al. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 2005;135(3):397-403.
9. Moller P, Loft S. Interventions with antioxidants and nutrients in relation to oxidative DNA damage and repair. *Mutat Res* 2004;551(1-2):79-89.
10. Bertram JS. Carotenoids and gene regulation. *Nutr Rev* 1999;57(6):182-91.

www.SID.ir

Archive o

11. Pall ML, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. *Sheng Li Xue Bao* 2015;67(1):1-18.

12. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P. Modulation of histone acetylation by garlic sulfur compounds. *Anticancer Agents Med Chem* 2011;11(3):254-9.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019

www.SID.ir

Archive of SID

TUMJ Tehran University Medical Journal, January 2019; Vol. 76, No. 10: 678-685 Original Article

Food group interactions with genetic poplymorphisms of CCND2, ZNT8 and MC4R in relation to risk of metabolic syndrome and its components

Glareh Koochakpoor Ph.D.[1]
Firoozeh Hosseini-Esfahani Ph.D.[2]
Maryam Sadat Daneshpour Ph.D.[3]
Parvin Mirmiran Ph.D.[2*]
Fereidoun Azizi M.D.[4]

1- Department of Nutrition and Food Sciences, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran.
2- Nutrition and Endocrine Research Centre, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Cellular Molecular and Endocrine Research Centre, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- Endocrine Research Centre, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*]Corresponding author: Nutrition and Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, No. 24, Yaman St., Shahid Chamran Highway., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 22432500
E-mail: mirmiran@endocrine.ac.ir

Abstract

Received: 25 Apr. 2018 Revised: 02 May 2018 Accepted: 02 Jan. 2019 Available online: 10 Jan. 2019

Background: There are contradictions in the role of genetic variations and food group intake on metabolic syndrome (MetS). This study was aimed at examining the interaction between food groups and CCND2 rs11063069, ZNT8 rs13266634 and MC4R rs12970134 polymorphisms, regarding MetS and its components.

Methods: In this matched nested case-control study (2006-2014), the data of 1634 (817 pairs) case and controls were selected among participants of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). The cases and controls were matched by age, sex and number of follow-up years. Dietary intakes were assessed using a valid and reliable food frequency questionnaire. Polymorphisms were genotyped.

Results: A significant interaction was observed between rs12970134 and green vegetable, read meat, and soft drink, in relation to the risk of low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), high triglyceride (TG) and high fasting blood glucose (FBG), respectively ($P<0.05$). The consumption of vegetables altered the effect of rs11063069 on MetS. Among G allele carriers, being in the highest quartiles of vegetables intake had a decrease risk of MetS, compared to those in the lowest quartile ($P=0.007$), but this trend was not observed in AA genotype carrier. There was also a significant interaction between rs13266634 and salty snack and fish intakes, in relation to the risk of abdominal obesity ($P<0.05$). Increasing salty meals by CT+TT genotypes carriers increased the odds ratio of abdominal obesity, while in the CC genotype, this increase was not observed. A significant interaction was also observed between rs11063069 with other vegetables, red-yellow vegetable and fruit intake respectively, regarding the risk of high FBG, low HDL-C and high blood pressure ($P<0.05$).

Conclusion: The present study demonstrates the interaction between food groups and MC4R, ZNT8 and CCND2 polymorphisms. To reduce the risk of MetS, high risk allele carriers of rs12970134 must avoid meat consumption, while in high risk allele carriers of rs11063069 and rs13266634, vegetables and fish should be consumed.

Keywords: alleles, case-control studies, metabolic syndrome, polymorphism.

www.SID.ir

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 7:49 IRST on Saturday March 9th 2019