



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد

معاونت تحقیقات و فناوری

دانشکده بهداشت

گزارش نهایی پایان نامه تحقیقاتی برای اخذ مدرک دکتری تخصصی علوم تغذیه

عنوان:

بررسی برهمکنش دریافت روغن های خوراکی کنجد، کانولا و کنجد-کانولا با پلی مورفیسم ژن های

ApoA1، CETP، و ApoE بر سطوح پروفایل لیپیدی، شاخص های گلاسمیک و مقاومت انسولینی در

بین بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و همسرانشان

اساتید راهنما: دکتر امین صالحی ابرقویی، دکتر حسن مظفری خسروی

اساتید مشاور: دکتر احسان فراشاهی یزد، دکتر علی مرادی، دکتر سید علی یاسینی اردکانی

نام و نام خانوادگی دانشجو: ناهید رضانی جلفایی

نیمسال تحصیلی: ۹۹-۱۳۹۸



پروردگار بپیشگاه پاک و مقدس تقدیم می‌دارم که بندگی فقط و فقط تو را سرود.
آنچه داده‌ای میش از سائستگی من است، که چه در خور بخشندگی تو ست؛ پروردگار پاس می‌گویمت که بر من منت نهادی و خلعت تحصیل بر من پوشاندی.

به پاس تعبیر عظیم و انسانی‌شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی
به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگار ان بهترین پشتیبان است
به پاس قلب های بزرگشان که فریادس است و سرگردانی و ترس در پناشان به شجاعت می‌گراید
و به پاس محبت های بی‌دینشان که هرگز فروکش نمی‌کند
این مجموعه را به درود و ماز عزیزم تقدیم می‌کنم

با پاس از سه وجود مقدس
آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم ...
مویشان سپید شد تا ما رو سفید شویم ...
و عاشقانه سوختند تا که ما بخش وجود ما و رو سگر را جان باشند ...

پدرانمان

مادانمان

استادانمان

و با پاس فراوان از همسر مهربانم
که سایه مهربانش سایه ساز زندگی می‌باشد و با قلبی آکنده از عشق و معرفت همچون تکیه گاهی محکم همواره مشکلات مسیر را برایم تسهیل نمود.

از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر امین صاحبی ابرقویی که امر راهبانی این پایان نامه را بر عهده داشتند و همواره مرا همراهی و راهنمایی های ارزشمند خود بهره مند ساختند و از هیچ کلی فرودگذار نگذشتند بسیار سپاسگزارم.

از استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر حسن مظفری خسروی که همچون پدری دلسوز همواره مرا از پشتیبانی و راهنمایی های ارزشمند خود بهره مند ساختند بسیار سپاسگزارم.

از اساتید گرامی جناب آقای دکتر احسان فرناشاهی یزد و جناب آقای دکتر علی مرادی به خاطر راهنمایی های بی درنیشان کمال تشکر را دارم.

و

بانشکر و پاس فراوان از

دانشکده بهداشت

صنایع غذایی نشاط آور یزد (دائیس)

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

آزمایشگاه ویرایش ژنومی پژوهشکده علوم تولید مثل یزد

بهاران محترم خانم مهکان امیری، خانم فاطمه مقدری، آقای حمید رضارنی، آقای علی رضادبی مروت

کلید اساتید محترم گروه تغذیه که در این دوره تحصیلی بسیار در کتب آنها آموختم

و بیات محترم داوران که زحمت داوری این پایان نامه را بر عهده گرفتند.

چکیده

مقدمه و هدف: بیان شده است که تفاوت بین افراد در پاسخ‌های متابولیک به مداخلات رژیمی ممکن است با فاکتورهای ژنتیکی مرتبط باشد. در واقع تنوع (پلی مورفیسم) در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های درگیر در مسیرهای متابولیسمی بدن می‌تواند موجب بروز پاسخ متفاوت افراد به عوامل رژیمی شود. از این رو، ما بر آن شدیم تا سطوح پروفایل لیپیدی و شاخص‌های گلاسیسمیک را پس از مصرف انواع روغن‌های گیاهی (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا)، بین ژنوتایپ‌های مختلف برخی از پلی مورفیسم‌های ژن‌های کد کننده پروتئین‌های درگیر در مسیرهای متابولیسم قند و چربی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و متقاطع سه سو کور می‌باشد. بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد غیر مبتلا به طور تصادفی در دوره‌های نه هفته‌ای برای جایگزینی روغن‌های معمول مصرفی با روغن‌های گیاهی کنجد، کنجد-کانولا و کانولا قرار گرفتند. در هر فاز نه هفته‌ای، سه ویزیت در ابتدا، میانه و انتها به منظور اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتری، فشار خون، دریافت‌های غذایی و فعالیت فیزیکی وجود داشت. همچنین در ابتدا و انتهای هر دوره مداخله، نمونه خون افراد جهت ارزیابی‌های بیوشیمیایی جمع آوری شد. نوع ژنوتایپ پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلیمرز براساس پلی مورفیسم طول قطعه محدود شونده (PCR-RFLP) تعیین شد. اثرات روغن‌های مداخله، پلی مورفیسم‌ها و برهمکنش بین آن‌ها بر روی سطوح پروفایل لیپیدی و شاخص‌های گلاسیسمیک با استفاده از آزمون Linear mixed model به صورت تعدیل شده برای متغیرهای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در مجموع ۹۵ بیمار مبتلا به دیابت و ۷۳ فرد سالم تمامی دوره‌های مداخله را به پایان رساندند. نتایج مطالعه در مورد پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP نشان داد که در بیماران دیابتی با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با حاملین آلل B2، پس از مداخله با روغن کنجد-کانولا سطوح سرمی apoB و نسبت apoB: apoA1 کاهش و سطوح سرمی Lp(a) افزایش یافته و پس از مداخله با روغن کنجد سطوح انسولین و HOMA-IR کاهش یافته است. همچنین بدون در نظر گرفتن اثرات روغن‌های مداخله، بیماران دیابتی با ژنوتایپ B1B1

کاهش قابل توجهی در سطوح apoB، نسبت apoA1: apoB، انسولین و HOMA-IR و همچنین افزایش قابل توجهی در QUICKI در مقایسه با بیماران دارای ژنوتایپ B2B2 داشتند. از سوی دیگر برهمکنش معنی داری بین ژنوتایپ و نوع روغن دریافتی بر روی نسبت‌های HDL: LDL، HDL: TC و HDL: TG مشاهده شد. در افراد سالم، پاسخ‌های متفاوتی به روغن‌های مداخله بین ژنوتایپ‌های مختلف و همچنین برهمکنشی بین روغن‌های دریافتی و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد.

نتایج مطالعه در مورد پلی مورفیسم G/A -75 ژن ApoA1 نشان داد که پس از مداخله با روغن کانولا در بیماران دیابتی حامل آلل A در مقایسه با بیماران دارای ژنوتایپ GG، سطوح سرمی HDL افزایش و نسبت HDL: TG کاهش یافته است. همچنین بدون در نظر گرفتن اثرات روغن‌های مداخله، بیماران دیابتی حامل آلل A در مقایسه با بیماران دارای ژنوتایپ GG، کاهش معنی داری در نسبت‌های HDL: LDL، HDL: TC و HDL: TG داشتند. در افراد سالم در دوره مصرف روغن کنجد، سطوح HDL در حاملین آلل A در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG افزایش معنی داری داشته است. در هر دو گروه بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم، اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی شاخص‌های گلیسمیک مشاهده نشد.

نتایج مطالعه در مورد پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE نشان داد که پس از مداخله روغن کنجد-کانولا در بیماران دیابتی با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با بیماران با ژنوتایپ ApoE3، سطوح TC و LDL کاهش معنی داری داشته است. همچنین کاهش معنی داری در سطوح TG در بیماران با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با بیماران با ژنوتایپ ApoE3 و ApoE4 در دوره مصرف روغن کانولا مشاهده شد. از سوی دیگر برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح TC، LDL، TG و نسبت‌های HDL: LDL و HDL: TC در بیماران دیابتی مشاهده شد. در افراد سالم با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ ApoE3، نسبت‌های HDL: LDL، HDL: TC و HDL: TG پس از مداخله با روغن کنجد کاهش معنی داری داشته است. همچنین افزایش معنی داری در سطوح TC و TG در افراد با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ ApoE3 و ApoE4 در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا مشاهده شد. در هر دو گروه بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم، اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی شاخص‌های گلیسمیک مشاهده نشد.

نتیجه گیری: در مجموع یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که پلی مورفیسم ژن‌های ApoA1، CETP و

ApoE ممکن است منجر به هتروژنیتی در پاسخ‌های متابولیکی افراد به مداخله با روغن‌های گیاهی گردد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، روغن کنجد، روغن کانولا، پروفایل لیپیدی، شاخص‌های گلیسمیک، پلی

مورفیسم‌های ژنتیکی

فصل اول

کلیات

۱-۱- بیان مسئله، اهمیت و علت انتخاب موضوع

دیابت یک بیماری مزمن، پیشرونده و دارای انواع مختلف است که منجر به ناتوانی و مرگ و میر زودرس می‌شود. روزانه حدود ۱۷۰۰ نفر به جمعیت دیابتی‌ها افزوده می‌شود که حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد از آن‌ها مبتلا به دیابت نوع دو هستند (1). دیابت نوع دو یک اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است که در اثر اختلال در ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا مقاومت بدن به این هورمون ایجاد شده و باعث افزایش قند خون می‌گردد (2). پیش بینی‌ها نشان می‌دهد که شیوع دیابت نوع دو از ۲/۸ درصد در سال ۲۰۰۰ به ۴/۴ درصد در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد و تعداد کل افراد مبتلا به دیابت از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ برسد (3). در یک مطالعه متاآنالیز که اخیراً به چاپ رسیده است، شیوع دیابت نوع دو در خاورمیانه ۱۴/۶ درصد و در ایران ۱۱/۶ درصد گزارش شده است (4). عوامل متعددی از جمله اضافه وزن و چاقی، افزایش سن، کم تحرکی، پرفشاری خون و چربی خون بالا در بروز و پیشرفت این بیماری موثر هستند (2).

از سوی دیگر برآورد شده است که خطر بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs)¹ در مبتلایان به دیابت نوع دو، بین دو تا چهار برابر بالاتر از افراد عادی است و حدوداً در ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو وجود دارد (5, 6). بیماری‌های قلبی عروقی یکی از علت‌های اصلی مرگ و میر در سراسر دنیا محسوب می‌شود. حدود ۵۰ درصد از مرگ و میرها در کشورهای پیشرفته و بیش از ۲۵ درصد از مرگ و میرها در کشورهای در حال توسعه به دنبال ابتلا به این بیماری‌ها رخ می‌دهد (7). مطابق گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۶، ۳۱ درصد از مرگ و میرها در سراسر دنیا به علت بیماری‌های قلبی عروقی است و پیش بینی شده است که این درصد تا سال ۲۰۳۰ به ۴۴/۸ درصد افزایش یابد (8). عوامل خطر متعددی از جمله پرفشاری خون، چربی خون بالا، اضافه وزن و چاقی و همچنین ابتلا به دیابت در بروز و پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارند (9). بررسی‌ها نشان داده است که افراد با اختلالات لیپیدی ممکن است ۳۱-۴۶ درصد ریسک بالاتری برای ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری داشته باشند (10). همچنین ۱۰ میلی گرم بر دسی لیتر افزایش سطح کلسترول تام سرم با افزایش ۵ درصدی کل مرگ و میر و ۹ درصدی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط بوده است (11).

¹ Cardiovascular diseases

بنابراین با توجه به شیوع بالای دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی و به دنبال آن هزینه‌های سنگین درمان عوارض ناشی از این بیماری‌ها، همواره دست یافتن به اطلاعات جدید در راستای کنترل و بهبود این بیماری‌ها بسیار حائز اهمیت بوده است. تغذیه نقش کلیدی بر پیشگیری و کنترل دیابت و فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی دارد. نقشی که مداخلات رژیم می‌تواند در بهبود ریسک فاکتورهای کاردیومتابولیک مثل دیس لیپیدمی و هایپرگلیسمی داشته باشد، به طور وسیعی در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است (12-14). محتوا و ترکیب اسیدهای چرب موجود در رژیم غذایی افراد از جمله اسیدهای چرب اشباع (SFAs)¹، تک غیر اشباع (MUFAs)² و چند غیر اشباع (PUFAs)³ یکی از عوامل رژیمی تاثیرگذار در این زمینه محسوب می‌شود (15, 16). برخی شواهد نشان داده است که مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع با کاهش بروز بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط می‌باشد (17, 18). همچنین برخی از اثرات مفید آن‌ها بر روی جنبه‌های مختلف سلامتی مانند سطوح پروفایل لیپیدی، کنترل گلیسمی و فشار خون مشاهده شده است (19-21). امروزه روغن‌های گیاهی که حاوی مقادیر بیشتری از اسیدهای چرب غیر اشباع هستند، به علت داشتن برخی اثرات سودمند مورد توجه قرار گرفته اند. از جمله این روغن‌های گیاهی می‌توان به روغن کنجد و کانولا اشاره کرد که اثرات مفید آن‌ها بر روی سطوح پروفایل لیپیدی و شاخص‌های گلیسمیک در برخی از مطالعات مشاهده شده است (22-27). هرچند مطالعات نشان داده اند که افراد مختلف به صورت متفاوت به دریافت روغن‌ها پاسخ می‌دهند و مطالعات این مسئله را به تفاوت ژنتیکی بین افراد ربط داده اند (28-30). این فرضیه مطرح شده است که تنوع (پلی مورفیسم) در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های درگیر در مسیرهای متابولیسمی بدن می‌تواند موجب بروز پاسخ متفاوت افراد به عوامل رژیمی شود. از این رو، ما بر آن شدیم تا سطوح پروفایل لیپیدی و شاخص‌های گلیسمیک را پس از مصرف انواع روغن‌های گیاهی، بین ژنوتایپ‌های مختلف برخی از پلی مورفیسم‌های ژن‌های کد کننده پروتئین‌های درگیر در مسیرهای متابولیسم قند و چربی مورد بررسی قرار دهیم.

۱-۲- کلیاتی درباره موضوع

۱-۲-۱- روغن کنجد

¹ Saturated fatty acids
² Monounsaturated fatty acids
³ Polyunsaturated fatty acids

روغن کنجد یکی از روغن‌های گیاهی خوراکی پرطرفدار است که به طور گسترده ای در کشورهای آسیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد (31). روغن کنجد حاوی مقادیر زیادی اسیدهای چرب غیراشباع (به طور عمده اسید اولئیک و اسید لینولئیک) و همچنین حاوی لیگنان‌ها (سزامین، سزامینول، سزامول و سزامولین)، فیتواسترول‌ها و توکوفرول‌ها می‌باشد که عوامل مفیدی برای سلامت انسان هستند (32-34). این روغن حاوی مقادیر بالایی ویتامین E (۴۰ میلی گرم در هر ۱۰۰ گرم روغن)، PUFAs (۴۳ درصد روغن) و MUFAs (۴۰ درصد روغن) می‌باشد (26). لیگنان‌ها مسئول بسیاری از خواص فیزیولوژیک و بیوشیمیایی منحصر به فرد روغن کنجد مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد موتاژنی و ضد التهابی هستند و سبب بهبود پروفایل چربی خون و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در افراد هیپرکلسترولمیک می‌شوند (34-36). نتایج حاصل از یک مطالعه متآنالیز که به بررسی تاثیرات مصرف کنجد بر روی چربی‌های خون پرداخته بود، نشان داد که سطوح تری‌گلیسرید کاهش یافته ولی سایر مارکرهای چربی خون تغییر معنی داری نداشته است (37). مطالعه متآنالیز دیگری با بررسی تاثیرات دانه کنجد و مشتقات آن بر روی فاکتورهای استرس اکسیداتیو نتیجه‌گیری کرد که مصرف کنجد با بهبود وضعیت اکسیداتیو در بدن مرتبط بوده است (38). همچنین نتایج یک مطالعه متآنالیز دیگر نشان داد که هرچند مصرف کنجد تاثیر معنی داری بر وزن بدن و شاخص توده بدنی نداشته است اما باعث کاهش درصد چربی بدن شده است (39). علاوه بر این شواهد نشان داده است که روغن کنجد دارای خاصیت ضد گرفتگی عروق می‌باشد و همچنین می‌تواند در بهبود پر فشاری خون موثر واقع شود (27, 40). از سوی دیگر در شواهد مطرح شده است که روغن کنجد در بهبود هایپرگلیسمی نقش به‌سزایی داشته است (41).

۱-۲-۲- روغن کانولا

کانولا یک گیاه با رنگ زرد روشن متعلق به خانواده Brassicaceae است که شامل سه گونه مختلف از جمله Brassica napus، Brassica rapa و Brassica juncea می‌باشد. در ناحیه مدیترانه و شمال اروپا معمولاً به عنوان کلزا شناخته می‌شود که یک محصول حاوی اروسیک اسید بالاست (۴۰ درصد اروسیک اسید در روغن) و به همین دلیل در سال ۱۹۵۶ توسط سازمان غذا و دارو برای مصارف انسانی ممنوع شد (42, 43). پس از آن کانادا در سال ۱۹۷۹، واژه "کانولا" را برای توصیف یک بذر جدید حاصل از اصلاح بذر کلزا ثبت کرد که

حاوی کمترین مقدار اوروسیک اسید و گلوکوزینولات بود. در واقع کانولا حاوی کمتر از ۵ درصد اوروسیک اسید و کمتر از ۳۰ میکرومول گلوکوزینولات می‌باشد (44). در طی ۴۰ سال گذشته، روغن کانولا به عنوان یکی از مهمترین روغن‌های خوراکی در جهان می‌باشد و امروزه این روغن در رتبه سوم بعد از روغن‌های پالم و سویا قرار گرفته است (45). روغن کانولا حاوی مقادیر زیادی MUFAs، آلفا لینولنیک اسید (ALA¹)، ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA²)، دکوزاهگزانوئیک اسید (DHA³) و همچنین فیتواسترول‌ها می‌باشد (46, 47). روغن کانولا حاوی مقادیر پایینی SFAs (۷ درصد) و مقادیر قابل توجهی اولئیک اسید (۶۱ درصد)، لینولئیک اسید (۲۱ درصد) و آلفا لینولنیک اسید (۱۱ درصد) می‌باشد (43, 47). تاثیرات مفیدی از این روغن بر روی حساسیت انسولینی، پراکسیداسیون لیپیدی، التهاب، متابولیسم انرژی و رشد سلول‌های سرطانی گزارش شده است (48). نتایج حاصل از یک مطالعه متآنالیز با بررسی تاثیرات روغن کانولا بر روی پروفایل لیپیدی نشان داد که مصرف این روغن با بهبود برخی از مارکرهای چربی خون مرتبط بوده است (49). همچنین در مطالعه متآنالیز دیگری نشان داده شد که مصرف روغن کانولا منجر به کاهش وزن به ویژه در افراد مبتلا به دیابت گردیده است، هرچند تغییرات معنی داری در سایر شاخص‌های آنتروپومتری وجود نداشته است (50).

۱-۲-۳- ژنومیکس تغذیه

سلامتی یا وضعیت بیماری افراد در طول زندگی تنها به زمینه ژنتیکی‌شان مرتبط نیست، بلکه نتیجه ای از برهمکنش‌های پیچیده بین عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی است. دریافت غذا و مواجهه با مواد مغذی، از جمله عوامل محیطی کلیدی دخیل در پاتوژنز و پیشرفت بیماری‌های شایع مرتبط با تغذیه می‌باشد (51). در ژنومیکس تغذیه، مواد مغذی به عنوان سیگنال‌هایی عمل می‌کنند که به سلول‌های بدن درباره رژیم غذایی پیام رسانی می‌کنند. هنگامی که مواد مغذی با فاکتورهای رونویسی برهمکنش می‌کند، سلول براساس سطح مواد غذایی که حس می‌کند، رونویسی از ژن‌ها، تولید پروتئین‌ها و سایر محصولات را تغییر می‌دهد. از این رو مواد غذایی متفاوت می‌توانند الگوهای متفاوتی از رونویسی ژن‌ها و تولید پروتئین و متابولیت را القا کنند (52, 53). ژنومیکس تغذیه به سه شاخه اصلی تقسیم بندی می‌شود که عبارتند از نوتریژنومیکس، نوتریژنتیکس و نوتری اپی ژنتیکس.

Alpha-linolenic acid¹
Eicosapentaenoic acid²
Docosahexaenoic acid³

۱-۲-۳-۱- نوتریژنومیکس

علمی است که به بررسی تاثیرات غذاها و اجزای تشکیل دهنده آنها بر روی بیان و عملکرد ژن‌ها می‌پردازد. همچنین تلاش می‌کند با تعیین مکانیسم اثرات مواد مغذی یا رژیم‌های غذایی، علیت و ارتباط بین مواد مغذی خاص و رژیم‌های غذایی خاص را بر روی سلامت انسان تعیین کند. در واقع نوتریژنومیکس علم مطالعه چگونگی تاثیر مواد مغذی در تغییر بیان و عملکرد ژن‌ها یا ساختار ژنومی است (52, 53). بنابراین براساس این دیدگاه رژیم غذایی می‌تواند با تغییر در سطح ژن باعث تغییر در فنوتایپ شود و از این رو منجر به بیماری یا بهبود وضعیت سلامتی شود. به عنوان مثال کمبود فولات با کاهش متیلاسیون DNA¹ باعث جایگزینی غلط اوراسیل در ژنوم می‌شود که این تغییر در فنوتایپ به صورت یک فنوتایپ بیماری زا یعنی آنمی مگالوبلاستیک خود را نشان می‌دهد (52). در واقع مواد غذایی می‌توانند به صورت مستقیم یا غیر مستقیم بر ژنوم تاثیر گذاشته و بیان ژن‌ها را تغییر دهند. در شیوه مستقیم مواد مغذی با برهمکنش با عوامل رونویسی باعث تغییر در بیان ژن‌ها می‌شوند و در شیوه غیر مستقیم این اثر از طریق هورمون‌ها و سایتوکاین‌ها اعمال می‌گردد (52).

۱-۲-۳-۲- نوتریژنتیکس

علمی است که به بررسی تاثیر تغییرات ژنتیکی بر روی هضم، جذب، ذخیره و متابولیسم مواد مغذی می‌پردازد و برخلاف نوتریژنومیکس که اثر تغذیه بر بیان ژن را مورد بررسی قرار می‌دهد، به بررسی تغییرات و تفاوت‌های ژنومی در پاسخ به مواد مغذی می‌پردازد (51, 54, 55). بنابراین به شناسایی علت تفاوت‌های فردی در پاسخ به عوامل تغذیه ای و رژیم‌های غذایی خاص می‌پردازد. در واقع نوتریژنتیکس بیان می‌کند که افراد مختلف حساسیت‌های ژنتیکی متفاوتی به مواد مغذی دارند. بنابراین رژیمی که برای یک فرد مناسب است ممکن است برای افراد دیگر ناکارآمد باشد. این امر نشان می‌دهد که رژیم‌های غذایی باید براساس فنوتایپ افراد طراحی شوند و شخصی سازی رژیم برای دستیابی به نتایج مطلوب امری ضروری است (55). بر این اساس تفاوت‌های ژنی مسئول پاسخ‌های متفاوت افراد نسبت به مواد مغذی هستند. به عنوان مثال سبوس گندم یا جو در برخی افراد باعث کاهش کلسترول خون می‌شود و در برخی بی تاثیر است (51, 55).

¹ Deoxyribonucleic acid

۱-۲-۳-۳- نوتری اپی ژنتیکس

علمی است که به بررسی تغییرات ژن‌ها به صورت تغییر کروموزوم بدون تغییر در توالی DNA از طریق مواد غذایی می‌پردازد. این تغییرات ناشی از متیلاسیون سیتوزین DNA یا تغییر در پروتئین‌های هیستون از طریق استیلاسیون، متیلاسیون و فسفریلاسیون انجام می‌شود و بنابراین تغییری در توالی DNA ایجاد نمی‌شود (56).

۱-۲-۴- پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)^۱

مهمترین عواملی هستند که به وسیله آن‌ها اثرات نوتریژنتیکی بر روی متابولیسم مواد مغذی اعمال می‌شود. SNP ها شایع ترین تنوع در توالی اولیه DNA انسان هستند، به معنای تغییر در یک تک باز بر روی دو رشته DNA که حداقل در یک درصد جمعیت وجود داشته باشند و این تغییر در تک باز می‌تواند به طور جایگزینی، حذف یا اضافه شدن یک باز باشد. این موضوع با جهش متفاوت است و در صورتی که این تغییرات تک نوکلئوتیدی در کمتر از یک درصد از جامعه وجود داشته باشد به آن جهش تک نوکلئوتیدی گفته می‌شود نه پلی مورفیسم (57). به طور میانگین از هر ۳۰۰ نوکلئوتید یکی از آن به شکل پلی مورف است و همین باعث شده که در ژنوم هر فرد حدود ۳-۵ میلیون عدد از آن‌ها وجود داشته باشد. لازم به ذکر است که این تغییرات تک نوکلئوتیدی می‌تواند مفید، مضر یا بدون اثر باشد که بیشتر آن‌ها بی اثر می‌باشند و فقط ۳-۵ درصد آن‌ها منجر به تغییر فنوتایپ می‌شوند (51, 57).

۱-۲-۵- پلی مورفیسم TaqIB ژن پروتئین انتقال دهنده کلسترول استر (CETP)^۲

ژن کد کننده CETP بر روی ناحیه q21 کروموزوم ۱۶ قرار دارد، بیش از ۲۵ کیلو جفت باز دارد و حاوی ۱۶ اگزون و ۱۵ اینترون است. CETP یک گلیکوپروتئین پلاسمایی هیدروفوب با وزن مولکولی ۷۴ کیلودالتون و دارای ۴۷۶ اسید آمینه می‌باشد و به وسیله کبد، بافت چربی، طحال و روده کوچک سنتز می‌شود. معمولاً مقدار آن در پلاسما ۱-۳ mg/ml است و به طور عمده همراه با ذرات لیپوپروتئین پر چگال (HDL)^۳ یافت می‌شود (58, 59). این پروتئین تسهیل کننده اصلی انتقال معکوس کلسترول از بافت‌ها به کبد است که به

¹ Single nucleotide polymorphisms

² Cholesterol ester transfer protein

³ High density lipoprotein

واسطه برداشت کلسترول‌های استریفیه از ذرات HDL و انتقال این کلسترول‌ها به لیپوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید انجام می‌گیرد (60).

پلی مورفیسیم TaqIB (rs708272) یکی از پلی مورفیسیم‌های رایج ژن کد کننده CETP می‌باشد که به صورت یک تغییر پایه ای خاموش با تبدیل گوانین به آدنین در جایگاه نوکلئوتید ۲۷۷ در اولین اینترون این ژن اتفاق می‌افتد (61). آلل‌های B1 و B2 حاصل برش یا عدم برش این ناحیه توسط آنزیم Taq I هستند، به نحوی که آلل شامل جایگاه اندونوکلاز Taq I، B1 و آلل بدون این جایگاه، B2 نام دارد (62). نتایج حاصل از دو مطالعه متاآنالیز با حجم نمونه بالا نشان داده است که بین این پلی مورفیسیم با سطوح پروفایل لیپیدی و همچنین خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط معنی داری وجود دارد (63، 64). همچنین مشاهده شده است که فعالیت CETP از دریافت چربی رژیمی تاثیر می‌پذیرد و مقدار و نوع چربی دریافتی می‌تواند فعالیت آن را تنظیم کند (65-67).

۱-۲-۶- پلی مورفیسیم 75 G/A- ژن آپولیپوپروتئین A1 (ApoA1)^۱

ژن کد کننده ApoA1 بر روی ناحیه q23-q24 کروموزوم ۱۱ قرار دارد و شامل چهار اگزون می‌باشد. ApoA1 گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۴۵/۴ کیلودالتون و دارای ۳۹۶ آمینواسید است (68). این آپولیپوپروتئین به طور تقریبی ۷۰ درصد قسمت پروتئینی HDL را تشکیل می‌دهد و آپولیپوپروتئین اصلی ذرات HDL به شمار می‌رود و همچنین فعال کننده آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز می‌باشد. گفته شده است که اثر حفاظتی HDL و ApoA1 بر روی بروز بیماری‌های قلبی عروقی، به واسطه اثر آن‌ها در خروج کلسترول از سلول‌های محیطی می‌باشد. از سوی دیگر دارای اثرات آنتی ترومبوزی، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی نیز هستند که تاثیر مهمی بر فعالیت آنتی آتروژنیک آن‌ها دارد (69).

پلی مورفیسیم 75 G/A- (rs670) یکی از شناخته‌ترین پلی مورفیسیم‌های ژن کد کننده ApoA1 است که مربوط به حضور آلل A بجای آلل G در ناحیه پرموتور این ژن (در ناحیه ۷۵- جفت باز) می‌باشد (70). ارتباط این پلی مورفیسیم با سطوح پروفایل لیپیدی به طور گسترده در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج حاکی از آن بوده است که تغییر آلل G به A در ژن ApoA1 با افزایش فعالیت پرموتر مرتبط است که می‌تواند منجر به بالا رفتن سطوح ApoA1 و HDL گردد. در واقع مشاهده شده است که افراد حامل آلل A،

¹ Apolipoprotein A1

به طور معنی داری سطوح پلاسمایی HDL و ApoA1 بالاتری در مقایسه با افراد هموزیگوت GG داشته اند (71-73). همچنین برخی از مطالعات نشان داده اند که سطوح پروفایل لیپیدی در بین ژنوتایپ‌های مختلف این پلی مورفیسم، پاسخ متفاوتی به چربی‌های دریافتی می‌دهند (74, 75).

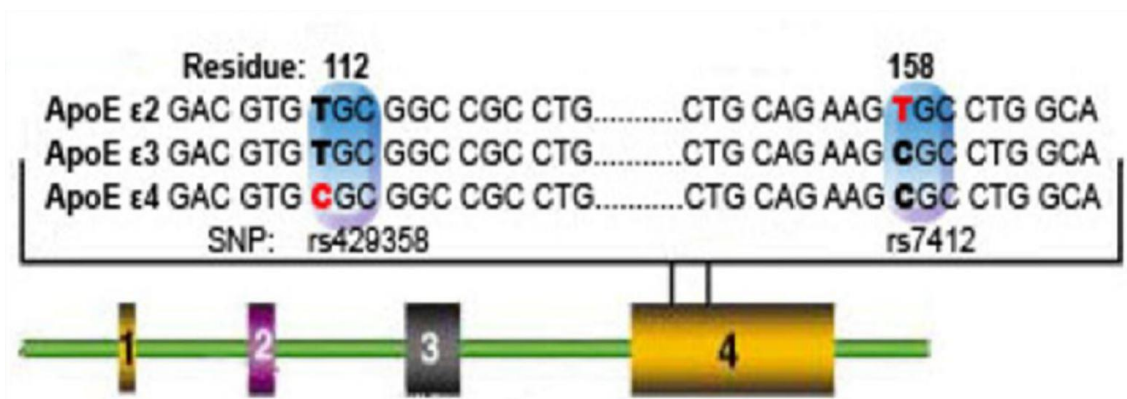
۱-۲-۷- پلی مورفیسم ژن آپولیپوپروتئین E (ApoE)

ژن کد کننده ApoE بر روی کروموزوم ۱۹ و در مجاورت مجموعه ژنی ApoC1/C2 قرار دارد، حدود ۳/۷ کیلو جفت باز دارد و شامل چهار اگزون و سه اینترون می‌باشد. ApoE گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۳۴ کیلودالتون و دارای ۲۹۹ آمینواسید است که بخشی از لیپوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید مانند لیپوپروتئین بسیار کم چگال (VLDL^۲)، لیپوپروتئین متوسط چگال (IDL^۳) و باقیمانده شیلومیکرون و نیز ذرات HDL ترشح شده از کبد را تشکیل می‌دهد. این آپولیپوپروتئین لیگاند اصلی برای اتصال به گیرنده‌های کبدی لیپوپروتئین‌هاست و بنابراین نقش اساسی در برداشت کبدی آن‌ها و در نتیجه تعدیل سطوح پلاسمایی لیپوپروتئین‌ها، تری گلیسرید و کلسترول برعهده دارد. همچنین در مهار تجمع پلاکت‌ها، تسهیل خروج کلسترول ماکروفاژها، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و تنظیم پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف عروقی نقش دارد (76, 77).

تاکنون چندین نقطه پلی مورفیک برای ژن ApoE در ناحیه کد شونده و تنظیمی گزارش شده است. ژن کد کننده ApoE دارای سه آلل E2، E3 و E4 است که سه ایزوفرم ApoE2، ApoE3 و ApoE4 را تولید می‌کند و می‌تواند به صورت شش ژنوتایپ E2/E2، E2/E3، E2/E4، E3/E3، E3/E4 و E4/E4 بروز نماید. این سه آلل به علت وجود دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی متفاوت در اگزون شماره ۴ و در موقعیت‌های کدون ۱۱۲ و ۱۵۸ با هم تفاوت دارند. آلل‌های T و C به ترتیب سیستئین و آرژنین را کد می‌کنند و تفاوت این پلی مورفیسم‌ها در آمینواسیدهای جایگاه ۱۱۲ (rs429358 T > C 112) و ۱۵۸ (rs7412 C > T 158) است. ApoE2 دارای نوکلئوتید T در هر دو موقعیت ۱۱۲ و ۱۵۸ می‌باشد و بنابراین در هر دو جایگاه سیستئین دارد، ApoE3 دارای نوکلئوتید T در جایگاه ۱۱۲ و نوکلئوتید C در جایگاه ۱۵۸ می‌باشد و بنابراین در جایگاه ۱۱۲ سیستئین و در جایگاه ۱۵۸ آرژنین دارد و ApoE4 دارای نوکلئوتید C در هر دو موقعیت ۱۱۲ و ۱۵۸

¹ Apolipoprotein E
² Very low density lipoprotein
³ Intermediate density lipoprotein

می‌باشد و بنابراین در هر دو جایگاه آرژنین دارد (شکل ۱-۱) (78). با وجود اینکه این سه ایزوفرم تنها در یک یا دو آمینواسید در موقعیت‌های ۱۱۲ و ۱۵۸ تفاوت دارند، ولی در ساختار و عملکرد ApoE تاثیرگذار هستند (79). در جمعیت‌های مختلف فراوانی سه آلل ApoE خیلی متنوع است و در سطح جهان به طور تقریبی آلل E3 شامل ۶۰-۹۰ درصد، آلل E2 شامل ۰-۲۰ درصد و آلل E4 شامل ۱۰-۲۰ درصد تنوع آلی است (80). سه ایزوفرم ApoE2، ApoE3 و ApoE4 بیش از ۹۹ درصد تنوع ApoE را شامل می‌شود و معمول ترین ایزوفرم ApoE3 است و تنها ۱۵ درصد از افراد دارای ایزوفرم ApoE4 هستند (81). یافته‌های مطالعات متآنالیز نشان داده اند که بین این پلی مورفیسم‌ها و سطوح پروفایل لیپیدی و همچنین بروز بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط وجود دارد. به طور کلی مشاهده شده است که افراد حامل آلل E4، شانس بیشتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی دارند (82-84).



شکل ۱-۱- نمایشی از شکل پلی مورفیسم ApoE در ناحیه کد کننده (85)

۱-۳- اهداف، فرضیات و سؤالات پژوهشی

۱-۳-۱- هدف اصلی پایان نامه

تعیین وجود و چگونگی برهمکنش دریافت روغن‌های خوراکی کنجد، کانولا و کنجد-کانولا با پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE بر سطوح پروفایل لیپیدی، شاخص‌های گلیسمیک و مقاومت انسولینی در بین بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و همسرانشان

۱-۳-۲- اهداف ویژه پایان نامه

۱. تعیین فراوانی ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان

۲. تعیین و مقایسه میانگین تغییرات سطوح پروفایل لیپیدی (TC, LDL, HDL, TG, ApoA1, ApoB,) طی مصرف انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) در میان ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان

۳. تعیین وجود و چگونگی برهمکنش پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE و دریافت انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) بر روی سطوح پروفایل لیپیدی (TC, LDL, HDL, TG, ApoA1, ApoB, Lp(a)) در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان

۴. تعیین و مقایسه میانگین تغییرات سطوح شاخص‌های گلیسمیک (قند خون ناشتا و انسولین) طی مصرف انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) در میان ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان

۵. تعیین وجود و چگونگی برهمکنش پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE و دریافت انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) بر روی سطوح شاخص‌های گلیسمیک (قند خون ناشتا و انسولین) در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان

۱-۳-۳- اهداف کاربردی پایان نامه

هدف این مطالعه مقایسه اثرات مصرف روغن‌های خوراکی کنجد، کانولا و کنجد-کانولا بر روی سلامت افراد براساس وضعیت ژنتیکی آن‌ها می‌باشد. بنابراین براساس یافته‌های این مطالعه می‌توان پیشنهادهایی در ارتباط با

انتخاب و مصرف روغن‌های خوراکی سالم توسط افراد جامعه با توجه به استعداد ژنتیکی آن‌ها، به منظور بهبود ریسک فاکتورهای کاردیومتابولیک ارائه داد.

۱-۳-۴- سؤالات و فرضیات

۱. فراوانی ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان چقدر است؟

۲. میانگین تغییرات سطوح پروفایل لیپیدی (TC, LDL, HDL, TG, ApoA1, ApoB, Lp(a)) طی مصرف انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) در میان ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان متفاوت است.

۳. بین پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE و دریافت انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) بر روی سطوح پروفایل لیپیدی (TC, LDL, HDL, TG, ApoA1, ApoB, Lp(a)) در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان بر همکنش وجود دارد.

۴. میانگین تغییرات سطوح شاخص‌های گلیسمیک (قند خون ناشتا و انسولین) طی مصرف انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) در میان ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان متفاوت است.

۵. بین پلی مورفیسم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE و دریافت انواع مختلف روغن (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا) بر روی سطوح شاخص‌های گلیسمیک (قند خون ناشتا و انسولین) در مبتلایان به دیابت، همسران و کل شرکت کنندگان بر همکنش وجود دارد.

فصل دوم

مروری بر مطالعات مشابه

۲-۱- برهمکنش فاکتورهای رژیم‌های پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP

یک مطالعه کارآزمایی بالینی موازی توسط Gammon و همکاران بر روی ۸۵ مرد مبتلا به هایپرکلسترومی انجام گرفت و برهمکنش پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP و مصرف دو عدد میوه کیوی در روز بر روی سطوح پروفایل لیپیدی بعد از هشت هفته مداخله بررسی شد. در پایان مطالعه مشاهده شد که افراد حامل آلل هموزیگوت B1 (B1B1) دارای نسبت TG/HDL پایین تری در مقایسه با گروه کنترل بودند، درحالیکه در افراد حامل آلل B2 مقدار این نسبت تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشته است. برای سایر فاکتورهای پروفایل لیپیدی نیز برهمکنش معنی داری مشاهده نشد (86).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع انجام گرفته بر روی ۳۶ کودک دارای هایپرکلسترومی خفیف مشاهده شد که شش هفته مصرف شیر غنی شده با روغن زیتون که سرشار از اسید اولئیک می‌باشد، در افراد حامل آلل هموزیگوت B1 در مقایسه با افراد هتروزیگوت، باعث افزایش بیشتری در سطوح پلاسمایی HDL شده است. هرچند برای سایر فاکتورهای پروفایل لیپیدی برهمکنش معنی داری مشاهده نشد (87).

در مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع توسط Wallace و همکاران، برهمکنش پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP و مصرف رژیم‌های با چربی اشباع بالا و پایین بر روی سطوح پروفایل لیپیدی در ۵۵ فرد سالم بعد از چهار هفته مداخله مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های مطالعه حاکی از آن بود که افراد دارای ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با افراد حامل آلل B2، تغییرات بیشتری در سطوح توتال کلسترول داشته اند (88).

یک مطالعه کارآزمایی بالینی موازی توسط Plat و همکاران در سال ۲۰۰۲ بر روی ۱۱۲ فرد سالم انجام گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که پس از هشت هفته مصرف استرول‌های گیاهی، سطوح LDL در افراد حامل آلل هموزیگوت B1 در مقایسه با افراد حامل آلل B2 کاهش بیشتری داشته است. هرچند برای سایر فاکتورهای پروفایل لیپیدی برهمکنش معنی داری مشاهده نشد (89).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی موازی که توسط Du و همکاران بر روی ۵۶ فرد سالم انجام گرفت، مشاهده شد که پس از مصرف یک رژیم پر کربوهیدرات کم چرب، مردان با ژنوتایپ B1B1 سطوح HDL و ApoA1 بالاتری داشتند. همچنین کاهش معنی داری در سطوح LDL هم در مردان و هم در زنان دارای ژنوتایپ B1B1 مشاهده شد (90).

در تعداد دیگری از مطالعات کارآزمایی بالینی که به بررسی برهمکنش‌های پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP و انواع مداخلات رژیمی از جمله رژیم‌های مدیترانه ای غنی شده با روغن زیتون و غنی شده با مغزها (91)، رژیم‌های غنی از SFAs و غنی از PUFAs (92, 93) و مصرف مارگارین همراه یا بدون استرول‌های گیاهی (94) بر روی سطوح پروفایل لیپیدی پرداخته بودند، نتایج معنی داری مشاهده نشد.

در یک مطالعه کوهورت که توسط Li و همکاران بر روی مردان مبتلا به دیابت انجام گرفت، یک ارتباط قوی و معنی دار بین پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP و مصرف PUFAs، SFAs، چربی‌های حیوانی و کل چربی دریافتی بر روی سطوح HDL مشاهده شد و با افزایش دریافت چربی این ارتباط به صورت قوی تر خود را نشان داد (95).

در دو مطالعه مقطعی دیگر بر روی ۱۲۰۰۰ نفر سفید پوست و افریقایی امریکایی (96) و همچنین ۴۲۱۰ فرد دارای ریسک فاکتورهای قلبی عروقی (97)، برهمکنش معنی داری بین دریافت چربی رژیمی و پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP مشاهده نشد.

۲-۲- برهمکنش فاکتورهای رژیمی و پلی مورفیسم -75 G/A ژن ApoA1:

یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع توسط Gomez و همکاران در سال ۲۰۱۰ بر روی ۹۷ فرد سالم انجام گرفت. سه نوع رژیم غنی از SFAs، رژیم کربوهیدرات و رژیم غنی از MUFAs به مدت چهار هفته مداخله شد و سطوح پروفایل لیپیدی در پایان هر دوره از مداخله مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های مطالعه نشان داد که حاملین آلل هموزیگوت G در مقایسه با افراد حامل آلل A، پس از مصرف رژیم کربوهیدرات، سطوح LDL بالاتر و پس از مصرف رژیم غنی از MUFAs، سطوح LDL پایین تری داشتند (98).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی توسط Luis و همکاران، به ۸۲ فرد مبتلا به چاقی یک رژیم هایپوکالریک داده شد و پس از ۱۲ هفته مداخله، شاخص‌های آنترپومتریک، پروفایل لیپیدی و همچنین مارکرهای گلایسیمیک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که در افراد حامل آلل A در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG، کاهش بیشتری در شاخص‌های آنترپومتریک ایجاد شده است و از سوی دیگر سطوح سرمی توتال کلسترول، LDL، انسولین و HOMA-IR نیز در آن‌ها کاهش یافته است (99).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع توسط Mata و همکاران، سه نوع رژیم غنی از SFAs، PUFAs و MUFAs به مدت ۳۵ روز به ۵۰ شرکت کننده مرد و زن داده شد و سطوح پروفایل لیپیدی در آنها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که پس از مصرف رژیم غنی از PUFAs در مقایسه با رژیم غنی از SFAs، در زنان دارای ژنوتایپ AA/GA در مقایسه با ژنوتایپ GG، سطوح سرمی توتال کلسترول و LDL کاهش بیشتری داشته است (100).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع با حجم نمونه ۵۰ نفر، اثرات دو نوع رژیم کم چرب و غنی از MUFAs بر روی سطوح پروفایل لیپیدی در بین ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 پس از یک ماه مداخله مورد بررسی قرار گرفت. برهمکنش معنی داری بین دریافت رژیم غنی از MUFAs و این پلی مورفیسم بر روی سطوح LDL مشاهده شد به طوری که پس از مصرف این رژیم، افزایشی در سطوح LDL در افراد حامل آلل A وجود داشت، درحالی‌که در افراد هموزیگوت GG تغییر معنی داری مشاهده نشد (75).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی توسط Meng و همکاران، به ۸۶ نفر (۴۲ مرد و ۴۴ زن) یک رژیم کم چرب کم کربوهیدرات داده شد و سطوح پروفایل لیپیدی در بین ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 مورد مقایسه قرار گرفت. پس از هشت هفته مداخله مشاهده شد که مردان دارای ژنوتایپ AA/GA، سطوح پلاسمایی HDL و ApoA1 بالاتر و سطوح تری گلیسرید پایین تری در مقایسه با گروه دارای ژنوتایپ GG داشته اند (101).

در مطالعه کوهورت فرامینگهام که بر روی ۷۵۵ مرد و ۸۲۲ زن انجام گرفت، بررسی شد که آیا چربی رژیمی می‌تواند تاثیری بر روی ارتباط پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 و سطوح HDL داشته باشد یا خیر. نتایج مطالعه نشان داد که برهمکنش معنی داری بین دریافت PUFAs و این پلی مورفیسم بر روی سطوح HDL وجود دارد. زمانی که دریافت PUFAs کمتر از ۴ درصد بود، افراد دارای ژنوتایپ GG، ۱۴ درصد سطوح HDL بیشتری در مقایسه با حاملین آلل A داشتند و به طور معکوس، زمانی که دریافت PUFAs بیشتر از ۸ درصد بود، افراد حامل آلل A، ۱۳ درصد سطوح HDL بیشتری در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG داشتند. این مطالعه به طور کلی نتیجه گرفت که افزایش دریافت PUFAs با افزایش سطوح HDL در افراد حامل آلل A مرتبط بوده است (102).

۲-۳- برهمکنش فاکتورهای رژیم‌های پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE:

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع که توسط Martin و همکاران بر روی ۳۸ فرد سالم ($E3/E3 = 20$ نفر، $E3/E4 = 18$ نفر) انجام گرفت، برای شرکت کنندگان سه دوره مداخله با روغن غنی شده با ایکوزاپنتانویک اسید (EPA)، روغن غنی شده با دکوزاهگزانویک اسید (DHA) و روغن کنترل به مدت چهار هفته صورت گرفت. پس از مصرف روغن غنی شده با EPA، سطوح توتال کلسترول در افراد E3/E4 به میزان ۵/۴ درصد کاهش پیدا کرد، درحالی‌که تاثیر معنی داری در افراد E3/E3 مشاهده نشد. همچنین مصرف روغن غنی شده با DHA در افراد E3/E4 منجر به کاهش ۱۰/۴ درصدی در سطوح LDL گردید (103).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی توسط Dang و همکاران، ۸۰ شرکت کننده سالم با ۹۰۰ میلی گرم EPA به اضافه ۶۸۰ میلی گرم DHA به مدت چهار هفته مکمل یاری شدند. پس از مقایسه سطوح پروفایل لیپیدی شرکت کنندگان قبل و بعد از مداخله مشاهده شد که اثرات مکمل یاری با اسیدهای چرب غیر اشباع PUFAs بر روی لیپیدهای خون مستقل از ژنوتایپ افراد برای ApoE (حامل آلل $\epsilon 4$ یا غیر حامل) بوده است (104).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع توسط Watkins و همکاران، ۴۱ فرد حامل آلل $\epsilon 4$ و ۴۱ فرد غیرحامل انتخاب شدند و به مدت هشت هفته یک رژیم غنی از SFAs و پس از آن به مدت هشت هفته دیگر یک رژیم غنی از SFAs به همراه مکمل DHA و EPA دریافت کردند. یافته‌های مطالعه نشان داد که برهمکنش معنی داری بین ژنوتایپ ApoE و BMI بر روی سطوح پلاسمایی آراشیدونیک اسید، DHA و EPA در پاسخ به مکمل یاری وجود دارد. در شرکت کنندگان با BMI بالا، پاسخ به مکمل یاری در افراد حامل آلل $\epsilon 4$ کمتر بوده است، درحالی‌که در افراد با BMI پایین، تفاوتی در پاسخ به مکمل یاری در بین افراد با ژنوتایپ مختلف وجود نداشته است (105).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع در سال ۲۰۱۲ بررسی شد که آیا ژنوتایپ‌های مختلف ApoE می‌تواند تاثیری بر روی پاسخ لیپیدهای خون به چربی وعده‌های غذایی داشته باشد یا خیر. نتایج مطالعه نشان داد که یک رژیم غنی از SFAs به همراه مکمل DHA در مقایسه با یک رژیم کم چرب باعث کاهش سطوح تری گلیسرید به میزان ۱۷ درصد در افراد دارای ژنوتایپ ApoE3/E3 و به میزان ۳۰ درصد در افراد دارای ژنوتایپ ApoE3/E4 شده است (106).

در یک مطالعه کوهورت توسط Shatwan و همکاران، دریافت‌های رژیم ۶۶۰ نفر ارزیابی شد و برهمکنش احتمالی فاکتورهای رژیمی و ایزوفرم‌های مختلف ApoE بر روی سطوح پروفایل لیپیدی مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های مطالعه نشان داد که حاملین آلل E2 در مقایسه با افراد حامل آلل E3 و E4، سطوح توتال کلسترول پایین تری داشتند. هرچند برهمکنش معنی داری بین فاکتورهای رژیمی و ایزوفرم‌های ApoE بر روی سطوح پروفایل لیپیدی مشاهده نشد (107).

در یک مطالعه مقطعی توسط Campos و همکاران، برهمکنش احتمالی بین ژنوتایپ‌های ApoE و دریافت چربی‌های اشباع در رژیم غذایی افراد بر روی سطوح لیپوپروتئین‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که دریافت بالاتر SFAs با افزایش سطوح VLDL و کاهش سطوح HDL در افراد حامل آلل E2 مرتبط بوده است، درحالی‌که در حاملین آلل E3 و E4 چنین ارتباطی مشاهده نشد. به طور کلی این مطالعه پیشنهاد کرده است که افراد حامل آلل E2 زمانیکه در معرض رژیم‌های سرشار از SFAs قرار بگیرند، بیشتر مستعد ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی هستند (108).

در یک مطالعه مقطعی انجام گرفته در سال ۲۰۱۲ با بررسی ۹۹۶ شرکت کننده، مشاهده شد که افراد دارای ژنوتایپ ApoE2/E2، کمترین سطوح توتال کلسترول و LDL را داشتند. هرچند برهمکنش معنی داری بین دریافت SFAs و ژنوتایپ ApoE در ارتباط با سطوح توتال کلسترول و LDL مشاهده نشد (109).

همانطور که اشاره شد تاکنون برخی مطالعات در زمینه بررسی برهمکنش‌های فاکتورهای رژیمی با پلی مورفیسیم‌های مد نظر ما انجام گرفته است، اما تاکنون روغن‌های گیاهی خوراکی مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین در این مطالعه برای اولین بار سطوح برخی زیست نشانگرهای بیوشیمیایی (پروفایل لیپیدی و شاخص‌های گلیسمیک) پس از مصرف انواع روغن‌های گیاهی (کنجد، کانولا و کنجد-کانولا)، بین ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسیم ژن‌های CETP، ApoA1 و ApoE در مبتلایان به دیابت و افراد غیر مبتلا مورد بررسی قرار گرفت.

فصل سوم

روش کار

۳-۱-۱- جامعه مورد بررسی و خصوصیات شرکت کنندگان

در مطالعه حاضر از نمونه های جمع آوری شده در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و متقاطع سه تیماره که در آن هر فرد به عنوان کنترل خود در نظر گرفته شده بود و با هدف مقایسه اثر سه روغن کنجد، کانولا و کنجد-کانولا انجام شده بود، استفاده شد. ۱۰۲ نفر بیمار دیابتی که به مرکز دیابت شهر یزد مراجعه کرده بودند، به همراه همسران آنها، مطابق با معیارهای ورود و معیارهای عدم ورود، با کسب رضایت آگاهانه (پیوست شماره ۱) وارد مطالعه شدند.

۳-۱-۱-۱- معیارهای ورود

۱- داشتن حداقل شش ماه سابقه دیابت نوع دو (قند خون ناشتا بالاتر یا مساوی ۱۲۶ یا HbA1c بالاتر از ۶/۵ درصد)، ۲- مصرف کننده داروهای خوراکی قند خون، ۳- دارا بودن محدوده سنی ۶۰-۱۸ سال، ۴- داشتن رضایت آگاهانه.

۳-۱-۱-۲- معیارهای عدم ورود

۱- ابتلا به بیماری قلبی-عروقی شناخته شده (بیماری عروق کرونر، سکته مغزی، بیماری احتقانی قلبی) و یا داشتن سابقه بیماری های قلبی-عروقی و عمل جراحی قلبی، ۲- سابقه بیماری کبدی (مقادیر آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) بیشتر از سه برابر مقادیر نرمال) و کلیوی (مقادیر BUN و کراتینین بالاتر از حد نرمال)، ۳- مبتلا به سرطان و یا داشتن سابقه ابتلا به سرطان، ۴- افراد تزریق کننده انسولین، ۵- دریافت کننده رژیم غذایی خاص، ۶- تغییر دز داروهای موثر در پروفایل لیپیدی در سه ماهه اخیر، ۷- بارداری، ۸- عدم رضایت برای شرکت در مطالعه.

۳-۱-۳- معیارهای خروج

۱- تغییر ناگهانی در رژیم غذایی، ۲- تغییر درمان دارویی خوراکی به تزریق انسولین، ۳- رخداد بارداری در زنان شرکت کننده، ۴- ابتلا به سرطان و یا بیماری های قلبی-عروقی، ۵- عدم تمایل به ادامه شرکت در مطالعه به هر دلیل.

۳-۲- نوع و روش تحقیق

این پایان نامه بخشی از یک طرح تحقیقاتی بزرگتر است که شامل یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و متقاطع سه تیماره با هدف مقایسه اثر سه روغن کنجد، کانولا و کنجد-کانولا در افراد مبتلا به دیابت نوع دو و همسران آن ها می باشد. در این مطالعه از نمونه های جمع آوری شده در طرح مذکور برای انجام آنالیزهای ژنتیکی استفاده گردید. طرح تحقیقاتی اصلی در سامانه ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT^۱) با کد IRCT2016091312571N6، ثبت گردیده است.

۳-۳- روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه

حجم نمونه برای مطالعه اصلی براساس روش مطالعاتی طرح های متقاطع با در نظر گرفتن اطلاعات مطالعه Jenkins و همکاران (23)، با استفاده از فرمول پیشنهاد شده برای محاسبه حجم نمونه مطالعات بالینی متقاطع (110)، با در نظر گرفتن اختلاف قند خون ناشتای ۰/۲۶ واحدی با واریانس ۰/۶ و در نظر گرفتن توان ۹۰ درصدی و خطای نوع اول ۰/۰۵، تقریباً ۳۴ نفر بدست آمد. از آنجاییکه مدت زمان مداخله برای این مطالعه یک سال و بنابراین احتمال ریزش نمونه ها بالا بوده است، حجم نمونه ۱۰۰ نفر در نظر گرفته شد. همچنین همسران بیماران دیابتی که دارای شرایط لازم برای ورود به مطالعه بودند، به عنوان نمونه افراد غیر مبتلا به دیابت انتخاب شدند.

$$n = \frac{\sigma_D^2 [Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}]^2}{2\Delta^2} = \frac{0.6^2 \times (1.64 + 1.96)^2}{0.14} = 34$$

۳-۴- متغیرهای مورد ارزیابی

مقیاس	تعریف علمی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	مشخصات	ردیف
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته				
مصرف / عدم مصرف	روغن‌های گیاهی حاصل از دانه کانولا، دانه کنجد و ترکیب روغن کنجد و کانولا با مقیاس‌های مشخص		*				*	روغن مداخله	1
B1B1, B1B2, B2B2	تفاوت تک توکلوتیدی در ژن پروتئین CETP		*				*	پلی مورفیسم CETP	2
GG, GA, AA	تفاوت تک توکلوتیدی در ژن پروتئین ApoA1		*				*	پلی مورفیسم ApoA1	3
ε2, ε3, ε4	تفاوت تک توکلوتیدی در ژن پروتئین ApoE		*				*	پلی مورفیسم ApoE	4
mg/dl	کلسترول تام سرم				*	*		TC	5
mg/dl	لیپوپروتئین کم چگال				*	*		LDL	6
mg/dl	لیپوپروتئین پر چگال				*	*		HDL	7
mg/dl	تری گلیسرید سرم				*	*		TG	8
mg/dl	آپولیپوپروتئین A1				*	*		ApoA1	9
mg/dl	آپولیپوپروتئین B				*	*		ApoB	10
mg/dl	لیپوپروتئین a				*	*		Lipoprotein (a)	11
mg/dl	غلظت قند خون با ۸ ساعت ناشتایی				*	*		قند خون ناشتا	12
μIU/ml	غلظت انسولین با ۸ ساعت ناشتایی				*	*		انسولین	13
Kcal/d	انرژی حاصل از دریافت ماکرونوترینت‌های رژیم غذایی				*		*	انرژی مصرفی	14

g/day	یکی از درشت مغذی‌های رژیم غذایی				*		*	پروتئین مصرفی	15
g/day	یکی از درشت مغذی‌های رژیم غذایی				*		*	کربوهیدرات مصرفی	16
g/day	یکی از درشت مغذی‌های رژیم غذایی				*		*	چربی مصرفی	17
MET/wk	میزان تحرک روزانه				*		*	فعالیت بدنی	18
Cm	قد فرد در حالت ایستاده با دقت ۰/۱ سانتی متر				*		*	قد	19
Kg	وزن فرد با حداقل لباس با دقت ۱۰۰ گرم				*		*	وزن	20
Kg/m ²	نسبت وزن به مجذور قد				*		*	نمایه توده بدنی	21
cm	دور کمر با استفاده از یک متر نواری غیر قابل ارتجاع با دقت ۰/۵ سانتی متر						*	دور کمر	22
سال	سن تقویمی فرد براساس شناسنامه				*		*	سن	23
مرد/زن	برحسب فنوتیپ		*				*	جنس	24
mg/day	انواع و مقدار مصرفی از داروهای متفاوت در روز				*		*	داروهای مصرفی و دوز آنها	25
	توان مالی افراد در برآورده کردن نیازهای زندگی (درآمد)	*					*	وضعیت اقتصادی	26

۳-۵- روش انجام کار

۳-۵-۱- نحوه مداخله

در ابتدای مطالعه توضیحات کامل در زمینه اهداف طرح و روند کامل کار برای شرکت کنندگان ارائه شد. به بیماران گفته شد که در این مطالعه سه نوع روغن کنجد، کانولا و کنجد-کانولا را هر کدام به مدت نه هفته مصرف خواهند کرد، ولی نوع روغن در هر ماه برای آن‌ها مشخص نخواهد بود و اینکه لازم است به صورت ماهانه به کلینیک مراجعه کنند تا اطلاعات آن‌تروپومتریک، فشار خون، قند خون ناشتا، مصرف خوراک و فعالیت بدنی آن‌ها ثبت شود و سپس ظرف ۲/۵ لیتری روغن را برای ماه بعد دریافت کنند. همچنین از بیماران خواسته شد تا روغنی که از ماه قبل باقی مانده است را با خود به همراه داشته باشند و اینکه عدم مصرف تمام روغن به این معنی نیست که برای ماه بعد بطری روغن دیگری دریافت نخواهند کرد، بلکه آن‌ها، چه با اتمام روغن ماه قبل و چه با داشتن باقی مانده، مجدداً بطری ۲/۵ لیتری روغن را دریافت خواهند کرد و این روند به صورت ماهانه تا انتهای طرح ادامه دارد. وزن بطری روغن قبل از تحویل به بیماران گرفته شد و سپس وزن روغن مصرف نشده توسط افراد بعد از اتمام هر ماه، با کسر وزن موجود از وزن ابتدایی بطری، توسط محقق ثبت شد. لازم به ذکر است که بعد از مشخص شدن افراد نمونه، تمام شرکت کنندگان به مدت ۱ ماه روغن آفتابگردان دریافت کردند تا اثرات مصرف سایر انواع روغن در قبل از مطالعه حذف شود و بعد از این دوره به صورت ماهانه با مراجعه به کلینیک با توجه به اینکه فرد در چه گروهی از مصرف روغن قرار گرفته بود، بطری ۲/۵ لیتری برای ماه بعد را دریافت کردند. همچنین در بین هر فاز نه هفته ای از مصرف روغن، یک ماه دوره شست و شو وجود داشت که مجدداً بیماران روغن آفتابگردان دریافت کردند تا اثرات روغن مصرفی در فاز قبل از بین برود.

به طور کلی در هر فاز نه هفته ای، سه ویژگی در ابتدا، میانه و انتها وجود داشت که شاخص‌هایی از قبیل وزن بدن، ترکیب بدن (دور کمر، دور باسن، چربی احشایی، چربی کل و توده بدون چربی بدن) و فشار خون در هر ویژگی اندازه‌گیری می‌شد. به علاوه، در ابتدا و انتها هر دوره مداخله، نمونه خون افراد جهت ارزیابی‌های بیوشیمیایی جمع‌آوری شد. همچنین در میانه هر فاز، قند خون ناشتای شرکت کنندگان با استفاده از دستگاه گلوکومتر، گرفته و ثبت شد.

۳-۵-۲- تصادفی سازی

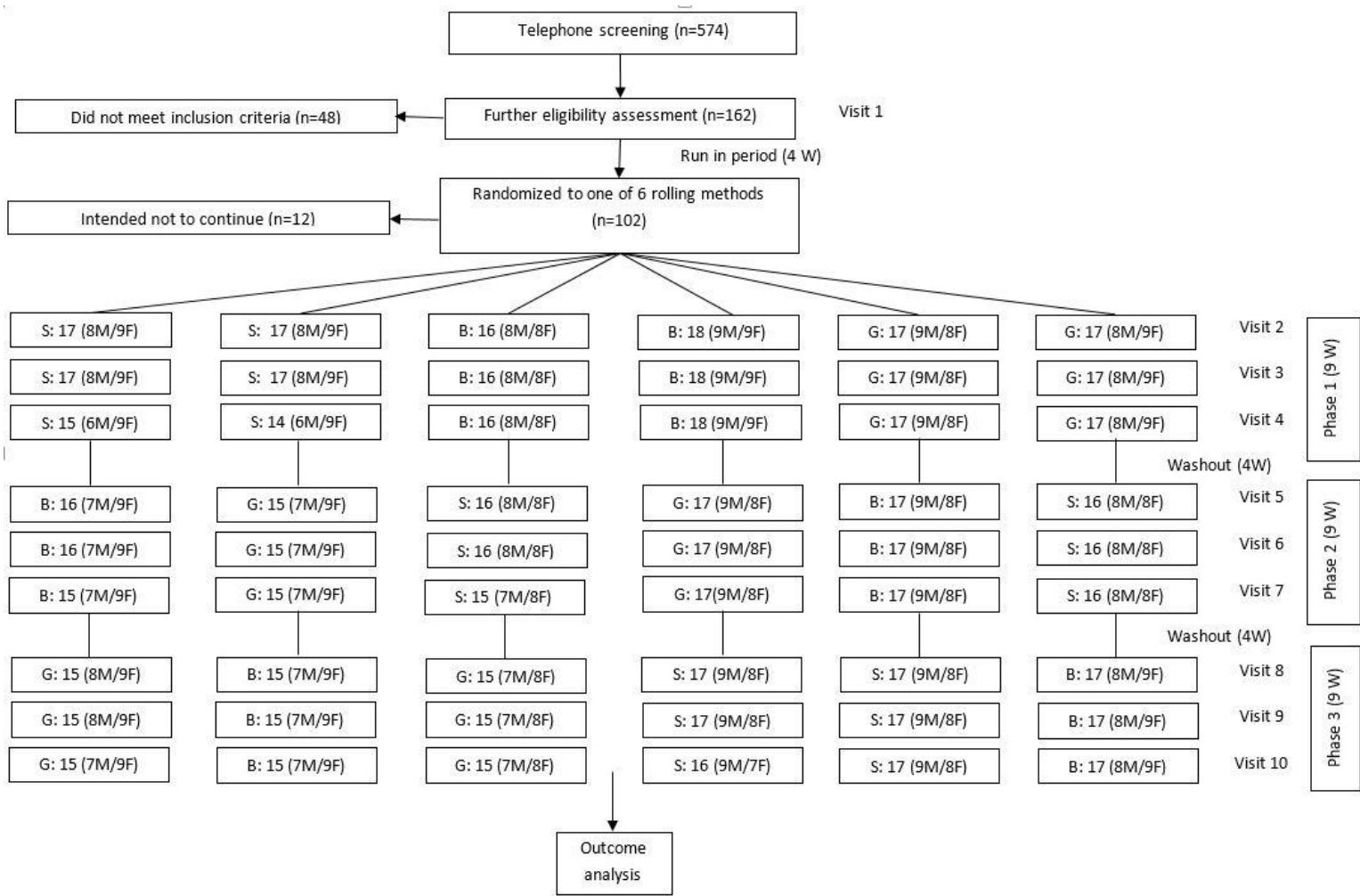
بعد از تعیین کل افراد در دسترس که دارای معیارهای ورود و فاقد معیارهای عدم ورود بودند، در نهایت ۱۰۲ نفر بیمار دیابتی با استفاده از نرم افزار SPSS به صورت تصادفی مجموعاً در ۶ گروه (۱ گروه ۱۶ نفره، ۴ گروه ۱۷ و ۱ گروه ۱۸ نفره) قرار گرفتند (شکل ۳-۱). تصادفی سازی همسران نیز به تبعیت از افراد دیابتی انجام گرفت.

۳-۵-۳- پنهان سازی تخصیص

برای کاهش سوگرایی در زمینه قرار دادن افراد در گروه‌های مصرف کننده روغن، یکی از محققین برحسب تصادف و بدون اطلاع از وضعیت شرکت کننده، شیوه گذراندن مداخله توسط شرکت کنندگان را درون پاکت و طبق اعداد تصادفی قرار داد و محقق دیگر که با شرکت کنندگان در ارتباط بود، بعد از مشاهده شیوه مداخله، آن فرد را در گروه تعیین شده جای داد.

۳-۵-۴- کورسازی

در این مطالعه کورسازی برای افراد شرکت کننده، پرسنل و محققین انجام شد. بدین صورت که روغن‌ها (کانولا، کنجد و کنجد-کانولا) توسط فردی خارج از مطالعه در بسته بندی‌های یکسان ۲/۵ لیتری قرار داده شد که با کدهای S، B و G برچسب گذاری شده بود و کدهای داده شده پس از انجام آنالیزهای آماری و هنگام نگارش مقاله در اختیار محققین قرار داده شد. در راستای کورسازی محقق، روغن‌ها توسط کارخانه تولید کننده در بطری‌های کاملاً مشابه و بدون برچسب و نام، که توسط تولید کننده برای شناسایی توسط مسئول رساننده به محقق کد گذاری شده بود، به صورت ماهانه در اختیار محققان قرار داد. در راستای کورسازی شرکت کنندگان نیز به منظور کاهش سوگرایی در آنها، تنها در ابتدای مطالعه به آنها توضیح داده شد که در هر دوره، یکی از سه نوع روغن کنجد، کانولا و کنجد-کانولا را مصرف خواهند کرد و نوع دقیق روغن به منظور عدم تغییر الگوی مصرف به آنها گفته نشد.



شکل ۳-۱- نحوه تصادفی سازی شرکت کنندگان

۳-۵-۵- روغن‌های مداخله

محتوای اسیدهای چرب روغن‌های مداخله و روغن آفتابگردان قبل از تحویل گرفتن آن‌ها، توسط دستگاه کروماتوگرافی گازی با آشکار ساز یونش شعله ای (GC-FID¹) [Youngling, model:YL6500 GC] مورد ارزیابی قرار گرفت.

۳-۵-۶- توصیه‌های رژیم‌ی به شرکت کنندگان

در ابتدای ورود به مطالعه و در ویزیت ابتدایی توصیه‌های تغذیه‌ای مربوط به رعایت مصرف مواد غذایی، در جهت حفظ و ارتقا سلامت بیماران دیابتی براساس گروه‌های غذایی هرم ایرانیان، به تمام شرکت کنندگان داده شد که عبارت بودند از:

- مصرف غلات، حبوبات و محصولات آن‌ها به ویژه انواع سبوس دار در طول روز
- مصرف دانه‌های کامل ۵ بار در هفته
- دریافت روزانه ۴ تا ۵ واحد از سبزیجات و همچنین میوه‌ها
- استفاده از انواع گوشت‌ها ۲ واحد یا کم تر در طول روز
- استفاده از انواع لبنیات کم چرب ۲-۳ واحد در روز
- کاهش و یا حذف مصرف شیرینی جات در هفته

همچنین از شرکت کنندگان خواسته شد تا شیوه زندگی (رژیم غذایی و فعالیت بدنی) فعلی خود را تغییر ندهند، زیرا یکی از جنبه‌های این مطالعه بررسی اثر مصرف این روغن‌ها در زندگی و رژیم معمول افراد بوده است.

۳-۵-۷- بررسی رژیم غذایی شرکت کنندگان

اگرچه به همه افراد شرکت کننده توصیه شده بود که از یک رژیم غذایی تثبیت وزن پیروی کنند، به منظور استفاده از اطلاعات رژیم‌ی افراد و بررسی ثبات و یا تغییر آن، در ابتدای Run in period و همچنین در ابتدا، میانه و انتهای هر فاز نه هفته‌ای از مداخله، یادداشت خوراک سه روزه (شامل دو روز کاری و یک روز تعطیل) جمع‌آوری شد (پیوست شماره ۲). نحوه تکمیل فرم‌های یادداشت خوراک در ویزیت اول توسط کارشناس

¹ Gas chromatography with flame ionizer detector

تغذیه به افراد آموزش داده شد و علاوه بر این، راهنمای مکتوب نیز در اختیار افراد شرکت کننده قرار گرفت. علاوه بر فرم‌های یادداشت خوراک سه روزه، فرم‌های ثبت خوراک (پیوست شماره ۳) نیز از افراد گرفته شد. بدین منظور ترازوی دیجیتال (ترازو آشپزخانه الکترونیکی SF-400) به افراد شرکت کننده داده شد تا وزن مواد غذایی که مورد طبخ قرار می‌دهند را اندازه‌گیری کرده و در فرم مذکور ثبت کنند. مقادیر مصرفی تمامی ارقام غذایی به گرم در روز تبدیل شد (111). نرم افزار 4 nutritionist که برای غذاهای ایرانی تعدیل شده است، جهت ارزیابی مصرف روزانه انرژی و مواد مغذی مورد استفاده قرار گرفت (Version 3.5.2, Axxya Systems, Redmond, Washington, USA).

۳-۵-۸- بررسی فعالیت بدنی شرکت کنندگان

برای بررسی فعالیت بدنی و همچنین میزان تغییرات آن، فرم یادداشت فعالیت بدنی سه روزه (شامل دو روز کاری و یک روز تعطیل) در ابتدا، میانه و انتهای هر فاز نه هفته‌ای از مداخله تکمیل شد (پیوست شماره ۴). علاوه بر این، در ابتدای Run in period برای تعیین ضریب فعالیت، یادداشت فعالیت یک روزه ثبت شد. هر یک از فعالیت‌های بدنی افراد با استفاده از ضرایب MET به معادل‌های میزان فعالیت بر حسب دقیقه در روز محاسبه شد (112).

۳-۵-۹- بررسی میزان تبعیت شرکت کنندگان

در این مطالعه روغن‌های مداخله در اختیار کل خانوار قرار گرفت، از این رو میزان تبعیت افراد با استفاده از روش‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت:

۱. وزن روغن تحویل داده شده و روغن باقی مانده اندازه‌گیری شد و بر تعداد افراد در یک خانوار تقسیم شد.
۲. فرم‌های یادداشت خوراک سه روزه افراد برای محاسبه میزان روغن مصرفی استفاده شد.

۳-۵-۱۰- بررسی شاخص‌های آنتروپومتری و فشار خون

شاخص‌هایی مانند قد، وزن، دور کمر، دور باسن، چربی احشایی، چربی کل بدن و توده ماهیچه‌ای بدن و همچنین فشارخون شرکت کنندگان در ابتدای Run in period و سپس شاخص‌های نامبرده به جز قد در ابتدا، میانه و انتهای هر فاز از مداخله توسط کارشناس تغذیه اندازه‌گیری شد.

تمامی شاخص‌های آنروپومتری در هر ویزیت سه بار اندازه‌گیری شد و میانگین اندازه‌گیری‌ها به عنوان اندازه نهایی در نظر گرفته شد. وزن با حداقل پوشش و بدون کفش با استفاده از یک ترازوی دیجیتالی با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری و ثبت شد. اندازه‌گیری دور کمر و دور باسن با استفاده از یک متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون تحمیل هرگونه فشاری به بدن فرد با دقت نیم سانتی‌متر با استفاده از روش‌های استاندارد صورت گرفت (113). قد افراد با استفاده از متر نواری در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی قرار داشتند با دقت یک سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. توده چربی احشایی، توده ماهیچه‌ای و میزان چربی کل بدن با استفاده از دستگاه آنالیز کننده ترکیب بدن اندازه‌گیری شد (Omron, mode: BF51) و نمایه توده بدنی (BMI¹) از تقسیم وزن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (به متر مربع) محاسبه گردید.

در هر نوبت ویزیت ماهانه، فشارخون افراد با دستگاه فشارسنج بعد از پنج دقیقه استراحت و در آرامش و بدون استرس، توسط محقق ثبت شد. فشارخون در حالت نشسته از بازوی راست افراد، دو مرتبه حداقل به فاصله یک دقیقه با استفاده از یک فشارسنج جیوه‌ای استاندارد با کاف مخصوص بزرگسالان با دقت پنج میلی‌متر جیوه اندازه‌گیری شد. میانگین دو اندازه‌گیری محاسبه و به عنوان فشارخون نهایی افراد در نظر گرفته شد. فشارخون سیستولیک با شنیده شدن اولین صدای کروتکف و فشارخون دیاستولیک با از بین رفتن صدا (فاز پنج کروتکف) ثبت گردید. تمامی ارزیابی‌ها حداقل دو بار انجام شده و میانگین اندازه‌گیری‌ها ثبت شد.

۳-۵-۱۱- بررسی فاکتورهای خونی

از افراد شرکت کننده خواسته شد در ابتدا و انتهای هر فاز نه هفته‌ای به منظور تعیین سطوح کلسترول تام (TC²)، تری‌گلیسرید (TG³)، لیپوپروتئین پرچگال (HDL⁴)، لیپوپروتئین کم‌چگال (LDL⁵)، آپولیپوپروتئین A (ApoA1⁶) و آپولیپوپروتئین B (ApoB⁷)، لیپوپروتئین a (Lp(a)⁸)، قند خون ناشتا (FBS⁹) و انسولین و همچنین آنزیم‌های کبدی از جمله آلانین آمینوترانسفراز (ALT¹⁰)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST¹)، آلکالین

Body mass index¹
Total cholesterol²
Triglyceride³
High-density lipoprotein⁴
Low-density lipoprotein⁵
Apolipoprotein A1⁶
Apolipoprotein B⁷
Lipoprotein a⁸
Fasting blood sugar⁹
Alanine aminotransferase¹⁰

آلکالین فسفاتاز (ALP^۲) و گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT^۳) به صورت ناشتا به کلینیک مراجعه کنند، تا بعد از ثبت و جمع آوری اطلاعات ماهانه (وزن، فشارخون، مصرف خوراک و فعالیت بدنی) با معرفی نامه به آزمایشگاه نزدیک محل استقرار محققین مراجعه کنند. در آزمایشگاه با استفاده از ونوجکت ۲۵ سی سی خون وریدی از افراد گرفته شد و بعد فراوری و جدا سازی سرم (۳ نمونه)، پلاسما (۳ نمونه)، buffy coat (۲ نمونه) و همچنین نمونه‌های کامل خون (۲ نمونه) در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. بعد از اتمام پروژه، سرم‌های جدا شده از فریز خارج و با استفاده از کیت‌های پارس آزمون و دستگاه اتوآنالیزور (آلفاکلاسیک، مدل: ++AT) مورد ارزیابی قرار گرفتند. مقادیر Intra-assay و Inter-assay به ترتیب برای مارکرهای مورد ارزیابی بدین شرح می‌باشد: TG (۳/۶۳، ۶/۴۵)، Lp(a) (۳/۰۶، ۲)، LDL (۱/۲۹، ۰/۶۳)، FBS (۱/۷۴، ۱/۱۹)، HDL (۱/۸، ۰/۸۱)، TC (۱/۱۴، ۱/۶۲)، ApoB (۲/۸۹، ۲/۶۳) و ApoA1 (۱/۸۱، ۱/۸۴).

انسولین ناشتای سرم با استفاده از کیت‌های ایمونواسی مرتبط با آنزیم (ELISA) (Monobind, USA) اندازه‌گیری شد. حساسیت سنجش ۰/۷۵ میکرومولار در میلی لیتر و مقادیر Intra-assay و Inter-assay به ترتیب ۳/۹ و ۵/۱ درصد بود. مدل ارزیابی هموستازیس برای مقاومت به انسولین (HOMA-IR^۴) و شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین (QIUCKI^۵) طبق فرمول‌های پیشنهاد شده در مطالعات محاسبه گردید (114, 115):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml}) * \text{fasting glucose (mmol/l)}] / 22.5$$

$$\text{QIUCKI} = 1 / [\log (\text{fasting insulin, } \mu\text{U/ml} + \log (\text{fasting glucose, mg/dl})]$$

۳-۵-۱۲- بررسی سایر متغیرها

سن، جنس، جمعیت خانواده، وضعیت اقتصادی و میزان تحصیلات به عنوان اطلاعات اولیه از تمامی شرکت کنندگان اخذ شد. استعمال دخانیات و داروهای مصرفی به همراه دز داروها از جمله عواملی هستند که می‌توانند بر مقدار روغن مصرفی اثر بگذارد. در ابتدای مطالعه اطلاعات مربوط به سن، جمعیت خانواده و

¹ Aspartate aminotransferase

² Alkaline phosphatase

³ Gamma-glutamyltransferase

⁴ Homeostasis model assessment for insulin resistance

⁵ Quantitative insulin sensitivity check index

وضعیت اقتصادی با پرسش از بیماران جمع آوری و در چک لیستی ثبت شد. مصرف سایر داروها و استعمال اخیر دخانیات نیز از شرکت کنندگان سوال شد. نوع دارو با درخواست از بیمار جهت به همراه داشتن دارو و تعدد مصرف با سوال از بیمار و دز مصرفی با دز درج شده بر روی بسته دارو، ثبت شد.

۳-۵-۱۳- تعیین ژنوتایپ پلی مورفیسمها

نوع ژنوتایپ پلی مورفیسمهای تک نوکلئوتیدی با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلیمرز براساس پلی مورفیسم طول قطعه محدود شونده ($PCR-RFLP^1$) طبق مراحل زیر تعیین شد.

۳-۵-۱۳-۱- استخراج DNA

این مرحله یکی از مراحل اولیه و بسیار حساس تعیین ژنوتایپ می باشد. در این مرحله DNA از پروتئینها و هرگونه مواد اضافی همراه جدا شده و خالص می گردد. بدین منظور از نمونه خون کامل شرکت کنندگان و کیت استخراج DNA محصول شرکت Roje استفاده شد. مراحل استخراج براساس دستورالعمل پیشنهادی شرکت سازنده طبق مراحل زیر انجام شد:

۱. میکروتیوبهای ۱/۵ میلی لیتری در رک میکروتیوب چیده شد و شماره نمونهها روی درب و بدنه هر میکروتیوب نوشته شد. به ترتیب ۲۰ میکرولیتر آنزیم RJ-Protease، ۲۵۰ میکرولیتر خون کامل و در نهایت ۲۵۰ میکرولیتر محلول GLB به میکروتیوبها اضافه شد. سپس محتویات میکروتیوبها چندین بار پیپتاژ شد و در نهایت به مدت ۱۵ ثانیه Pulse vortex شد تا محتویات میکروتیوبها کاملا مخلوط شود. سپس میکروتیوبها به مدت ۱۲ دقیقه در دمای ۵۶ درجه در دستگاه هات بلاک انکوبه شدند.

۲. بعد از اتمام ۱۲ دقیقه، میکروتیوبها مجددا در رک میکروتیوب چیده شدند و ۲۵۰ میکرولیتر اتانول مطلق به میکروتیوبها اضافه شد. سپس محتویات میکروتیوبها چندین بار پیپتاژ شد و در نهایت به مدت ۲۰ ثانیه Pulse vortex شد تا محتویات میکروتیوبها کاملا مخلوط شود. میکروتیوبها در سانتریفیوژ قرار داده شد (۲۷۰۰ دور به مدت ۲۰ ثانیه) تا تمام محتویات میکروتیوب از بدنه پایین بیاید.

۳. ستونها که در تیوب جمع آوری ۲ میلی لیتری قرار داشتند، در رک میکروتیوب چیده شد و شماره نمونهها روی درب آنها نوشته شد. سپس محتویات میکروتیوبها به طور کامل به داخل این ستونها ریخته شد و در دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد (۸۰۰۰ دور به مدت ۱ دقیقه). بعد از اتمام سانتریفیوژ، اگر تمام

¹ Polymerase chain reaction: restriction fragment length polymorphism

مایع داخل ستون به درون میکروتیوب جمع آوری تخلیه نشده بود، آنقدر سانتریفیوژ را ادامه یافت تا تمام مایع از داخل ستون خارج شد. سپس میکروتیوب جمع آوری دور انداخته شد و ستون داخل یک میکروتیوب جمع آوری جدید قرار گرفت.

۴. ۶۰۰ میکرولیتر محلول BWB1 به داخل ستون اضافه شد و سپس در دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد (۸۰۰۰ دور به مدت ۱ دقیقه). بعد از اتمام سانتریفیوژ، میکروتیوب جمع آوری به همراه محتویات آن دور ریخته شد و ستون داخل یک میکروتیوب جمع آوری جدید قرار گرفت.

۵. ۶۰۰ میکرولیتر محلول BWB2 به داخل ستون‌ها اضافه شد و سپس در دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد (۱۴۰۰۰ دور به مدت ۳ دقیقه). بعد از اتمام سانتریفیوژ، میکروتیوب جمع آوری به همراه محتویات آن دور ریخته شد و ستون داخل یک میکروتیوب ۱/۵ میلی لیتری قرار گرفت.

۶. ۱۰۰ میکرولیتر محلول RRB به داخل ستون‌ها اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفت و سپس در دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد (۸۰۰۰ دور به مدت ۱ دقیقه). بعد از اتمام سانتریفیوژ، ستون‌ها دور انداخته شدند و شماره نمونه‌ها روی درب میکروتیوب‌ها نوشته شد.

در پایان برای اطمینان از انجام صحیح مراحل استخراج، غلظت نمونه‌های DNA استخراج شده توسط دستگاه نانودارپ اندازه‌گیری شد.

۳-۵-۱۳-۲- انجام واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)

در این مرحله میلیون‌ها نسخه از قطعه مورد نظر از ژنوم (شامل پلی مورفیسم‌های انتخاب شده) تولید خواهد شد. این روش به صورت تکرار سه مرحله انجام می‌پذیرد. مرحله اول (Denaturation): DNA الگوی دو رشته ای در اثر حرارت از هم باز می‌شود. مرحله دوم (Annealing): مولکول‌های تک رشته ای کوتاه در حدود ۲۵ نوکلئوتید تحت عنوان پرایمر که نوعی نشانگر برای تکثیر اختصاصی توالی هدف مورد آزمون می‌باشد، به DNA تک رشته متصل می‌شود. مرحله سوم (Extension): توالی هدف توسط آنزیمی به نام Taq DNA پلیمرز که مقاوم به حرارت است، تکثیر می‌شود.

بدین منظور ابتدا پرایمرهای مورد استفاده برای شناسایی و تکثیر قطعه مورد نظر ما از ژنوم که شامل پلی مورفیسم‌های انتخاب شده بود، طراحی و از شرکت پیشگام تهیه شد که عبارت بودند از:

CETP- Forward: 5'-ACTAGCCCAGAGAGAGGAGTG-3'

CETP- Reverse: 5'-CAGCCGCACACTAACCCTA-3'

ApoA1-Forward: 5'-CACCTACCCGTCAGGAAGAGC-3'

ApoA1-Reverse: 5'-GACAGAGCTGATCCTTGAACCTTAAG-3'

ApoE- Forward: 5'-ACAGAATTCCGCCCCGGCCTGGTACAC-3'

ApoE- Reverse: 5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3'

سپس محلول واکنش PCR (شامل DNA الگو، forward primer، reverse primer، master mix و آب مقطر) در حجم ۲۰ میکرولیتر طبق مقادیر بیان شده در جدول ۱-۳ تهیه شد. پس از آن میکروتیوب‌های حاوی محلول واکنش PCR در داخل یک ترموسایکلر دارای برنامه گرادیان دمایی قابل تنظیم قرار داده شد و در دماهای مختلف مورد آزمایش قرار گرفت و بهترین دمای اتصال برای تکثیر توالی‌های مورد نظر تعیین شد.

جدول ۱-۳- میزان و نوع مواد به کار رفته برای انجام واکنش PCR

مقادیر	مواد
1 µl	DNA Template
0.5 µl	Forward Primer
0.5 µl	Reverse Primer
10 µl	Master Mix (Ampliqon; Denmark)
8 µl	Water
20 µl	Total

در نهایت میکروتیوب‌های حاوی محلول واکنش PCR در داخل ترموسایکلر قرار گرفت و برنامه تنظیمی بیان شده در جدول ۲-۳ برای تکثیر توالی‌های مورد نظر اعمال شد.

جدول ۲-۳- برنامه تنظیمی ترموسایکلر برای انجام عمل PCR

عملیات	نحوه تنظیمات	
Primary Denaturation	۵ دقیقه در ۹۴ درجه سانتی گراد	۱ سیکل

Denaturation	۳۰ ثانیه در ۹۵ درجه سانتی گراد	۴۰ سیکل
Annealing	۳۰ ثانیه در ۶۶ درجه سانتی گراد (CETP) ۳۰ ثانیه در ۶۵ درجه سانتی گراد (ApoA1) ۳۰ ثانیه در ۶۸ درجه سانتی گراد (ApoE)	
Extension	۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی گراد	
Final extension	۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد	۱ سیکل

۳-۵-۱۳-۳- الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز

مولکول‌های DNA به دلیل وجود گروه فسفات دارای بار منفی هستند، بنابراین در یک میدان الکتریکی به سمت قطب مثبت حرکت می‌کنند. در نتیجه زمانی که جریان الکتریکی بین دو الکترود مثبت و منفی دستگاه الکتروفورز برقرار می‌شود، مولکول‌های DNA به سمت قطب مثبت حرکت می‌کنند. جهت اطمینان از انجام عمل PCR و تکثیر قطعات مورد نظر، الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز صورت گرفت.

ساخت ژل: با توجه به درصد ژل مورد نظر (۲ درصد) و حجم قالب ژل، مقدار مناسب از پودر آگارز وزن شده و با بافر TBE (0.5X) مخلوط گردید. سپس حرارت داده شد تا پودر آگارز کاملاً در بافر حل گردید و محلول شفافی بدست آمد و پس از کمی خنک شدن محلول، مقدار ۱ میکرولیتر Safe Stain به آن اضافه شد. محلول شفاف درون قالب ژل که شانه ای با دندان‌های مناسب روی آن قرار داده شده بود، ریخته شد و پس از بسته شدن ژل، شانه با احتیاط از قالب خارج شد و در داخل تانک الکتروفورز حاوی بافر TBE (0.5X) قرار گرفت.

لودینگ و الکتروفورز: مقدار ۸ میکرولیتر محصول PCR با ۲ میکرولیتر از Loading dye مخلوط شد و در نهایت ۸ میکرولیتر نمونه با استفاده از سمپلر به آهستگی در داخل چاهک‌های ایجاد شده در ژل ریخته شد (با توجه به اینکه جهت حرکت مولکول DNA از سمت قطب منفی به مثبت می‌باشد، لازم است چاهک‌های ایجاد شده در ژل در سمت قطب منفی تانک قرار بگیرند). پس از بارگیری چاهک‌ها از نمونه، تانک الکتروفورز به منبع تغذیه متصل شد و با ولتاژ ۱۵۰ به مدت ۲ تا ۳ ساعت Run شد. پس از انجام عمل الکتروفورز، ژل را از تانک خارج نموده و با استفاده از نور UV و دستگاه ژل داک، باندها شناسایی شد.

۳-۵-۱۲-۴- برش محصولات PCR توسط آنزیم‌های محدود کننده

پس از اطمینان از انجام واکنش PCR، به منظور انجام هضم آنزیمی، آنزیم محدود کننده به محصولات PCR طبق مقادیر بیان شده در جدول ۳-۳ اضافه گردید و به مدت ۱۸ ساعت در بن ماری با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفت.

جدول ۳-۳- میزان و نوع مواد به کار رفته برای انجام هضم آنزیمی

مقادیر	مواد
5 μ l	PCR Template
12 μ l	Water
2 μ l	Buffer
1 μ l	Enzyme (Fermentase, Lithuania) - TaqI \rightarrow CETP - MspI \rightarrow ApoA1 - HhaI \rightarrow ApoE
15 μ l	Total

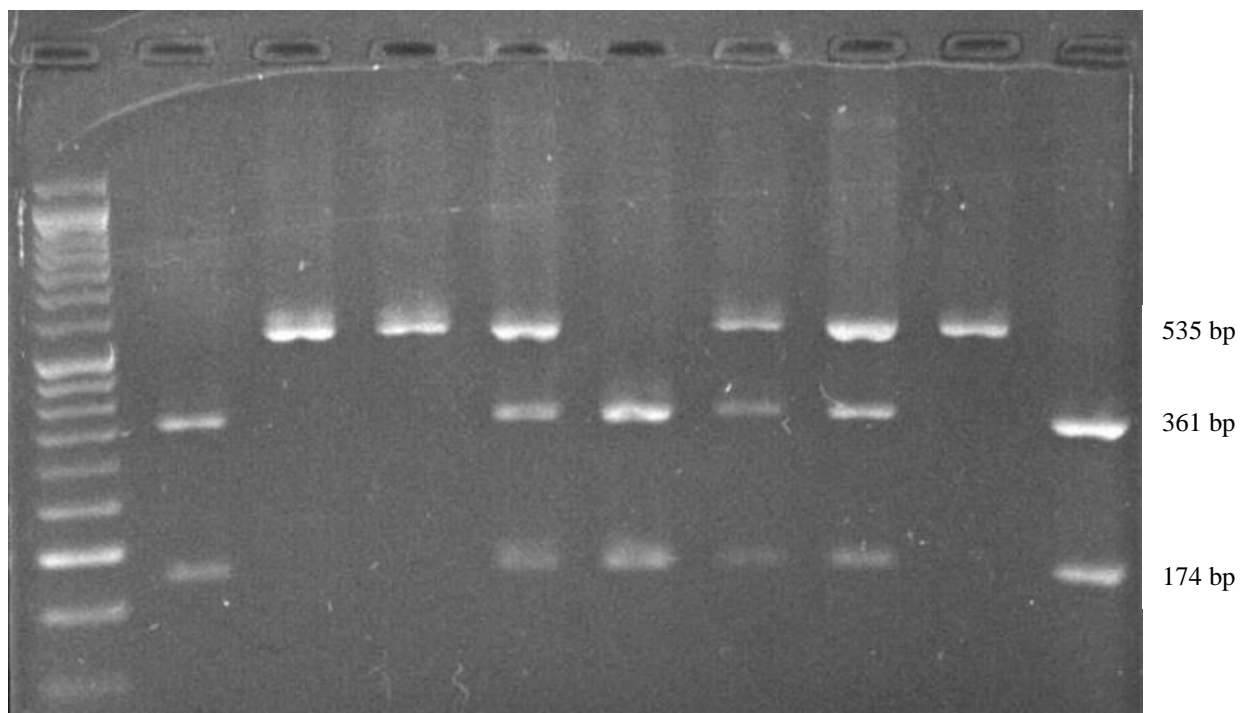
۳-۵-۱۲-۴- الکتروفورز محصولات هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز یا ژل اکریل آمید

الف. الکتروفورز قطعات حاصل از هضم آنزیم محدود کننده TaqI برای پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP بر روی ژل آگارز ۲ درصد با ولتاژ ۱۰۰ به مدت ۱/۵ ساعت انجام گرفت و براساس طول قطعات مشاهده شده، نوع ژنوتایپ پلی مورفیسم تشخیص داده شد (جدول ۳-۴ و شکل ۳-۲).

جدول ۳-۴- قطعات قابل مشاهده پس از انجام هضم آنزیمی محصول PCR توسط آنزیم TaqI

نوع ژنوتایپ	قطعات مشاهده شده در الکتروفورز
-------------	--------------------------------

قطعه ۵۳۵ جفت بازی	B2B2
قطعات ۳۶۱ و ۱۷۴ جفت بازی	B1B1
قطعات ۵۳۵، ۳۶۱ و ۱۷۴ جفت بازی	B1B2

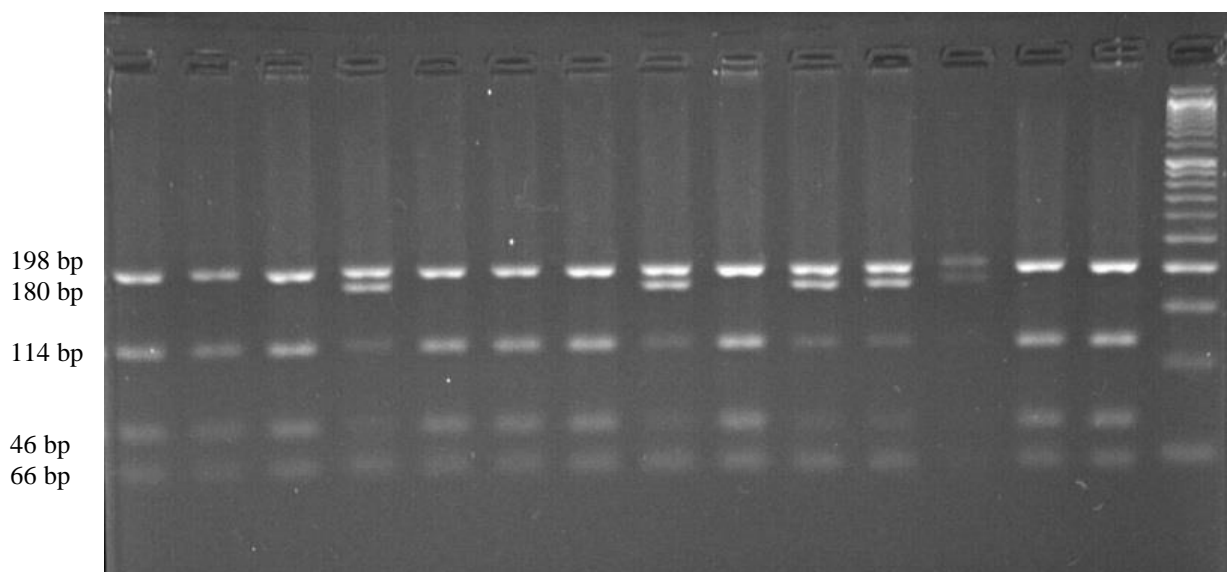


شکل ۳-۲- باندهای حاصل از برش محصولات PCR با آنزیم محدود کننده TaqI

ب. الکتروفورز قطعات حاصل از هضم آنزیم محدود کننده MspI برای پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 بر روی ژل آگارز ۳ درصد با ولتاژ ۱۰۰ به مدت ۲/۵ ساعت انجام گرفت و براساس طول قطعات مشاهده شده، نوع ژنوتایپ پلی مورفیسم تشخیص داده شد (جدول ۳-۵ و شکل ۳-۳)

جدول ۳-۵- قطعات قابل مشاهده پس از انجام هضم آنزیمی محصول PCR توسط آنزیم MspI

نوع ژنوتایپ	قطعات مشاهده شده در الکتروفورز
GG	قطعات ۱۹۸، ۴۶، ۱۱۴ و ۶۶ جفت بازی
AA	قطعات ۱۹۸، ۴۶ و ۱۸۰ جفت بازی
AG	قطعات ۱۹۸، ۴۶، ۱۱۴، ۶۶ و ۱۸۰ جفت بازی



شکل ۳-۳- باندهای حاصل از برش محصولات PCR با آنزیم محدود کننده MspI

ج. الکتروفورز قطعات حاصل از هضم آنزیم محدود کننده HhaI برای پلی مورفیسوم.. بر روی ژل ۱۰ درصد پلی اکریل امید انجام گرفت و براساس طول قطعات مشاهده شده، نوع ژنوتایپ پلی مورفیسوم تشخیص داده شد (جدول ۳-۶ و شکل ۳-۴).

ساخت ژل پلی اکریل امید: دو شیشه کاملا مماس به همراه spacer و شانه با آب و مایع صابون شستشو داده و با آب مقطر آب کشی شد و روی یک پایه قرار داده شد تا خشک شد. یک طرف شیشه که به عنوان مکان ژل در نظر گرفته شد، روی پایه دوباره آب کشی شد و سپس کاملا خشک شد. سپس دو شیشه روی هم قرار گرفت و توسط چندین گیره به هم متصل شد. سپس مواد ژل طبق مراحل زیر ساخته شد:

۱. ۱۵/۳۳ میلی لیتر از آب دو بار تقطیر اتوکلاو شده برداشته و داخل بشر مگنت دار روی همزن ریخته شد.

۲. ۱۴ میلی لیتر از محلول بیس اکریل امید ۳۰ درصد به بشر اضافه گردید.

۳. ۲/۱ میلی لیتر از بافر TBE (10X) به بشر اضافه گردید.

۴. ۴/۲ میلی لیتر گلیسرول به بشر اضافه گردید.

سپس ۲۰۰۰ میکرولیتر از نمونه حل شده به داخل میکروتیوب ۲ میلی لیتری ریخته شد و به آن ۱۰ میکرولیتر APS ۱۰ درصد (۰/۱ گرم پودر آمونیوم سولفات در ۱۰۰۰ میکرولیتر آب اتوکلاو شده حل گردید) و ۱۰ میکرولیتر TEMED اضافه شد. با استفاده از سمپلر مواد را پیپتاژ کرده و سپس نصف مواد از یک طرف و نصف مواد دیگر از طرف دیگر مابین فضای خالی دو شیشه ریخته شد و نیم ساعت در دمای اتاق گرفت تا ته ژل بسته شد. بعد از بسته شدن ته ژل، ۲۳۰ میکرولیتر APS و ۲۳ میکرولیتر TEMED به داخل بشر حاوی محتویات ژل اضافه گردید و بعد از یک همزدن کوچک، مواد سریعاً در فضای بین دو شیشه ریخته شد و بلافاصله شانه به اندازه یک سانتی متر در فضای بین دو شیشه وارد شد. ژل به مدت نیم ساعت در دمای اتاق قرار گرفت و سپس به مدت یک روز در دمای ۴ درجه در یخچال قرار گرفت تا برای مرحله لود ژل کاملاً بسته شود.

لودینگ و الکتروفورز: ژل از یخچال بیرون آورده، شانه به آرامی خارج و چاهکها با پیست شستشو داده شد. سپس گیرهها باز شد و شیشههای حاوی محتویات ژل روی تانک سوار و با گیرههای بزرگ سفت شد و یک شیشه دیگر به پشت تانک بسته شد و نهایتاً بافر TBE (0.5X) داخل تانک ریخته شد. تانک الکتروفورز به منبع تغذیه متصل شد و به مدت نیم ساعت Pre Run با ولتاژ ۱۲۰ انجام گرفت. سپس ولتاژ دستگاه را قطع کرده و مقدار ۱۰ میکرولیتر از محصول هضم آنزیمی با ۲ میکرولیتر از Loading dye مخلوط شد و در نهایت ۱۰

میکرولیتزر نمونه با استفاده از سمپلر به آهستگی در داخل چاهک‌های ایجاد شده در ژل ریخته شد. پس از بارگیری چاهک‌ها از نمونه، تانک الکتروفورز مجدداً به منبع تغذیه متصل شد و با ولتاژ ۱۵۰ به مدت ۶ ساعت Run شد.

رنگ آمیزی ژل پلی‌اکریل‌آمید: ژل از تانک باز شده و گیره‌ها برداشته شد و spacer ها به آرامی در جهت مخالف چرخانده شد تا دو شیشه از هم باز شد. شیشه ای که ژل روی آن قرار داشت داخل سینی تمیز دارای آب مقطر قرار داده شد و ژل به داخل سینی انتقال داده شد. آب مقطر به سرعت از سینی خارج شد و سپس سه بافر طبق مراحل زیر به ژل اضافه گردید:

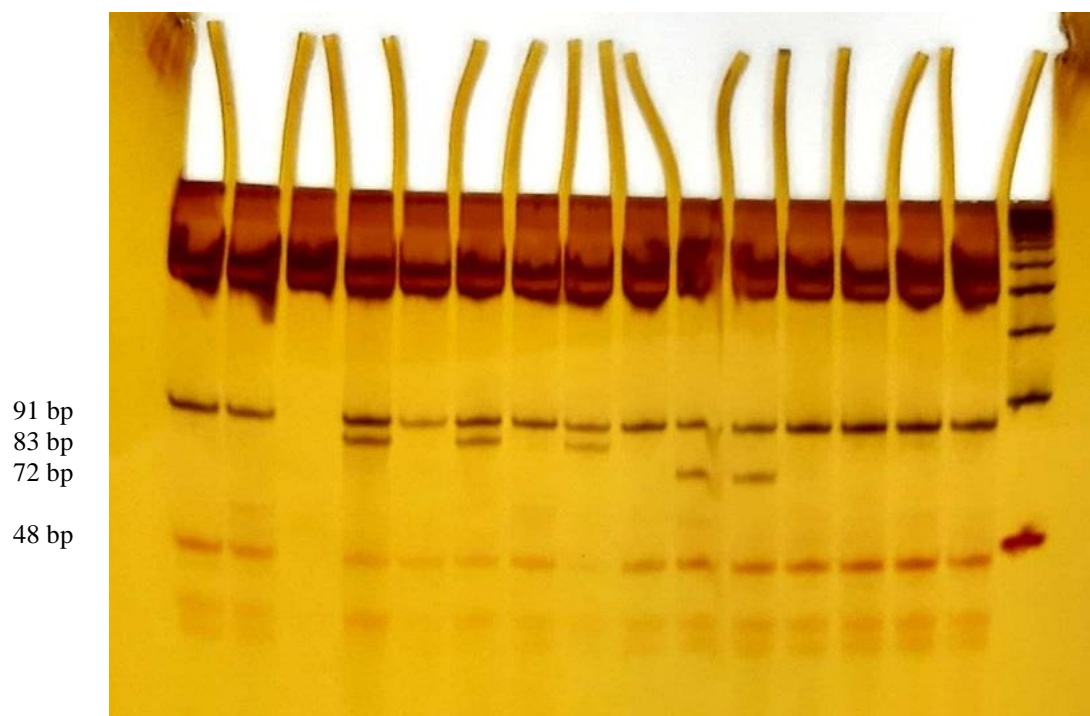
۱. بافر ۱: ۱۰/۴ میلی لیتر اتانول ۹۶ درصد به همراه ۵۰۰ میکرولیتزر اسید استیک به داخل بشر ریخته شد و با آب دوبار تقطیر اتوکلاو شده به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. بافر ۱ به سینی ژل اضافه گردید و به مدت ۶ دقیقه شیک گردید.

۲. بافر ۲: ۰/۱ گرم نقره نیترات با آب دوبار تقطیر اتوکلاو شده به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. پس از خارج کردن بافر ۱، ژل با آب دوبار تقطیر اتوکلاو شده به مدت یک دقیقه شستشو داده شد و سپس آب را خارج کرده و بافر ۲ به سینی ژل اضافه گردید و به مدت ۱۰ دقیقه شیک گردید.

۳. بافر ۳: ۳۰ میلی لیتر NaOH (5X) به همراه ۳۰۰ میکرولیتزر فرمالدئید با آب دوبار تقطیر اتوکلاو شده به حجم ۱۵۰ میلی لیتر رسانده شد. پس از خارج کردن بافر ۲، ژل با آب مقطر دوبار تقطیر به سرعت شستشو داده شد و سپس ۵۰ میلی لیتر از بافر ۳ به سینی ژل اضافه گردید. در این حال ماده سیاهی در داخل سینی ایجاد شد که بلافاصله بعد از تشکیل دور ریخته شد و مابقی بافر ۳ داخل سینی ریخته شد و به مدت ۳۰ دقیقه شیک گردید تا باندها ظهور پیدا کرد و کاملاً پررنگ شد. در پایان ژل داخل کاور قرار گرفت و اسکن شد.

جدول ۳-۶- قطعات قابل مشاهده پس از انجام هضم آنزیمی محصول PCR توسط آنزیم HhaI

نوع ژنوتایپ	قطعات مشاهده شده در الکتروفورز
E2/E2	قطعات ۹۱ و ۸۳ جفت بازی
E2/E3	قطعات ۹۱، ۸۳ و ۴۸ جفت بازی
E2/E4	قطعات ۹۱، ۸۳، ۷۲ و ۴۸ جفت بازی
E3/E3	قطعات ۹۱ و ۴۸ جفت بازی
E3/E4	قطعات ۹۱، ۷۲ و ۴۸ جفت بازی
E4/E4	قطعات ۷۲ و ۴۸ جفت بازی



شکل ۳-۴- باندهای حاصل از برش محصولات PCR با آنزیم محدود کننده HhaI

۳-۶- آنالیز آماری

توزیع نرمالیده داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogrov-Smirnov بررسی شد. میانگین مقادیر ابتدایی متغیرها بین ژنوتایپ‌های مختلف با استفاده از آزمون One-way analysis of variance (ANOVA) به صورت تعدیل شده براساس سن و جنس مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور مقایسه درون دوره‌ای مقادیر تغییرات پیامدها (پروفایل لیپیدی و شاخص‌های گلیسمیک) بین ژنوتایپ‌ها از آزمون Linear mixed models استفاده شد. همچنین اثرات روغن‌های مداخله، پلی مورفیسم‌ها و برهمکنش بین آن‌ها بر روی پیامدها با استفاده از آزمون Linear mixed models مورد ارزیابی قرار گرفت. تمامی آنالیزها به صورت تعدیل شده براساس سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شدند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS¹ ویرایش 24 (IBM SPSS, Tokyo, Japan) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

۳-۷- ملاحظات اخلاقی

قبل از اجرای مطالعه، این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد با کد IR.SSU.SPH.REC.1397.139 مورد تایید قرار گرفت. ورود افراد به مطالعه به صورت کاملاً داوطلبانه بود و هنگام مراجعه آن‌ها توضیحات کاملی از روش و اهداف مطالعه و فواید آن برایشان داده شد و فرم رضایت نامه کتبی توسط افراد مطالعه، تکمیل و امضا شد (پیوست شماره ۱). همچنین به محض عدم تمایل در شرکت و یا ادامه کار به هر دلیلی و یا ایجاد اثرات سوء از مطالعه کنار گذاشته شدند. کلیه اطلاعات اخذ شده و نتایج آزمایشات در تمام مراحل تحقیق محرمانه بود، ضمن اینکه نتایج آزمایشات افراد در پایان تحقیق در اختیارشان قرار گرفت. همچنین در این مطالعه روغن مصرفی رایگان به مدت ۱۲ ماه برای افراد تامین شد.

¹ Statistical package for social sciences

فصل چہارم

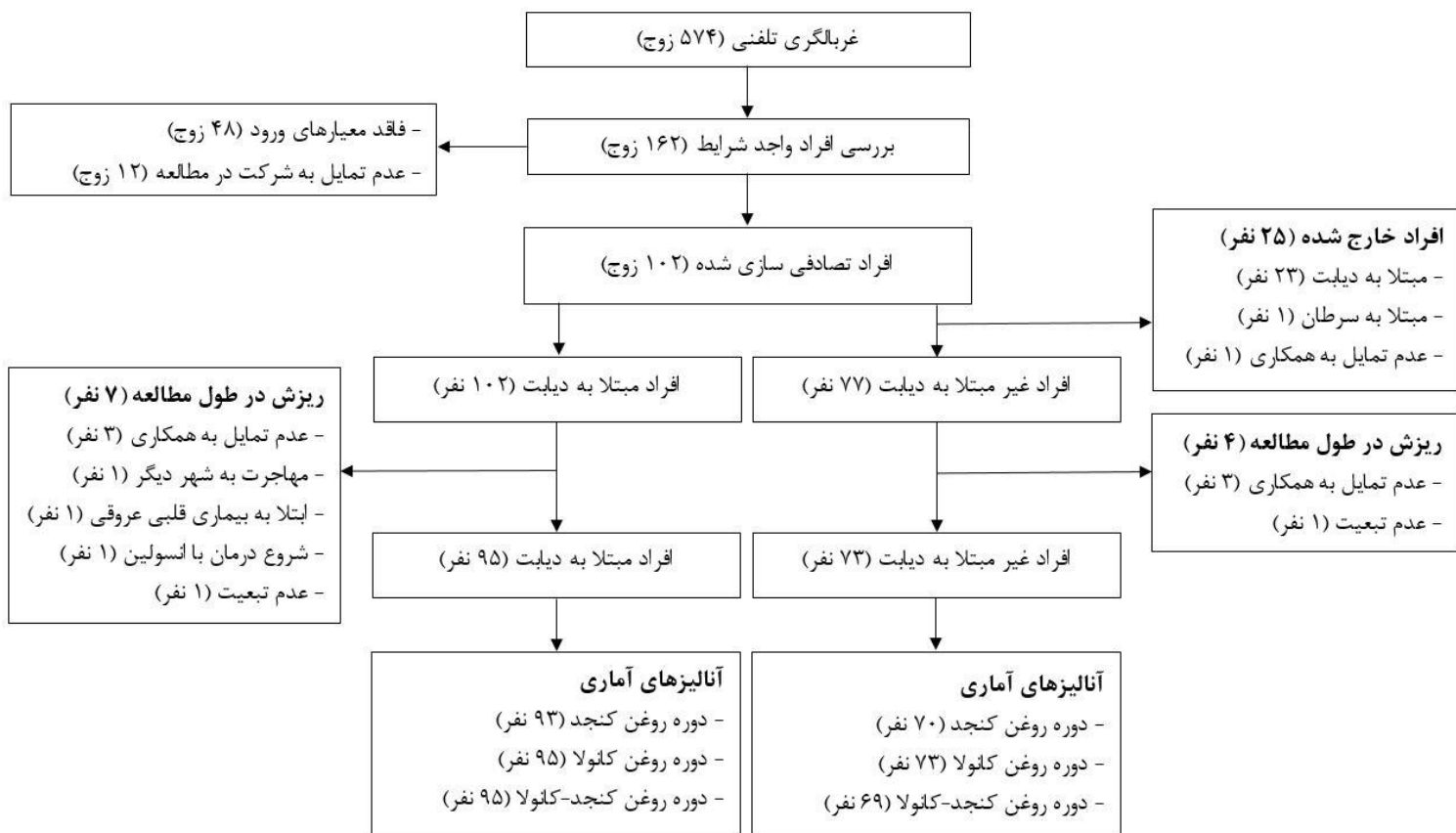
نتیجہ

۴-۱- افراد شرکت کننده در مطالعه

همان طور که در شکل ۴-۱ مشاهده می‌شود، ۵۷۴ زوج از طریق تماس تلفنی غربالگری شدند و در نهایت ۱۶۲ زوج در ویزیت اولیه برای بررسی وضعیت شرکت کنندگان حضور یافتند. از میان آن‌ها، ۴۸ زوج فاقد معیارهای ورود بودند و ۱۲ زوج تمایلی برای شرکت در مطالعه نداشتند. بنابراین ۱۰۲ زوج وارد مطالعه شدند و برای دریافت روغن‌های مداخله تصادفی سازی شدند.

از جمعیت افراد مبتلا به دیابت، ۷ نفر در طول اجرای مطالعه خارج شدند (۳ نفر به علت عدم تمایل به همکاری، ۱ نفر به علت مهاجرت به شهر دیگر، ۱ نفر به علت ابتلا به بیماری قلبی عروقی، ۱ نفر به علت شروع درمان با انسولین و ۱ نفر به علت عدم مصرف روغن در طول مطالعه). در نهایت ۹۵ نفر وارد آنالیزهای نهایی شدند که از میان آن‌ها، ۲ نفر حداقل در یکی از ویزیت‌ها در دوره مداخله روغن کنجد شرکت نکردند. بنابراین ۹۳، ۹۵ و ۹۵ نفر به ترتیب دوره‌های مداخله روغن کنجد، روغن کانولا و روغن کنجد-کانولا را کامل کردند و در تمامی ویزیت‌ها برای هر دوره حضور داشتند.

از جمعیت همسران غیر مبتلا به دیابت، ۲۳ نفر به علت ابتلا به دیابت، ۱ نفر به علت ابتلا به سرطان و ۱ نفر به علت عدم تمایل به همکاری از مطالعه کنار گذاشته شدند و در نهایت ۷۷ فرد غیر مبتلا به دیابت واجد شرایط (براساس معیارهای ورود و عدم ورود) وارد مطالعه شدند. از میان آن‌ها، ۴ نفر در طول اجرای مطالعه خارج شدند (۳ نفر به علت عدم تمایل به همکاری و ۱ نفر به علت عدم مصرف روغن در طول مطالعه). در نهایت ۷۳ نفر وارد آنالیزهای نهایی شدند که از میان آن‌ها، به ترتیب ۳ و ۴ نفر حداقل در یکی از ویزیت‌ها در دوره مداخله روغن کنجد و روغن کانولا شرکت نکردند. بنابراین ۷۰، ۷۳ و ۶۹ نفر به ترتیب دوره‌های مداخله روغن کنجد، روغن کانولا و روغن کنجد-کانولا را کامل کردند و در تمامی ویزیت‌ها برای هر دوره حضور داشتند.



شکل ۴-۱- چگونگی انتخاب و مشارکت افراد مورد مطالعه

۴-۲- آنالیز شیمیایی روغن‌های مداخله

با استفاده از روش کروماتوگرافی گازی با آشکار ساز یونش شعله ای (GC-FID)، محتوای اسیدهای چرب مهم روغن‌های مداخله (روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا) و روغن آفتابگردان مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که در جدول ۴-۱ مشاهده می‌شود، روغن کانولا حاوی مقدار بالایی از اسید چرب اولئیک اسید (۶۰/۹۵ درصد) و آلفا لینولنیک اسید (۸/۰۴ درصد) می‌باشد. مقدار اسید چرب اولئیک اسید در روغن کنجد-کانولا ۵۲/۹۴ درصد و در روغن کنجد ۴۰/۹۵ درصد می‌باشد. روغن کنجد همچنین حاوی درصد بالایی از اسید چرب لینولئیک اسید (۴۲/۶۲ درصد) می‌باشد.

جدول ۴-۱- ترکیب اسیدهای چرب روغن‌های مداخله

اسیدهای چرب	روغن آفتابگردان	روغن کنجد	روغن کنجد-کانولا	روغن کانولا
اسیدهای چرب اشباع (درصد)				
پالمیتیک اسید	۶/۸۷	۹/۵۷	۷/۰۴	۵/۳۶
استئاریک اسید	۵/۵۴	۵/۷۷	۳/۹۴	۲/۲۲
آراشیدیک اسید	۰/۳۶	۰/۳۷	۰/۳۳	۰/۲۹
بهینیک اسید	۰/۵۴	-	۰/۱۵	۰/۲۶
لیگنوسریک اسید	۰/۱۹	-	-	-
اسیدهای چرب تک غیر اشباع (درصد)				
پالمیتولئیک اسید	۰/۱۸	۰/۱۹	۰/۲۳	۰/۲۷
اولئیک اسید	۲۸/۴۶	۴۰/۹۵	۵۲/۹۴	۶۰/۹۵
اروسیک اسید	-	-	۰/۱۹	۰/۳۸
اسیدهای چرب چند غیر اشباع (درصد)				
لینولئیک اسید	۵۷/۴۵	۴۲/۶۲	۳۰/۱۷	۲۱/۸۷
آلفا لینولنیک اسید	۰/۱۴	۰/۳۵	۴/۹۸	۸/۰۴

۴-۳- دریافت‌های غذایی و فعالیت فیزیکی افراد شرکت کننده

دریافت خوراک و فعالیت بدنی افراد شرکت کننده در سه دوره مداخله روغن‌های کنجد، کانولا و کنجد-کانولا در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم در جدول ۴-۲ نشان داده شده است. در هر دو گروه بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم، میزان دریافت انرژی کل و درصد انرژی حاصل از دریافت پروتئین، کربوهیدرات و چربی و همچنین فعالیت بدنی تفاوت معنی داری بین دوره‌های مختلف مداخله نداشته است. اگرچه میزان دریافت MUFA و PUFA در بیماران دیابتی و همچنین میزان دریافت SFA در افراد سالم بین دوره‌های مختلف مداخله تفاوت معنی داری داشته است. دوره مداخله با روغن کانولا بیشترین مقدار MUFA و کمترین مقدار PUFA و SFA را نسبت به سایر دوره‌های مداخله فراهم نموده است.

جدول ۴-۲- دریافت خوراک و فعالیت بدنی افراد شرکت کننده در سه دوره مداخله روغن‌های کنجد، کانولا و کنجد-کانولا در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم

	Type 2 diabetes (n = 95)			P	Healthy (n = 73)			P
	Sesame oil	Sesame-Canola oil	Canola oil		Sesame oil	Sesame-Canola oil	Canola oil	
Energy (Kcal/day)	1764.42 (37.61)	1805.77 (37.65)	1768.20 (37.70)	0.298	1795.55 (47.27)	1843.35 (47.49)	1817.51 (47.33)	0.341
Carbohydrate (%E)	58.95 (0.60)	59.55 (0.60)	59.04 (0.60)	0.635	58.91 (0.62)	60.44 (0.62)	59.50 (0.62)	0.118
Protein (%E)	15.48 (0.20)	15.38 (0.20)	15.49 (0.20)	0.856	14.89 (0.24)	14.98 (0.24)	14.83 (0.24)	0.856
Total Fat (%E)	27.21 (0.50)	26.63 (0.50)	27.18 (0.49)	0.488	27.78 (0.54)	26.27 (0.54)	27.28 (0.54)	0.054
SFA (%E)	7.93 (0.17)	7.73 (0.17)	7.80 (0.17)	0.638	8.27 (0.22) ^a	7.66 (0.22) ^b	7.80 (0.22)	0.044
MUFA (%E)	8.46 (0.20) ^a	9.06 (0.20) ^b	9.75 (0.20) ^c	<0.001	8.85 (0.22) ^a	8.91 (0.22) ^a	9.63 (0.22) ^b	0.002
PUFA (%E)	6.25 (0.21) ^a	5.34 (0.20) ^b	5.60 (0.20) ^b	0.001	6.15 (0.23) ^a	5.18 (0.23) ^b	5.31 (0.22) ^b	0.004
PA (MET-min/day)	2182.69 (26.56)	2144.98 (26.58)	2182.88 (26.70)	0.190	2185.52±30.60	2187.71 (31.24)	2150.93 (30.54)	0.238

۴-۴- نتایج مشاهده شده برای پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP

۴-۴-۱- خصوصیات ابتدایی شرکت کنندگان

مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم براساس ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP در جدول ۴-۳ ارائه شده است.

فراوانی ژنوتایپی برای کل شرکت کنندگان شامل ۲۸ نفر با ژنوتایپ B1B1، ۱۰۵ نفر با ژنوتایپ B1B2 و ۳۵ نفر با ژنوتایپ B2B2 بوده است. همچنین به تفکیک در بیماران مبتلا به دیابت ۱۸، ۵۸ و ۱۹ نفر و در افراد سالم ۱۰، ۴۷ و ۱۶ نفر به ترتیب دارای ژنوتایپ‌های B1B1، B1B2 و B2B2 بودند.

بیماران مبتلا به دیابت شامل ۴۹ زن و ۴۶ مرد و افراد سالم شامل ۴۱ زن و ۳۲ مرد بودند. تفاوت معنی داری بین میانگین سنی بیماران مبتلا به دیابت و همچنین افراد سالم در بین ژنوتایپ‌های مختلف مشاهده نشد. هیچ یافته ای مبنی بر تفاوت وابسته به ژنوتایپ در مقادیر فاکتورهای اندازه‌گیری شده از جمله شاخص‌های آنتروپومتری، فشار خون، پروفایل لیپیدی، شاخص‌های قند خون و آنزیم‌های کبدی در افراد مبتلا به دیابت و سالم مشاهده نشد.

جدول ۴-۳- مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم براساس ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP

	Type 2 diabetes			P	Healthy			P
	B1B1	B1B2	B2B2		B1B1	B1B2	B2B2	
Number, F	18, 11	58, 28	19, 10	0.632	10, 5	47, 27	16, 9	0.911
Age, y	48.32 (1.63)	49.24 (0.90)	49.80 (1.58)	0.805	45.16 (2.58)	47.77 (1.19)	47.88 (2.04)	0.641
Weight, kg	77.14 (2.74)	76.68 (1.52)	76.59 (2.66)	0.987	72.39 (3.84)	76.61 (1.76)	72.74 (3.02)	0.406
BMI, kg/m ²	29.46 (0.87)	28.99 (0.48)	28.24 (0.85)	0.600	27.45 (1.45)	28.90 (0.66)	26.67 (1.13)	0.213
WC, cm	101.14 (2.12)	101.12 (1.17)	100.59 (2.06)	0.974	96.68 (3.37)	100.27 (1.54)	97.02 (2.65)	0.433
Visceral fat, %	10.78 (0.71)	10.68 (0.39)	10.58 (0.69)	0.979	9.21 (0.95)	9.66 (0.44)	8.24 (0.75)	0.276
Body fat, %	34.91 (1.31)	33.87 (0.73)	32.02 (1.27)	0.275	33.48 (1.78)	34.67 (0.83)	31.44 (1.39)	0.145
Muscle mass, %	29.19 (0.58)	29.77 (0.32)	30.13 (0.57)	0.518	29.49 (0.78)	29.13 (0.36)	30.25 (0.61)	0.304
SBP, mmHg	9.88 (0.31)	10.50 (0.17)	10.27 (0.30)	0.225	10.34 (1.55)	10.16 (0.71)	12.67 (1.22)	0.207
DBP, mmHg	7.02 (0.26)	7.49 (0.14)	7.26 (0.25)	0.278	7.31 (0.34)	7.23 (0.15)	7.30 (0.27)	0.958
TC, mg/dl	159.66 (7.37)	161.40 (4.09)	162.28 (7.15)	0.966	177.19 (10.97)	182.07 (5.03)	181.79 (8.61)	0.920
HDL-C, mg/dl	36.24 (2.46)	38.44 (1.36)	39.09 (2.38)	0.672	42.01 (3.29)	41.37 (1.50)	44.24 (2.58)	0.635
LDL-C, mg/dl	80.77 (4.36)	80.97 (2.42)	79.87 (4.22)	0.975	90.63 (7.12)	93.70 (3.26)	93.29 (5.59)	0.926
TG, mg/dl	161.70 (18.04)	152.69 (10.01)	159.41 (17.49)	0.885	122.52 (18.71)	139.93 (8.58)	140.90 (14.70)	0.682

Lp (a), mg/dl	22.61 (6.01)	24.01 (3.20)	19.06 (5.49)	0.739	19.62 (7.14)	24.96 (3.10)	29.67 (5.49)	0.533
LDL: HDL	2.49 (0.33)	2.46 (0.18)	2.23 (0.32)	0.808	2.37 (0.52)	2.63 (0.24)	2.15 (0.41)	0.596
TC: HDL	4.98 (0.69)	4.93 (0.38)	4.52 (0.67)	0.851	4.60 (1.15)	5.16 (0.52)	4.19 (0.90)	0.630
TG: HDL	5.63 (1.48)	5.52 (0.82)	4.76 (1.44)	0.885	3.59 (2.61)	5.01 (1.20)	3.32 (2.05)	0.733
ApoB, mg/dl	107.46 (7.98)	93.03 (4.43)	88.04 (7.73)	0.186	102.73 (10.88)	105.38 (4.99)	98.61 (8.55)	0.790
ApoA-1, mg/dl	149.78 (5.95)	150.65 (3.30)	158.73 (5.77)	0.438	149.30 (8.22)	159.76 (3.77)	167.29 (6.46)	0.235
ApoB: ApoA-1	0.73 (0.06)	0.63 (0.03)	0.57 (0.06)	0.168	0.69 (0.07)	0.67 (0.03)	0.59 (0.06)	0.448
FBS, mg/dl	112.14 (6.63)	115.04 (3.68)	120.34 (6.42)	0.658	87.32 (3.84)	88.27 (1.76)	85.10 (3.01)	0.664
Insulin, mIU/ml	31.08 (5.07)	29.20 (2.68)	23.60 (4.89)	0.518	22.71 (3.92)	24.95 (1.92)	22.38 (3.18)	0.738
HOMA-IR	3.94 (0.60)	3.76 (0.32)	2.96 (0.56)	0.407	2.80 (0.45)	3.08 (0.22)	2.73 (0.36)	0.663
QUICKI	0.29 (0.006)	0.29 (0.003)	0.29 (0.006)	0.942	0.30 (0.007)	0.30 (0.003)	0.31 (0.005)	0.542
ALP, U/L	173.94 (10.94)	182.47 (6.07)	206.62 (10.61)	0.075	182.52 (13.56)	186.68 (6.22)	173.22 (10.66)	0.554
GGT, U/L	29.11 (3.38)	29.43 (1.88)	27.98 (3.28)	0.929	23.76 (4.06)	25.72 (1.86)	17.90 (3.19)	0.114
AST, U/L	22.40 (2.87)	23.70 (1.59)	25.08 (2.78)	0.799	21.41 (3.12)	24.99 (1.43)	19.07 (2.45)	0.103
ALT, U/L	24.64 (3.86)	26.97 (2.14)	25.66 (3.74)	0.857	18.73 (4.22)	22.75 (1.93)	16.35 (3.32)	0.225

تمامی مقادیر به صورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. میانگین مقادیر ابتدایی متغیرها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون One-way analysis of variance (ANOVA) به صورت تعدیل شده براساس سن و جنس مورد ارزیابی قرار گرفت.

BMI: نمایه توده بدنی، WC: دور کمر، SBP: فشار خون سیستولیک، DBP: فشار خون دیاستولیک، TC: توتال کلسترول، HDL: لیپوپروتئین پرچگال، LDL: لیپوپروتئین کم چگال، TG: تری گلیسرید، Lp(a): لیپوپروتئین a، ApoA1: آپولیپوپروتئین A1، ApoB: آپولیپوپروتئین B، FBS: قند خون ناشتا، HOMA-IR: مدل ارزیابی همواستازیس برای مقاومت به انسولین، QIUCKI: شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین، ALP: آلکالین فسفاتاز، GGT: گاما گلوتامیل ترانسفراز، AST: آسپاراتات آمینوترانسفراز، ALT: آلانین آمینوترانسفراز

۴-۴-۲- اثرات مستقل و برهمکنشی روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی پروفایل لیپیدی

مقادیر تغییرات در سطوح پروفایل لیپیدی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان در جدول ۴-۴ ارائه شده است.

۴-۴-۲-۱- نتایج مربوط به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا در بیماران با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با حاملین آلل B2 (B1B2 و B2B2)، سطوح apoB ($6/12 \pm 19/05$) و نسبت apoB: apoA1 ($0/04 \pm 0/12$) کاهش و سطوح Lp(a) ($2/17 \pm 6/37$) افزایش معنی داری داشته است. سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، HDL، LDL، TG، apoA1 و نسبت‌های HDL: LDL، HDL: TC و TG: HDL در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از ژنوتایپ بر روی سطوح apoB ($P = 0/041$) و نسبت apoB: apoA1 ($P = 0/018$) وجود دارد، به نحوی که این مقادیر در بیماران با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با حاملین آلل B2 (B1B2 و B2B2) مستقل از نوع روغن دریافتی افراد، کاهش معنی داری داشته است. اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، HDL، LDL، TG، Lp(a)، apoA1 و نسبت‌های HDL: LDL، HDL: TC و TG: HDL مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی نسبت‌های HDL: LDL ($P = 0/027$)، HDL: TC ($P = 0/024$) و TG: HDL ($P = 0/025$) مشاهده شد. در واقع این نسبت‌ها در بیماران با ژنوتایپ B1B1 به دنبال مصرف روغن کنجد و روغن کنجد-کانولا کاهش و به دنبال مصرف روغن کانولا افزایش یافته اند. برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۴-۲-۲- نتایج مربوط به افراد سالم

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که برای تمامی پیامدها در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری وجود نداشته است ($P > 0/05$).

بجز برای TC که در افراد با ژنوتایپ B1B2 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ B2B2، در دوره مصرف روغن کنجد کاهش معنی داری مشاهده شد ($B2B2: 17/06 \pm 5/82$ در مقابل $B1B2: -2/75 \pm 3/52$). تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ کدام از پیامدها وجود نداشته است ($P > 0/05$).

۴-۴-۳- نتایج مربوط به کل شرکت کنندگان

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا در شرکت کنندگان با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با حاملین آلل B2 (B1B2 و B2B2)، سطوح TG ($11/52 \pm 27/50$), apoB ($4/88 \pm 14/31$) و نسبت TG: HDL ($1/78 \pm 4/86$) کاهش معنی داری داشته است. سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، HDL، LDL، Lp(a)، apoA1 و نسبت‌های HDL: HDL، LDL: HDL، TC: HDL و apoB: apoA1 در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از ژنوتایپ بر روی سطوح apoB ($P = 0/021$) و نسبت apoB: apoA1 ($P = 0/049$) وجود دارد، به نحوی که این مقادیر در بیماران با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ B2B2 مستقل از نوع روغن دریافتی افراد، کاهش معنی داری داشته است. اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، HDL، LDL، TG، apoA1، Lp(a) و نسبت‌های HDL: HDL، LDL: HDL، TC: HDL و TG: HDL مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح TG ($P = 0/039$) و apoA1 ($P = 0/044$) و نسبت‌های HDL: HDL ($P = 0/047$)، TC: HDL ($P = 0/029$) و TG: HDL ($P = 0/020$) مشاهده شد. برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

جدول ۴-۴ - مقادیر تغییرات در سطوح پروفایل لیپیدی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم

و کل شرکت کنندگان

	Sesame oil			Sesame-canola oil			Canola oil			P ¹	P ²	P ³
	B1B1	B1B2	B2B2	B1B1	B1B2	B2B2	B1B1	B1B2	B2B2			
Type 2 diabetes												
TC, mg/dl	1.76 (6.55)	1.81 (3.71)	3.35 (6.55)	-10.22 (7.00)	1.38 (4.00)	2.79 (7.20)	3.75 (6.06)	3.17 (3.47)	-1.50 (6.24)	0.627	0.730	0.624
HDL, mg/dl	-0.27 (2.14)	0.25 (1.17)	-1.02 (2.07)	2.18 (1.77)	0.04 (1.01)	0.08 (1.83)	0.51 (1.80)	2.19 (1.04)	0.11 (1.85)	0.665	0.656	0.668
LDL, mg/dl	-1.55 (3.72)	0.68 (2.10)	1.50 (3.72)	-5.63 (4.22)	0.06 (2.41)	0.88 (4.34)	-0.13 (3.68)	1.69 (2.11)	-0.38 (3.79)	0.757	0.497	0.917
TG, mg/dl	30.47 (18.57)	4.25 (10.52)	1.20 (18.57)	-33.63 (15.98)	9.73 (9.14)	0.55 (16.44)	7.69 (16.31)	-8.00 (9.33)	6.70 (16.78)	0.314	0.992	0.064
Lp (a), mg/dl	-2.99 (3.20)	0.63 (1.77)	-1.35 (3.01)	6.37 (2.17) ^a	0.20 (1.16) ^b	-0.59 (2.17) ^b	-3.13 (3.58)	-0.07 (1.98)	-3.63 (3.83)	0.054	0.590	0.107
LDL: HDL	-0.12 (0.17)	0.01 (0.09)	0.13 (0.17)	-1.29 (0.50)	-0.03 (0.28)	0.06 (0.51)	0.75 (0.44)	-0.27 (0.25)	-0.04 (0.45)	0.161	0.762	0.027
TC: HDL	-0.20 (0.36)	0.05 (0.20)	0.25 (0.35)	-2.82 (1.11)	-0.01 (0.64)	0.17 (0.15)	1.67 (0.94)	-0.61 (0.54)	-0.11 (0.96)	0.179	0.793	0.024
TG: HDL	-0.23 (0.87)	0.21 (0.47)	0.19 (0.84)	-7.00 (2.81)	0.17 (1.61)	0.20 (2.89)	3.69 (2.15)	-1.66 (1.24)	0.10 (2.21)	0.192	0.733	0.025
ApoB, mg/dl	-5.14 (4.87)	-0.03 (2.75)	2.08 (4.87)	-19.05 (6.12) ^a	-0.09 (3.50) ^b	2.79 (6.29) ^b	0.97 (5.20)	0.59 (2.97)	-0.20 (5.35)	0.374	0.041	0.284
ApoA1, mg/dl	-0.52 (4.54)	-1.37 (2.57)	-0.47 (4.54)	-4.22 (4.625)	0.14 (2.64)	-1.02 (4.75)	11.22 (5.20)	5.06 (2.97)	-1.82 (5.35)	0.143	0.709	0.474
ApoB: ApoA1	-0.03 (0.03)	0.008 (0.02)	0.02 (0.03)	-0.12 (0.04) ^a	-0.006 (0.02) ^b	0.01 (0.04) ^b	-0.02 (0.03)	-0.02 (0.01)	0.004 (0.03)	0.501	0.018	0.585
Healthy												
TC, mg/dl	1.88 (7.52)	-2.75 (3.52) ^a	17.06 (5.82) ^b	-0.66 (9.23)	-0.36 (4.17)	-2.00 (7.15)	-12.88 (7.39)	1.50 (3.42)	1.42 (5.92)	0.156	0.242	0.103

HDL, mg/dl	0.83 (2.90)	1.84 (1.36)	1.50 (2.24)	-1.16 (2.54)	-1.75 (1.15)	1.56 (1.96)	1.27 (3.20)	0.20 (1.48)	1.10 (2.56)	0.517	0.680	0.857
LDL, mg/dl	0.72 (4.89)	-1.68 (2.29)	8.30 (3.79)	0.38 (5.78)	-0.95 (2.61)	-1.56 (4.48)	-10.11 (4.48)	0.96 (2.07)	0.39 (3.59)	0.136	0.352	0.092
TG, mg/dl	-4.22 (21.46)	-11.68 (10.05)	-7.90 (16.62)	-15.22 (16.16)	15.44 (7.31)	-6.03 (12.52)	-8.66 (22.14)	11.53 (10.25)	-2.03 (17.75)	0.858	0.323	0.748
Lp (a), mg/dl	1.30 (4.20)	0.92 (1.87)	5.08 (3.29)	-0.15 (4.86)	0.22 (2.09)	4.51 (3.67)	-1.49 (4.25)	0.83 (1.88)	-2.29 (3.33)	0.541	0.764	0.805
LDL: HDL	-0.08 (0.57)	-0.32 (0.27)	0.11 (0.44)	0.01 (0.24)	-0.005 (0.10)	0.01 (0.187)	-0.29 (0.26)	-0.06 (0.12)	-0.01 (0.21)	0.641	0.713	0.879
TC: HDL	-0.14 (1.26)	-0.70 (0.59)	0.23 (0.98)	-0.02 (0.47)	0.02 (0.21)	0.02 (0.36)	-0.38 (0.46)	-0.17 (0.21)	-0.03 (0.37)	0.720	0.697	0.931
TG: HDL	-0.33 (2.97)	-1.42 (1.39)	-0.31 (2.30)	-0.58 (1.03)	0.14 (0.46)	-0.04 (0.79)	-0.19 (0.94)	-0.01 (0.44)	-0.04 (0.75)	0.891	0.908	0.959
ApoB, mg/dl	4.44 (8.13)	-4.12 (3.81)	6.73 (6.30)	-4.83 (8.28)	-0.42 (3.74)	1.66 (6.41)	-11.55 (7.06)	-0.02 (3.27)	5.10 (5.66)	0.614	0.259	0.484
ApoA-1, mg/dl	-2.11 (7.36)	-3.63 (3.45)	4.60 (5.70)	-8.22 (8.18)	-2.53 (3.70)	4.66 (6.33)	8.44 (7.78)	6.57 (3.60)	-5.42 (6.24)	0.404	0.962	0.102
ApoB: ApoA-1	0.05 (0.06)	-0.01 (0.02)	0.03 (0.04)	0.009 (0.08)	0.03 (0.03)	0.001 (0.06)	-0.12 (0.05)	-0.02 (0.02)	0.04 (0.04)	0.259	0.677	0.287
Total												
TC, mg/dl	1.80 (4.94)	-0.18 (2.60)	9.78 (4.46)	-7.03 (5.51)	0.60 (2.88)	0.54 (5.06)	-1.79 (4.68)	2.44 (2.47)	-0.17 (4.37)	0.270	0.382	0.380
HDL, mg/dl	0.12 (1.71)	0.94 (0.88)	0.15 (1.51)	1.06 (1.45)	-0.75 (0.76)	0.78 (1.34)	0.77 (1.63)	1.32 (0.86)	0.56 (1.52)	0.869	0.992	0.631
LDL, mg/dl	-0.76 (2.94)	-0.34 (1.55)	4.68 (2.65)	-3.63 (3.37)	-0.38 (1.76)	-0.26 (3.10)	-3.46 (2.84)	1.37 (1.49)	-0.03 (2.65)	0.409	0.254	0.523
TG, mg/dl	18.46 (14.03)	-2.69 (7.38)	-3.06 (12.65)	-27.50 (11.52) ^a	12.27 (6.01) ^b	-2.53 (10.58)	2.24 (13.07)	0.45 (6.89)	2.75 (12.20)	0.430	0.762	0.039
Lp (a), mg/dl	-1.49 (2.54)	0.76 (1.29)	1.43 (2.22)	4.10 (2.31)	0.21 (1.13)	1.87 (2.06)	-2.58 (2.70)	0.32 (1.37)	-2.98 (2.55)	0.082	0.966	0.239
LDL: HDL	-0.11 (0.24)	-0.13 (0.12)	0.12 (0.22)	-0.85 (0.32)	-0.01 (0.16)	0.04 (0.29)	0.40 (0.29)	-0.18 (0.15)	-0.03 (0.27)	0.181	0.565	0.047
TC: HDL	-0.18 (0.54)	-0.28 (0.27)	0.24 (0.47)	-1.89 (0.71)	-0.001 (0.37)	0.10 (0.65)	0.98 (0.61)	-0.42 (0.32)	-0.08 (0.57)	0.170	0.594	0.029
TG: HDL	-0.27 (1.27)	-0.50 (0.65)	-0.04 (1.12)	-4.86 (1.78) ^a	0.16 (0.93) ^b	0.08 (1.63)	2.39 (1.38)	-0.95 (0.74)	0.03 (1.29)	0.123	0.718	0.020

ApoB, mg/dl	-1.82 (4.30)	-1.81 (2.26)	4.26 (3.88)	-14.31 (4.88) ^a	-0.23 (2.55) ^b	2.26 (4.49) ^b	-3.20 (4.17)	0.32 (2.20)	2.19 (3.89)	0.377	0.021	0.426
ApoA1, mg/dl	-1.07 (3.93)	-2.36 (2.07)	1.90 (3.55)	-5.55 (4.18)	-1.04 (2.18)	1.64 (3.84)	10.29 (4.31)	5.71 (2.27)	-3.45 (4.02)	0.065	0.935	0.044
ApoB: ApoA1	-0.004 (0.03)	0.00 (0.01)	0.02 (0.02)	-0.07 (0.04)	0.01 (0.02)	0.01 (0.03)	-0.05 (0.02)	-0.02 (0.01)	0.02 (0.02)	0.317	0.049	0.607

تمامی مقادیر به صورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. TC: توتال کلسترول، HDL: لیپوپروتئین پرچگال، LDL: لیپوپروتئین کم چگال، TG: تری گلیسرید، Lp(a): لیپوپروتئین a، ApoA1: آپولیپروتئین A1، ApoB: آپولیپروتئین B

^{a, b} مقادیر با بالانویس‌های متفاوت از لحاظ آماری تفاوت معنی داری دارند (مقایسه درون دوره‌ای مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره)

^{P1}، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین دوره‌های مصرفی روغن با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P2}، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P3}، برهمکنش پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP و روغن‌های مداخله بر روی پیامدها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

۴-۵-۳- اثرات مستقل و برهمکنشی روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی شاخص‌های

گلایسیمیک و مقاومت انسولینی

مقادیر تغییرات در سطوح شاخص‌های گلایسیمیک و مقاومت انسولینی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسیم TaqIB ژن CETP در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان در جدول ۴-۵ ارائه شده است.

۴-۵-۳-۱- نتایج مربوط به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد در بیماران با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با بیماران حامل آلل B2 (B1B2 و B2B2)، سطوح انسولین ($3/77 \pm 15/07$) و مقادیر HOMA-IR ($0/45 \pm 1/74$) کاهش معنی داری داشته است. برای سایر مارکرها در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری وجود نداشته است ($P > 0/05$). تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از ژنوتایپ بر روی سطوح انسولین ($P = 0/31$)، مقادیر HOMA-IR ($P = 0/24$) و QUICKI ($P = 0/46$) وجود دارد، به نحوی که مستقل از نوع روغن دریافتی در بیماران با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با بیماران با ژنوتایپ B2B2، سطوح انسولین و مقادیر HOMA-IR کاهش و مقادیر QUICKI افزایش معنی داری داشته است. اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سایر مارکرها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۵-۳-۲- نتایج مربوط به افراد سالم

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر HOMA-IR و QUICKI در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$). اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر HOMA-IR و QUICKI مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۵-۳-۳- نتایج مربوط به کل شرکت کنندگان

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد در بیماران با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با بیماران حامل آلل B2 (B1B2 و B2B2)، سطوح انسولین ($2/60 \pm 10/93$) کاهش معنی داری داشته است. برای سایر مارکرها از جمله سطوح سرمی قند خون ناشتا و همچنین مقادیر HOMA-IR و QUICKI در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری وجود نداشته است ($P > 0/05$).

اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر HOMA-IR و QUICKI مشاهده نشد ($P > 0/05$).

جدول ۴-۵- مقادیر تغییرات در سطوح شاخص‌های گلایسیمیک و مقاومت انسولینی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP در بیماران مبتلا

به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان

	Sesame oil			Sesame-canola oil			Canola oil			P ¹	P ²	P ³
	B1B1	B1B2	B2B2	B1B1	B1B2	B2B2	B1B1	B1B2	B2B2			
Type 2 diabetes												
FBS, mg/dl	0.76 (4.74)	0.34 (2.68)	5.85 (4.74)	1.50 (7.27)	-4.84 (4.15)	0.32 (7.48)	2.75 (6.92)	9.00 (3.96)	9.17 (7.12)	0.254	0.740	0.821
Insulin, mIU/ml	-15.07 (3.77) ^a	-4.75 (2.20) ^b	0.76 (3.77) ^b	-2.23 (3.48)	-6.36 (1.99)	-3.60 (3.58)	-6.97 (3.45)	-2.61 (1.88)	1.46 (3.57)	0.411	0.031	0.086
HOMA-IR	-1.74 (0.45) ^a	-0.61 (0.26)	0.10 (0.45) ^b	-0.28 (0.41)	-0.78 (0.23)	-0.48 (0.43)	-0.88 (0.44)	-0.27 (0.24)	0.35 (0.44)	0.379	0.024	0.082
QUICKI	0.015 (0.006)	0.009 (0.003)	0.000 (0.006)	0.006 (0.006)	0.011 (0.003)	0.008 (0.006)	0.015 (0.006)	0.001 (0.003)	-0.005 (0.006)	0.437	0.046	0.245
Healthy												
FBS, mg/dl	7.22 (4.74)	-0.98 (2.22)	3.53 (3.67)	-3.05 (3.14)	1.62 (1.42)	3.43 (2.43)	-1.00 (3.93)	5.97 (1.82)	1.03 (3.15)	0.624	0.819	0.097
Insulin, mIU/ml	-3.65 (3.80)	-3.31 (1.87)	-7.08 (2.95)	0.74 (4.38)	-0.26 (2.00)	-3.59 (3.39)	-5.96 (5.43)	-3.96 (2.54)	-6.27 (4.36)	0.270	0.501	0.981
HOMA-IR	-0.37 (0.45)	-0.40 (0.22)	-0.80 (0.35)	0.05 (0.49)	-0.05 (0.22)	-0.42 (0.38)	-0.70 (0.61)	-0.44 (0.28)	-0.69 (0.49)	0.327	0.550	0.980
QUICKI	0.008 (0.007)	0.008 (0.003)	0.010 (0.005)	0.000 (0.008)	0.003 (0.004)	0.010 (0.006)	0.014 (0.009)	0.006 (0.004)	0.010 (0.007)	0.573	0.676	0.927
Total												
FBS, mg/dl	3.00 (3.41)	-0.23 (1.79)	4.76 (3.07)	-0.01 (4.63)	-1.97 (2.41)	1.78 (4.25)	1.50 (4.53)	7.69 (2.39)	5.50 (4.23)	0.249	0.700	0.545
Insulin, mIU/ml	-10.93 (2.60) ^a	-3.52 (1.40) ^b	-3.17 (2.33) ^b	-1.59 (2.60)	-3.66 (1.35)	-3.73 (2.33)	-6.24 (2.82)	-3.55 (1.44)	-3.37 (2.59)	0.209	0.226	0.196
HOMA-IR	-1.24 (0.31)	-0.44 (0.17)	-0.36 (0.28)	-0.21 (0.31)	-0.45 (0.16)	-0.48 (0.27)	-0.77 (0.33)	-0.39 (0.17)	-0.29 (0.30)	0.290	0.217	0.245
QUICKI	0.012 (0.004)	0.008 (0.002)	0.006 (0.004)	0.005 (0.005)	0.007 (0.002)	0.009 (0.004)	0.014 (0.005)	0.004 (0.002)	0.004 (0.004)	0.764	0.354	0.491

تمامی مقادیر بصورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. FBS: قند خون ناشتا، HOMA-IR: مدل ارزیابی همواستازیس برای مقاومت به انسولین، QUICKI: شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین.

^{a, b}، مقادیر با بالانویس‌های متفاوت از لحاظ آماری تفاوت معنی داری دارند (مقایسه درون دوره‌ای مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره)

^{P1}، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین دوره‌های مصرفی روغن با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P2}، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P3}، برهمکنش پلی مورفیسم TaqIB ژن CETP و روغن‌های مداخله بر روی پیامدها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

۴-۵- نتایج مشاهده شده برای پلی مورفیسم ApoA1-75 A/G ژن

۴-۵-۱- خصوصیات ابتدایی افراد شرکت کننده

مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم براساس ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم ApoA1-75 G/A در جدول ۴-۶ ارائه شده است.

فراوانی ژنوتایپی برای کل شرکت کنندگان شامل ۱۲۴ نفر دارای ژنوتایپ GG، ۴۱ نفر دارای ژنوتایپ AG و ۳ نفر دارای ژنوتایپ AA بوده است. همچنین به تفکیک در بیماران مبتلا به دیابت ۶۹، ۲۵ و ۱ نفر و در افراد سالم ۵۵، ۱۶ و ۲ نفر به ترتیب دارای ژنوتایپ‌های GG، AG و AA بودند. به علت کم بودن تعداد شرکت کنندگان دارای ژنوتایپ AA، افراد با ژنوتایپ AG و AA روی هم ریخته شدند و به عنوان حاملین آلل A با افراد دارای ژنوتایپ GG مورد مقایسه قرار گرفتند.

بیماران مبتلا به دیابت شامل ۴۷ زن و ۴۶ مرد و افراد سالم شامل ۴۱ زن و ۳۲ مرد بودند. تفاوت معنی داری بین میانگین سنی بیماران مبتلا به دیابت در بین ژنوتایپ‌های مختلف مشاهده شد ($P = 0/026$)، هرچند در افراد سالم تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P = 0/927$). هیچ یافته ای مبنی بر تفاوت وابسته به ژنوتایپ در مقادیر شاخص‌های آنتروپومتری، فشار خون، شاخص‌های قند خون و آنزیم‌های کبدی در افراد دیابتی و سالم مشاهده نشد. تجزیه و تحلیل داده‌های پروفایل لیپیدی نشان داد که افراد مبتلا به دیابت که دارای ژنوتایپ GG بودند، سطوح سرمی TC، LDL و apoB بالاتری نسبت به حاملین آلل A (AA/AG) داشته اند. همچنین سطوح سرمی apoB و نسبت apoB: apoA1 در افراد سالم دارای ژنوتایپ GG در مقایسه با افراد حامل آلل A (AA/AG) بالاتر بوده است.

جدول ۴-۶- مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم براساس

ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1

	Type 2 diabetes		P-value	Non-type 2 diabetes		P-value
	GG	AG/AA		GG	AG/AA	
Number, Females	69, 35	26, 14	0.786	55, 32	18, 9	0.544
Age, y	50.13 (0.80)	46.63 (1.31)	0.026	47.45 (1.10)	47.38 (1.93)	0.972
Weight, kg	77.11 (1.39)	75.80 (2.30)	0.631	76.30 (1.61)	71.77 (2.83)	0.169
BMI, kg/m ²	29.05 (0.44)	28.61 (0.74)	0.611	28.47 (0.62)	27.44 (1.08)	0.414
WC, cm	101.38 (1.08)	100.06 (1.78)	0.533	100.12 (1.41)	95.84 (2.47)	0.139
Visceral fat, %	10.82 (0.36)	10.31 (0.59)	0.472	9.43 (0.41)	8.79 (0.73)	0.452
Body fat, %	33.77 (0.68)	33.52 (1.12)	0.857	33.95 (0.77)	33.20 (1.38)	0.638
Muscle mass, %	29.73 (0.30)	29.74 (0.49)	0.988	29.28 (0.33)	29.91 (0.60)	0.363
SBP, mmHg	10.16 (0.16)	10.83 (0.26)	0.034	11.09 (0.66)	9.65 (1.16)	0.286
DBP, mmHg	7.26 (0.13)	7.60 (0.22)	0.207	7.35 (0.14)	6.97 (0.25)	0.193
FBS, mg/dL	117.48 (3.37)	110.42 (5.56)	0.285	87.72 (1.62)	86.60 (2.84)	0.734
Insulin, mIU/mL	29.00 (2.52)	27.03 (4.22)	0.693	24.70 (1.73)	21.91 (3.06)	0.432
HOMA-IR	3.70 (0.29)	3.44 (0.50)	0.666	3.04 (0.20)	2.69 (0.35)	0.398
QUICKI	0.29 (0.003)	0.30 (0.005)	0.134	0.30 (0.003)	0.31 (0.005)	0.161
TC, mg/dl	166.32 (3.62)	147.79 (5.97)	0.010	185.28 (4.52)	169.29 (7.91)	0.084
HDL, mg/dL	39.14 (1.24)	35.53 (2.05)	0.141	41.41 (1.38)	44.15 (2.42)	0.330
LDL, mg/dL	83.68 (2.14)	72.82 (3.53)	0.011	96.00 (2.92)	84.60 (5.11)	0.058
TG, mg/dL	154.13 (9.19)	160.04 (15.17)	0.742	143.11 (7.81)	121.41 (13.67)	0.173
Lp (a), mg/dL	24.36 (2.91)	18.19 (4.91)	0.287	27.55 (2.87)	18.58 (4.94)	0.122
LDL: HDL	2.34 (0.17)	2.64 (0.28)	0.368	2.66 (0.22)	1.97 (0.38)	0.124
TC: HDL	4.65 (0.35)	5.41 (0.57)	0.271	5.18 (0.48)	3.94 (0.84)	0.206
TG: HDL	4.68 (0.74)	7.27 (1.23)	0.079	4.92 (1.10)	2.99 (1.92)	0.389
ApoB, mg/dL	100.08 (4.00)	80.68 (6.61)	0.015	108.84 (4.41)	87.32 (7.72)	0.018
ApoA1, mg/dL	154.75 (3.01)	145.07 (4.97)	0.103	160.06 (3.53)	159.75 (6.18)	0.966

ApoB: ApoA1	0.66 (0.03)	0.57 (0.05)	0.138	0.69 (0.03)	0.55 (0.05)	0.033
ALP, U/L	185.67 (5.73)	185.72 (9.46)	0.997	183.57 (5.75)	181.92 (10.07)	0.887
GGT, U/L	28.87 (1.72)	29.65 (2.84)	0.817	24.13 (1.76)	22.55 (3.08)	0.658
AST, U/L	22.88 (1.45)	25.96 (2.40)	0.281	23.83 (1.35)	21.27 (2.36)	0.351
ALT, U/L	25.19 (1.96)	29.11 (3.23)	0.308	21.34 (1.81)	19.12 (3.17)	0.546

تمامی مقادیر به صورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. میانگین مقادیر ابتدایی متغیرها بین ژنوتایپها با استفاده از آزمون (ANOVA) One-way analysis of variance به صورت تعدیل شده براساس سن و جنس مورد ارزیابی قرار گرفت.

BMI: نمایه توده بدنی، WC: دور کمر، SBP: فشار خون سیستولیک، DBP: فشار خون دیاستولیک، TC: توتال کلسترول، HDL: لیپوپروتئین پرچگال، LDL: لیپوپروتئین کم چگال، TG: تری گلیسرید، Lp(a): لیپوپروتئین a، ApoA1: آپولیپوپروتئین A1، ApoB: آپولیپوپروتئین B، FBS: قند خون ناشتا، HOMA-IR: مدل ارزیابی هموستازیس برای مقاومت به انسولین، QIUCKI: شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین، ALP: آلکالین فسفاتاز، GGT: گاما گلوتامیل ترانسفراز، AST: آسپارات آمینوترانسفراز، ALT: آلانین آمینوترانسفراز

۴-۵-۲- اثرات مستقل و برهمکنشی روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی پروفایل لیپیدی

مقادیر تغییرات در سطوح پروفایل لیپیدی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان در جدول ۴-۷ ارائه شده است.

۴-۵-۲-۱- نتایج مربوط به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کانولا در حاملین آلل A در مقایسه با بیماران دارای ژنوتایپ GG، سطوح HDL افزایش ($0/92 \pm 0/39$ GG: در مقابل $1/52 \pm 4/33$ AA/GA) و نسبت HDL: TG کاهش ($1/12 \pm 0/99$ GG: در مقابل $3/58 \pm 1/85$ AA/GA) معنی داری داشته است. برای سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، LDL، TG، Lp(a)، apoA1 و apoB و نسبت‌های LDL: HDL، HDL: TC و apoA1: apoB در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری وجود نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از ژنوتایپ بر روی نسبت‌های HDL: LDL ($0/10$)، $P = 0/09$ TC: HDL و $P = 0/10$ TG: HDL وجود دارد، به نحوی که این نسبت‌ها در حاملین آلل A در مقایسه با بیماران دارای ژنوتایپ GG مستقل از نوع روغن دریافتی افراد، کاهش معنی داری داشته است. اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، HDL، LDL، TG، Lp(a)، apoA1 و apoB و نسبت apoB: apoA1 مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۴-۲- نتایج مربوط به افراد سالم

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد در حاملین آلل A در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG، سطوح HDL افزایش معنی داری داشته است ($1/19 \pm 0/41$ GG: در مقابل $2/09 \pm 5/34$ AA/GA). برای سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، LDL، TG، Lp(a)، apoA1 و apoB و نسبت‌های HDL: LDL، HDL: TC، HDL: TG و apoA1: apoB در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری وجود نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از روغن مداخله بر روی سطوح سرمی HDL وجود دارد ($P = 0/035$)، به نحوی که سطوح آن در دوره مصرف روغن کنجد در مقایسه با روغن کنجد-کانولا مستقل از نوع ژنوتایپ افراد افزایش معنی داری داشته است. اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، LDL، TG، Lp(a)، apoA1 و apoB و نسبت‌های LDL: HDL، TC: HDL، apoB: apoA1 و TG: HDL مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۲-۳- نتایج مربوط به کل شرکت کنندگان

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کانولا در حاملین آلل A در مقایسه با شرکت کنندگان دارای ژنوتایپ GG، نسبت TG: HDL کاهش معنی داری داشته است ($0/52 \pm 0/67$ GG: در مقابل $1/15 \pm 2/15$ AA/GA). برای سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، LDL، TG، HDL، Lp(a)، apoA1 و apoB و نسبت‌های TC: HDL، LDL: HDL، apoB: apoA1 و بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری وجود نداشته است. تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از ژنوتایپ بر روی سطوح HDL ($P = 0/030$) و نسبت‌های LDL: HDL ($P = 0/029$)، TC: HDL ($P = 0/024$) و TG: HDL ($P = 0/019$) وجود دارد، به نحوی که در حاملین آلل A در مقایسه با شرکت کنندگان دارای ژنوتایپ GG مستقل از نوع روغن دریافتی افراد، سطوح HDL افزایش و نسبت‌های LDL: HDL، TC: HDL، TG: HDL کاهش معنی داری داشته است. اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، LDL، TG، Lp(a)، apoA1 و apoB و نسبت apoB: apoA1 مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

جدول ۴-۷- مقادیر تغییرات در سطوح پروفایل لیپیدی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم G/A -75 ژن ApoA1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد

سالم و کل شرکت کنندگان

	Sesame oil		Sesame-Canola oil		Canola oil		P ¹	P ²	P ³
	GG	AG/AA	GG	AG/AA	GG	AG/AA			
Type 2 diabetes									
TC, mg/dL	2.20 (3.35)	1.82 (5.60)	-1.99 (3.67)	2.95 (6.09)	1.43 (3.15)	5.08 (5.23)	0.819	0.493	0.850
HDL, mg/dL [§]	-0.09 (1.06)	-0.10 (1.81)	-0.10 (0.92)	2.11 (1.52)	0.39 (0.92)	4.33 (1.52)*	0.219	0.060	0.368
LDL-, mg/dL	1.21 (1.90)	-1.82 (3.17)	-1.72 (2.20)	1.29 (3.65)	-0.50 (1.89)	4.87 (3.14)	0.502	0.465	0.202
TG, mg/dL	3.73 (9.55)	22.82 (15.93)	-0.24 (8.55)	-1.85 (14.19)	6.31 (8.34)	-25.18 (13.83)	0.195	0.591	0.099
Lp (a), mg/dL	-0.53 (1.60)	-0.22 (2.71)	1.42 (1.11)	0.49 (1.90)	-2.39 (1.80)	2.17 (3.17)	0.719	0.476	0.447
LDL: HDL	0.04 (0.08)	-0.08 (0.15)	-0.002 (0.26)	-0.98 (0.43)	0.18 (0.23)	-0.58 (0.38)	0.230	0.010	0.223
TC: HDL	0.10 (0.18)	-0.13 (0.31)	0.03 (0.58)	-2.12 (0.97)	0.43 (0.49)	-1.39 (0.81)	0.225	0.009	0.172
TG: HDL [§]	0.24 (0.43)	-0.22 (0.73)	0.12 (1.47)	-5.05 (2.45)	0.99 (1.12)	-3.58 (1.85)*	0.238	0.010	0.158
ApoB, mg/dL	-0.99 (2.51)	0.41 (4.19)	-5.37 (3.30)	2.25 (5.47)	-0.64 (2.69)	3.70 (4.46)	0.740	0.133	0.769
ApoA1, mg/dL	-0.25 (2.32)	-3.21 (3.87)	-2.77 (2.38)	4.06 (3.94)	5.43 (2.75)	3.79 (4.56)	0.213	0.792	0.224
ApoB: ApoA1	-0.004 (0.01)	0.02 (0.03)	-0.03 (0.02)	-0.009 (0.03)	-0.02 (0.01)	0.01 (0.02)	0.606	0.127	0.883
Healthy									

TC, mg/dl	2.42 (3.40)	2.56 (5.96)	-0.41 (3.85)	-1.82 (6.66)	-1.30 (3.18)	2.13 (5.81)	0.805	0.881	0.862
HDL, mg/dL [§]	0.41 (1.19)	5.34 (2.09)*	-0.53 (1.07)	-2.17 (1.85)	0.25 (1.34)	1.53 (2.45)	0.035	0.278	0.145
LDL, mg/dL	0.88 (2.16)	1.15 (3.78)	-0.83 (2.41)	-1.14 (4.18)	-1.24 (1.95)	1.13 (3.57)	0.817	0.794	0.892
TG, mg/dL	-4.35 (9.02)	-26.37 (15.79)	6.70 (6.95)	6.47 (12.05)	5.84 (9.39)	5.73 (17.14)	0.209	0.432	0.672
Lp (a), mg/dL	1.29 (1.74)	3.59 (3.06)	1.48 (1.98)	0.03 (3.33)	-0.08 (1.75)	-0.24 (3.10)	0.594	0.930	0.700
LDL: HDL	-0.20 (0.24)	-0.15 (0.43)	-0.02 (0.10)	0.09 (0.17)	-0.10 (0.11)	-0.01 (0.20)	0.667	0.633	0.965
TC: HDL	-0.44 (0.54)	-0.31 (0.94)	-0.03 (0.19)	0.18 (0.34)	-0.21 (0.19)	-0.04 (0.36)	0.641	0.633	0.967
TG: HDL	-1.07 (1.26)	-0.84 (2.21)	-0.07 (0.43)	0.25 (0.74)	-0.10 (0.40)	0.12 (0.72)	0.694	0.702	0.937
ApoB, mg/dL	-1.35 (3.52)	2.40 (6.16)	-0.87 (3.46)	0.44 (5.99)	-1.69 (3.04)	3.40 (5.55)	0.972	0.395	0.922
ApoA1, mg/dL	-3.65 (3.12)	5.00 (5.46)	-0.73 (3.44)	-4.58 (5.97)	3.16 (3.34)	7.86 (6.10)	0.125	0.454	0.352
ApoB: ApoA1	0.01 (0.02)	-0.004 (0.04)	0.02 (0.03)	0.02 (0.06)	-0.02 (0.02)	0.001 (0.04)	0.690	0.830	0.830
Total									
TC, mg/dl	2.30 (2.39)	2.12 (4.07)	-1.30 (2.65)	0.97 (4.48)	0.25 (2.25)	3.94 (3.88)	0.745	0.499	0.814
HDL, mg/dL	0.12 (0.80)	2.18 (1.38)	-0.29 (0.70)	0.33 (1.18)	0.33 (0.77)	3.25 (1.33)	0.180	0.030	0.504
LDL, mg/dL	1.07 (1.42)	-0.60 (2.42)	-1.33 (1.62)	0.28 (2.73)	-0.81 (1.36)	3.43 (2.35)	0.626	0.432	0.238
TG, mg/dL	0.22 (6.75)	2.64 (11.49)	2.78 (5.68)	1.59 (9.60)	6.10 (6.23)	-13.29 (10.76)	0.718	0.351	0.383
Lp (a), mg/dL	0.26 (1.18)	1.36 (2.02)	1.45 (1.06)	0.28 (1.80)	-1.39 (1.27)	1.13 (2.24)	0.842	0.575	0.489

LDL: HDL	-0.06 (0.11)	-0.11 (0.20)	-0.01 (0.15)	-0.53 (0.26)	0.05 (0.14)	-0.36 (0.24)	0.600	0.029	0.448
TC: HDL	-0.13 (0.25)	-0.20 (0.43)	0.00 (0.34)	-1.16 (0.58)	0.15 (0.29)	-0.87 (0.50)	0.646	0.024	0.414
TG: HDL	-0.32 (0.59)	-0.48 (1.03)	0.03 (0.86)	-2.85 (1.45)	0.52 (0.67)	-2.15 (1.15)*	0.639	0.019	0.354
ApoB, mg/dL	-1.15 (2.07)	1.23 (3.52)	-3.41 (2.39)	1.50 (4.03)	-1.09 (2.00)	3.59 (3.45)	0.771	0.096	0.891
ApoA1, mg/dL	-1.72 (1.88)	0.15 (3.21)	-1.88 (2.01)	0.47 (3.39)	4.45 (2.11)	5.35 (3.64)	0.061	0.485	0.953
ApoB: ApoA1	0.003 (0.01)	0.01 (0.02)	-0.008 (0.02)	0.005 (0.03)	-0.02 (0.01)	0.01 (0.02)	0.693	0.276	0.741

تمامی مقادیر به صورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. TC: توتال کلسترول، HDL: لیپوپروتئین پرچگال، LDL: لیپوپروتئین کم چگال، TG: تری گلیسرید، Lp(a): لیپوپروتئین a، ApoA1، ApoB، A1: آپولیپروتئین B

* مقایسه درون دوره‌ای مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره)

P¹، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین دوره‌های مصرفی روغن با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

P²، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

P³، برهمکنش پلی مورفیسم 75 G/A ژن ApoA1 و روغن‌های مداخله بر روی پیامدها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

۴-۵-۳- اثرات مستقل و برهمکنشی روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی شاخص‌های

گلیسمیک و مقاومت انسولینی

مقادیر تغییرات در سطوح شاخص‌های گلیسمیک و مقاومت انسولینی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان در جدول ۴-۸ نشان داده شده است.

۴-۵-۳-۱- نتایج مربوط به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR وجود نداشته است ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۵-۳-۲- نتایج مربوط به افراد سالم

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR وجود نداشته است ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۵-۳-۲- نتایج مربوط به کل شرکت کنندگان

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر HOMA-IR و QUICKI در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از روغن مداخله بر روی سطوح سرمی FBS وجود دارد ($P = 0/03$)، به نحوی که سطوح آن در دوره مصرف روغن کانولا در مقایسه با روغن کنجد-کانولا مستقل از نوع ژنوتایپ افراد، افزایش معنی داری داشته است. اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی انسولین و همچنین مقادیر HOMA-IR و QUICKI مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

جدول ۴-۸- مقادیر تغییرات در سطوح شاخص‌های گلیسمیک و مقاومت انسولینی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 در بیماران

مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان

	Sesame oil		Sesame-Canola oil		Canola oil		P ¹	P ²	P ³
	GG	AG/AA	GG	AG/AA	GG	AG/AA			
Type 2 diabetes									
FBS, mg/dl	1.81 (2.44)	0.63 (4.08)	-3.88 (3.78)	0.93 (6.27)	6.62 (3.60)	10.97 (5.97)	0.083	0.516	0.691
Insulin, mIU/ml	-5.63 (2.09)	-5.99 (3.40)	-4.73 (1.81)	-5.79 (3.01)	-3.79 (1.74)	0.37 (2.95)	0.219	0.663	0.524
HOMA-IR	-0.68 (0.25)	-0.71 (0.41)	-0.62 (.21)	-0.64 (0.36)	-0.39 (0.22)	0.08 (0.38)	0.185	0.586	0.666
QUICKI	0.010 (0.003)	0.005 (0.005)	0.009 (0.003)	0.010 (0.005)	0.004 (0.003)	-0.003 (0.005)	0.101	0.278	0.483
Healthy									
FBS, mg/dl	2.64 (2.03)	-3.25 (3.55)	1.34 (1.34)	1.58 (2.32)	3.79 (1.70)	4.46 (3.11)	0.255	0.432	0.425
Insulin, mIU/ml	-4.51 (1.66)	-3.53 (3.05)	-1.49 (1.85)	0.95 (3.17)	-3.80 (2.30)	-7.83 (4.16)	0.210	0.993	0.765
HOMA-IR	-0.52 (0.19)	-0.42 (0.36)	-0.17 (0.20)	0.04 (0.35)	-0.42 (0.25)	-0.90 (0.46)	0.250	0.891	0.787
QUICKI	0.008 (0.003)	0.011 (0.006)	0.004 (0.004)	0.003 (0.006)	0.006 (0.004)	0.014 (0.007)	0.448	0.473	0.791
Total									
FBS, mg/dl	2.17 (1.63)	-0.96 (2.78)	-1.60 (2.22)	1.20 (3.75)	5.40 (2.19)	8.47 (3.77)	0.030	0.723	0.384
Insulin, mIU/ml	-4.57 (1.28)	-5.32 (2.22)	-3.62 (1.23)	-2.50 (2.08)	-4.30 (1.32)	-2.94 (2.32)	0.497	0.655	0.820
HOMA-IR	-0.54 (0.15)	-0.63 (0.26)	-0.46 (0.14)	-0.29 (0.24)	-0.47 (0.15)	-0.32 (0.28)	0.503	0.620	0.800
QUICKI	0.009 (0.002)	0.007 (0.003)	0.007 (0.002)	0.006 (0.004)	0.006 (0.002)	0.004 (0.004)	0.604	0.556	0.984

تمامی مقادیر بصورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. FBS: قند خون ناشتا، HOMA-IR: مدل ارزیابی همواستازیس برای مقاومت به انسولین، QUICKI: شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین.

مقایسه درون دوره‌ای مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

P¹، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین دوره‌های مصرفی روغن با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

P²، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

P³، برهمکنش پلی مورفیسم 75 G/A-ژن ApoA1 و روغن‌های مداخله بر روی پیامدها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

۴-۶- نتایج مشاهده شده برای پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE

۴-۶-۱- خصوصیات ابتدایی افراد شرکت کننده

مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم براساس ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE در جدول ۴-۹ ارائه شده است.

فراوانی ژنوتایپ‌ها برای کل شرکت کنندگان عبارتند از: E2/E2 (۱ نفر)، E2/E3 (۱۱ نفر)، E2/E4 (۲ نفر)، E3/E3 (۱۲۹ نفر)، E3/E4 (۲۵ نفر) و E4/E4 (۰ نفر). ژنوتایپ‌های E2/E2 و E2/E3 به عنوان ایزوفرم ApoE2، ژنوتایپ E3/E3 به عنوان ایزوفرم ApoE3 و ژنوتایپ‌های E4/E4 و E3/E4 به عنوان ایزوفرم ApoE4 در نظر گرفته شدند و دو نفر با ژنوتایپ E2/E4 نیز از آنالیزها کنار گذاشته شدند. بنابراین فراوانی ژنوتایپی برای کل شرکت کنندگان شامل ۱۲ نفر با ژنوتایپ ApoE2، ۱۲۹ نفر با ژنوتایپ ApoE3 و ۲۵ نفر با ژنوتایپ ApoE4 بوده است. همچنین به تفکیک در بیماران مبتلا به دیابت ۵، ۷۲ و ۱۷ نفر و در افراد سالم ۷، ۵۷ و ۸ نفر به ترتیب دارای ژنوتایپ‌های ApoE2، ApoE3 و ApoE4 بودند.

بیماران مبتلا به دیابت شامل ۴۹ زن و ۴۵ مرد و افراد سالم شامل ۴۱ زن و ۳۱ مرد بودند. تفاوت معنی داری بین میانگین سنی بیماران مبتلا به دیابت و همچنین افراد سالم در بین ژنوتایپ‌های مختلف مشاهده نشد. بیماران مبتلا به دیابت هیچ یافته ای مبنی بر تفاوت وابسته به ژنوتایپ در مقادیر فاکتورهای اندازه‌گیری شده از جمله شاخص‌های آنترپومتری، فشار خون، پروفایل لیپیدی، شاخص‌های قند خون و آنزیم‌های کبدی مشاهده نشد، به جز سطوح AST که در افراد با ژنوتایپ APOE4 در مقایسه با APOE2 به طور معنی داری بالاتر بوده است. در گروه غیر مبتلا به دیابت، میزان چربی احشایی در افراد با ژنوتایپ APOE4 به طور معنی داری کمتر از افراد با ژنوتایپ APOE2 بوده است. همچنین در افراد سالم با ژنوتایپ APOE4 در مقایسه با APOE2، سطوح HDL بالاتر و نسبت‌های HDL: HDL، LDL: HDL، TC: HDL، TG: HDL پایین تر بوده است. به علاوه سطوح ALP در افراد سالم با ژنوتایپ APOE3 در مقایسه با APOE2 به طور معنی داری بالاتر بوده است. تفاوت معنی داری برای سایر پیامدهای اندازه‌گیری شده در افراد سالم بین ژنوتایپ‌های مختلف مشاهده نشد.

جدول ۴-۹- مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم براساس ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE

	Type 2 diabetic			P	Healthy			P
	APOE2	APOE3	APOE4		APOE2	APOE3	APOE4	
Number, F	5, 3	72, 39	17, 7	0.588	7, 4	57, 34	8, 3	0.496
Age, y	50.11 (3.02)	49.97 (0.79)	45.66 (1.64)	0.065	48.59 (3.05)	46.48 (1.07)	52.05 (2.88)	0.184
Weight, kg	69.60 (5.14)	77.61 (1.36)	74.63 (2.86)	0.242	83.75 (4.43)	75.20 (1.56)	68.77 (4.26)	0.055
BMI, kg/m ²	27.01 (1.65)	29.27 (0.43)	28.01 (0.92)	0.235	31.07 (1.70)	28.26 (0.60)	26.14 (1.64)	0.119
WC, cm	94.86 (3.96)	101.72 (1.05)	99.78 (2.21)	0.210	105.27 (3.96)	98.96 (1.39)	95.67 (3.81)	0.203
Visceral fat, %	9.18 (1.34)	10.76 (0.35)	10.59 (0.74)	0.525	11.43 (1.08) ^a	9.33 (0.38)	7.44 (1.04) ^b	0.035
Body fat, %	33.51 (2.51)	34.19 (0.66)	32.03 (1.40)	0.387	36.40 (2.13)	34.05 (0.76)	31.60 (2.05)	0.273
Muscle mass, %	29.34 (1.12)	29.65 (0.29)	29.92 (0.62)	0.886	28.63 (0.94)	29.29 (0.33)	30.15 (0.90)	0.497
TC, mg/dl	151.94 (13.91)	163.51 (3.68)	155.68 (7.76)	0.518	165.04 (12.91)	181.96 (4.54)	187.43 (12.41)	0.400
HDL, mg/dl	37.24 (4.63)	39.03 (1.22)	35.68 (2.58)	0.497	34.60 (3.72) ^a	41.98 (1.31)	48.05 (3.58) ^b	0.038
LDL, mg/dl	75.10 (8.23)	81.69 (2.17)	79.33 (4.59)	0.690	80.57 (8.37)	94.25 (2.94)	94.43 (8.04)	0.305
TG, mg/dl	156.75 (33.94)	155.64 (8.98)	149.09 (18.93)	0.951	176.86 (21.81)	136.21 (7.67)	114.52 (20.96)	0.112
Lp (a), mg/dl	21.77 (10.69)	21.63 (2.86)	27.85 (6.09)	0.655	14.23 (8.04)	26.26 (2.88)	29.10 (7.72)	0.329
LDL: HDL	2.05 (0.63)	2.41 (0.16)	2.55 (0.35)	0.784	3.90 (0.60) ^a	2.40 (0.21) ^b	1.95 (0.58) ^b	0.045

TC: HDL	4.18 (1.31)	4.85 (0.34)	5.00 (0.73)	0.859	8.30 (1.31) ^a	4.61 (0.46) ^b	3.86 (1.25) ^b	0.024
TG: HDL	4.62 (2.81)	5.39 (0.74)	5.21 (1.57)	0.963	13.22 (2.93) ^a	3.70 (1.03) ^b	2.30 (2.82) ^b	0.009
ApoB, mg/dl	81.46 (15.26)	97.47 (4.04)	88.54 (8.51)	0.425	83.62 (12.79)	106.62 (4.50)	98.19 (12.29)	0.226
ApoA1, mg/dl	154.31 (11.19)	154.58 (2.96)	141.47 (6.24)	0.175	159.65 (9.76)	157.59 (3.43)	174.91 (9.37)	0.235
ApoB: ApoA1	0.54 (0.11)	0.65 (0.03)	0.63 (0.06)	0.652	0.53 (0.09)	0.69 (0.03)	0.58 (0.08)	0.183
FBS, mg/dl	109.01 (12.62)	116.61 (3.34)	112.81 (7.04)	0.771	92.11 (4.55)	87.49 (1.60)	83.08 (4.37)	0.362
Insulin, mIU/ml	24.97 (8.52)	27.08 (2.34)	31.24 (4.96)	0.719	29.01 (5.02)	23.75 (1.70)	23.89 (4.81)	0.612
HOMA-IR	3.24 (1.02)	3.47 (0.27)	3.95 (0.59)	0.744	3.64 (0.57)	2.92 (0.19)	2.91 (0.55)	0.492
QUICKI	0.29 (0.010)	0.29 (0.003)	0.29 (0.006)	0.930	0.29 (0.008)	0.30 (0.003)	0.30 (0.008)	0.219
SBP, mmHg	10.06 (0.61)	10.39 (0.16)	10.20 (0.34)	0.791	10.08 (1.89)	10.98 (0.66)	9.68 (1.82)	0.750
DBP, mmHg	6.70 (0.50)	7.42 (0.13)	7.23 (0.28)	0.355	7.04 (0.41)	7.29 (0.14)	7.19 (0.39)	0.842
ALP, U/L	205.90 (21.29)	184.26 (5.63)	186.65 (11.87)	0.616	143.50 (15.48) ^a	189.23 (5.44) ^b	173.41 (14.87)	0.021
GGT, U/L	28.22 (6.41)	28.70 (1.69)	31.27 (3.57)	0.806	21.30 (4.97)	24.62 (1.74)	20.37 (4.77)	0.620
AST, U/L	16.14 (5.28) ^a	22.85 (1.40)	29.65 (2.95) ^b	0.047	24.36 (3.85)	23.25 (1.35)	20.92 (3.70)	0.792
ALT, U/L	19.44 (7.17)	25.07 (1.89)	33.43 (4.00)	0.116	22.95 (5.11)	21.32 (1.80)	15.65 (4.91)	0.512

تمامی مقادیر به صورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. میانگین مقادیر ابتدایی متغیرها بین ژنوتایپها با استفاده از آزمون One-way analysis of variance (ANOVA) به صورت تعدیل شده براساس سن و جنس مورد ارزیابی قرار گرفت.

BMI: نمایه توده بدنی، WC: دور کمر، SBP: فشار خون سیستولیک، DBP: فشار خون دیاستولیک، TC: توتال کلسترول، HDL: لیپوپروتئین پرچگال، LDL: لیپوپروتئین کم چگال، TG: تری گلیسرید، Lp(a): لیپوپروتئین a، ApoA1: آپولیپوپروتئین A1، ApoB: آپولیپوپروتئین B، FBS: قند خون ناشتا، HOMA-IR: مدل ارزیابی همواستازیس برای مقاومت به انسولین، QIUCKI: شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین، ALP: آلکالین فسفاتاز، GGT: گاما گلوتامیل ترانسفراز، AST: آسپاراتات آمینوترانسفراز، ALT: آلانین آمینوترانسفراز

۴-۴-۲- اثرات مستقل و برهمکنشی روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی پروفایل لیپیدی

مقادیر تغییرات در سطوح پروفایل لیپیدی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم E2/E3/E4 ApoE در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان در جدول ۴-۱۰ ارائه شده است.

۴-۴-۲-۱- نتایج مربوط به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا، در بیماران با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با بیماران با ژنوتایپ ApoE3، سطوح TC ($13/02 \pm 27/40$) و LDL ($7/79 \pm 19/60$) کاهش معنی داری داشته است. همچنین کاهش معنی داری در سطوح TG ($30/02 \pm 75/90$) در بیماران با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با بیماران با ژنوتایپ ApoE3 و ApoE4 در دوره مصرف روغن کانولا مشاهده شد. سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی HDL، Lp(a)، apoA1، apoB و نسبت‌های HDL: LDL، TC: HDL، HDL: HDL و TG: apoB: apoA1 در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثر مستقلی از روغن‌های مداخله بر روی سطوح TC ($P = 0/022$) و LDL ($P = 0/011$) وجود دارد، به نحوی که این مقادیر در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا در مقایسه با روغن کنجد و روغن کانولا مستقل از نوع ژنوتایپ افراد، کاهش معنی داری داشته است. اثر مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی HDL، TG، Lp(a)، apoA1، apoB و نسبت‌های HDL: LDL، TC: HDL، HDL: HDL و TG: apoB: apoA1 مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح TC ($P = 0/043$)، LDL ($P = 0/032$) و TG ($P = 0/030$) و نسبت‌های HDL: LDL ($P = 0/033$) و TC: HDL ($P = 0/047$) مشاهده شد. سطوح TC و LDL در افراد با ژنوتایپ ApoE2 در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا کاهش داشته است، در حالیکه در دوره مصرف روغن کنجد و روغن کانولا تغییرات افزایشی مشاهده می‌شود. همچنین سطوح TG در افراد با ژنوتایپ ApoE2 در دوره مصرف روغن کانولا کاهش ولی در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا و روغن کنجد افزایش داشته اند. نسبت‌های HDL: LDL و TC: HDL نیز در افراد با ژنوتایپ ApoE4 در دوره مصرف

روغن کانولا در مقایسه با سایر دوره‌ها افزایش داشته‌اند. برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

۴-۲-۲- نتایج مربوط به افراد سالم

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد در افراد با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ ApoE3، نسبت‌های LDL: HDL ($0/62 \pm 1/76$)، TC: HDL ($1/37 \pm 3/95$) و TG: HDL ($3/21 \pm 9/38$) کاهش معنی داری داشته‌است. همچنین افزایش معنی داری در سطوح TC ($9/97 \pm 23/57$) و TG ($18/07 \pm 52$) در افراد با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ ApoE3 و ApoE4 در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا مشاهده شد. سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی HDL، LDL، apoA1، apoB و نسبت apoB: apoA1 در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته‌است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ کدام از پیامدها وجود نداشته‌است ($P > 0/05$).

۴-۲-۳- نتایج مربوط به کل شرکت کنندگان

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که در دوره مصرف روغن کنجد، در شرکت کنندگان با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با شرکت کنندگان با ژنوتایپ ApoE3 و ApoE4، نسبت‌های LDL: HDL ($0/35 \pm 1/03$)، TC: HDL ($0/76 \pm 2/30$) و TG: HDL ($1/79 \pm 5/56$) کاهش معنی داری داشته‌است. همچنین افزایش معنی داری در سطوح TG ($17/07 \pm 41/95$) در شرکت کنندگان با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با شرکت کنندگان با ژنوتایپ ApoE4 در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا مشاهده شد. سایر پیامدها از جمله سطوح سرمی TC، HDL، LDL، apoA1، apoB و نسبت apoB: apoA1 در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته‌است ($P > 0/05$).

تجزیه و تحلیل‌های بین گروهی نشان داد که اثرات مستقلی از روغن‌های مداخله یا ژنوتایپ بر روی هیچ کدام از پیامدها وجود نداشته‌است ($P > 0/05$). همچنین برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ

بر روی نسبت‌های LDL: HDL ($P = 0/009$)، TC: HDL ($P = 0/005$) و TG: HDL ($P = 0/003$) مشاهده شد. برهمکنش معنی داری بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سایر پیامدها مشاهده نشد ($P > 0/05$).

جدول ۴-۱۰- مقادیر تغییرات در سطوح پروفایل لیپیدی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد

سالم و کل شرکت کنندگان

	Sesame oil			Sesame-canola oil			Canola oil			P ¹	P ²	P ³
	APOE2	APOE3	APOE4	APOE2	APOE3	APOE4	APOE2	APOE3	APOE4			
Type 2 diabetes												
TC, mg/dl	11.40 (11.37)	-1.41 (3.10)	10.35 (6.79)	-27.40 (13.02) ^a	3.23 (3.50) ^b	-8.70 (7.52)	5.00 (11.57)	1.55 (3.11)	6.10 (6.68)	0.022	0.781	0.043
HDL, mg/dl	3.50 (3.81)	-0.13 (1.04)	-1.20 (2.27)	-3.80 (3.15)	-0.16 (0.85)	3.42 (1.82)	4.30 (3.33)	1.03 (0.90)	1.25 (1.92)	0.385	0.640	0.182
LDL, mg/dl	4.70 (6.81)	-0.99 (1.86)	5.35 (4.07)	-19.60 (7.79) ^a	1.25 (2.09) ^b	-4.70 (4.49)	5.30 (7.00)	0.02 (1.88)	3.76 (4.04)	0.011	0.686	0.032
TG, mg/dl	3.10 (26.06)	2.99 (7.12)	5.14 (15.57)	27.90 (29.46)	5.73 (7.93)	-27.23 (17.01)	-75.90 (30.02) ^a	3.37 (8.08) ^b	1.93 (17.33) ^b	0.126	0.416	0.030
Lp (a), mg/dl	-1.48 (5.58)	-0.78 (1.57)	1.53 (3.46)	-4.40 (3.85)	0.95 (1.09)	4.18 (2.30)	1.44 (6.35)	-0.34 (1.79)	-6.44 (3.80)	0.791	0.913	0.267
LDL: HDL	-0.01 (0.32)	-0.002 (0.08)	0.09 (0.19)	-0.35 (0.34)	0.02 (0.09)	-0.28 (0.20)	-0.11 (0.84)	-0.19 (0.22)	0.86 (0.48)	0.172	0.365	0.033
TC: HDL	0.004 (0.65)	0.01 (0.17)	0.20 (0.39)	-0.35 (0.73)	0.07 (0.19)	-0.59 (0.42)	-0.43 (1.79)	-0.40 (0.48)	1.77 (1.03)	0.376	0.440	0.047
TG: HDL	-0.20 (1.55)	0.21 (0.42)	-0.16 (0.93)	1.24 (1.77)	0.10 (0.47)	-1.16 (1.02)	-2.80 (4.12)	-0.88 (1.11)	3.77 (2.38)	0.988	0.654	0.072
ApoB, mg/dl	8.00 (8.86)	-2.77 (2.42)	4.85 (5.30)	-14.80 (12.11)	-1.47 (3.26)	-7.50 (6.99)	6.00 (9.90)	-0.02 (2.66)	1.53 (5.71)	0.170	0.932	0.451
ApoA1, mg/dl	2.60 (8.40)	-1.71 (2.29)	0.57 (5.02)	-9.20 (8.74)	-1.60 (2.35)	4.63 (5.05)	-4.00 (9.71)	4.57 (2.61)	6.33 (5.61)	0.664	0.442	0.777
ApoB: ApoA1	0.04 (0.06)	-0.008 (0.01)	0.03 (0.03)	-0.06 (0.08)	-0.01 (0.02)	-0.06 (0.04)	0.07 (0.06)	-0.02 (0.01)	-0.01 (0.03)	0.252	0.725	0.514
Healthy												
TC, mg/dl	2.00 (9.01)	3.14 (3.37)	3.00 (9.01)	23.57 (9.97) ^a	-2.26 (3.62) ^b	-11.28 (9.97) ^b	11.42 (8.48)	-2.48 (3.17)	2.71 (8.48)	0.063	0.191	0.976
HDL, mg/dl	4.51 (3.25)	1.16 (1.21)	3.50 (3.25)	-1.14 (2.93)	-0.87 (1.06)	-2.07 (2.93)	-5.21 (3.53)	1.38 (1.32)	1.92 (3.53)	0.136	0.777	0.431

LDL, mg/dl	1.14 (5.71)	1.14 (2.13)	2.64 (5.71)	11.92 (6.33)	-1.47 (2.30)	-7.92 (6.33)	2.78 (5.30)	-1.10 (1.98)	-0.50 (5.30)	0.933	0.244	0.526
TG, mg/dl	-34.64 (24.24)	-7.52 (9.07)	-7.14 (24.24)	52.00 (18.07) ^a	2.17 (6.56) ^b	-0.92 (18.07)	49.07 (24.66)	-0.26 (9.22)	-1.50 (24.66)	0.099	0.162	0.270
Lp (a), mg/dl	-0.16 (4.56)	1.96 (1.78)	3.55 (4.56)	0.13 (5.26)	1.68 (1.96)	-2.31 (5.26)	0.52 (4.59)	0.33 (1.77)	-3.65 (4.59)	0.641	0.779	0.840
LDL: HDL	-1.76 (0.62) ^a	0.01 (0.23) ^b	-0.13 (0.62)	0.36 (0.27)	-0.02 (0.09)	-0.07 (0.27)	0.10 (0.32)	-0.11 (0.11)	-0.08 (0.29)	0.111	0.289	0.082
TC: HDL	-3.95 (1.37) ^a	0.05 (0.51) ^b	-0.29 (1.37)	0.67 (0.53)	-0.04 (0.19)	-0.05 (0.53)	0.25 (0.57)	-0.25 (0.19)	-0.07 (0.53)	0.089	0.219	0.069
TG: HDL	-9.38 (3.21) ^a	0.03 (1.20) ^b	-0.52 (3.21)	1.23 (1.17)	-0.15 (0.42)	0.12 (1.17)	0.52 (1.15)	-0.15 (0.40)	-0.12 (1.06)	0.096	0.122	0.103
ApoB, mg/dl	2.85 (9.42)	-0.80 (3.52)	1.92 (9.42)	17.35 (9.14)	-1.84 (3.32)	-5.78 (9.14)	7.21 (8.22)	-0.96 (3.07)	-4.21 (8.22)	0.916	0.154	0.793
ApoA1, mg/dl	-2.14 (8.36)	-1.38 (3.13)	2.57 (8.36)	14.28 (9.22)	-3.89 (3.35)	-1.71 (9.22)	6.85 (9.09)	4.12 (3.40)	4.28 (9.09)	0.676	0.531	0.546
ApoB: ApoA1	0.03 (0.07)	0.003 (0.02)	0.02 (0.07)	0.07 (0.09)	0.02 (0.03)	-0.02 (0.09)	0.01 (0.06)	-0.02 (0.02)	-0.06 (0.06)	0.586	0.683	0.952
Total												
TC, mg/dl	5.91 (7.32)	0.53 (2.34)	7.90 (5.53)	2.33 (8.26)	0.84 (2.59)	-9.52 (6.10)	8.75 (7.01)	-0.14 (2.22)	5.02 (5.17)	0.361	0.266	0.321
HDL, mg/dl	4.09 (2.46)	0.41 (0.78)	0.36 (1.86)	-2.25 (2.14)	-0.47 (0.67)	1.67 (1.58)	-1.25 (2.44)	1.18 (0.78)	1.47 (1.80)	0.607	0.371	0.415
LDL, mg/dl	2.62 (4.35)	-0.08 (1.39)	4.45 (3.29)	-1.20 (5.06)	0.07 (1.58)	-5.72 (3.73)	3.83 (4.28)	-0.44 (1.36)	2.40 (3.16)	0.495	0.226	0.373
TG, mg/dl	-18.91 (18.97)	-1.50 (6.07)	1.04 (14.34)	41.95 (17.07) ^a	4.18 (5.35)	-18.86 (12.61) ^b	-3.00 (19.67)	1.84 (6.24)	0.84 (14.53)	0.972	0.345	0.074
Lp (a), mg/dl	-0.71 (3.53)	0.37 (1.17)	2.24 (2.73)	-1.75 (3.22)	1.27 (1.05)	2.01 (2.44)	0.90 (3.82)	-0.05 (1.26)	-5.51 (2.89)	0.205	0.579	0.389
LDL: HDL	-1.03 (0.35) ^a	0.006 (0.11) ^b	0.02 (0.26) ^b	0.06 (0.37)	0.002 (0.11)	-0.21 (0.27)	0.008 (0.45)	-0.16 (0.14)	0.56 (0.32)	0.123	0.137	0.009
TC: HDL	-2.30 (0.76) ^a	0.03 (0.24) ^b	0.03 (0.57) ^b	0.24 (0.82)	0.02 (0.26)	-0.42 (0.61)	-0.05 (0.96)	-0.33 (0.29)	1.18 (0.68)	0.124	0.128	0.005
TG: HDL	-5.56 (1.79) ^a	0.13 (0.57) ^b	-0.28 (1.35) ^b	1.23 (2.06)	-0.007 (0.64)	-0.75 (1.52)	-0.98 (2.19)	-0.57 (0.66)	2.53 (1.54)	0.174	0.078	0.003
ApoB, mg/dl	5.00 (6.36)	-1.93 (2.03)	3.88 (4.80)	3.95 (7.48)	-1.63 (2.34)	-6.95 (5.53)	6.70 (6.26)	-0.41 (1.99)	-0.29 (4.63)	0.557	0.636	0.755
ApoA1, mg/dl	-0.16 (5.81)	-1.57 (1.86)	1.23 (4.39)	4.50 (6.28)	-2.60 (1.97)	2.61 (4.64)	2.33 (6.58)	4.38 (2.09)	5.68 (4.86)	0.918	0.520	0.822

ApoB: ApoA1	0.03 (0.04)	-0.004 (0.01)	0.03 (0.03)	0.01 (0.06)	0.004 (0.02)	-0.05 (0.04)	0.03 (0.04)	-0.02 (0.01)	-0.03 (0.03)	0.370	0.485	0.630
-------------	-------------	---------------	-------------	-------------	--------------	--------------	-------------	--------------	--------------	-------	-------	-------

تمامی مقادیر به صورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. TC: توتال کلسترول، HDL: لیپوپروتئین پرچگال، LDL: لیپوپروتئین کم چگال، TG: تری گلیسرید، Lp(a): لیپوپروتئین a، ApoA1: آپولیپوپروتئین A1، ApoB: آپولیپوپروتئین B

^{a, b} مقادیر با بالانویس‌های متفاوت از لحاظ آماری تفاوت معنی داری دارند (مقایسه درون دوره‌ای مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره)

^{P1} مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین دوره‌های مصرفی روغن با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P2} مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P3} برهمکنش پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE و روغن‌های مداخله بر روی پیامدها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

۴-۵-۳- اثرات مستقل و برهمکنشی روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی شاخص‌های

گلایسیمیک و مقاومت انسولینی

مقادیر تغییرات در سطوح شاخص‌های گلایسیمیک و مقاومت انسولینی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان در جدول ۴-۱۱ ارائه شده است.

۴-۵-۳-۱- نتایج مربوط به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR وجود نداشته است ($P > 0/05$).

۴-۵-۳-۲- نتایج مربوط به افراد سالم

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR وجود نداشته است ($P > 0/05$).

۴-۵-۳-۲- نتایج مربوط به کل شرکت کنندگان

تجزیه و تحلیل‌های درون گروهی نشان داد که سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR در بین ژنوتایپ‌های مختلف در تمامی دوره‌های مصرف روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا تفاوت معنی داری نداشته است ($P > 0/05$).

اثرات مستقل یا برهمکنشی از روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی سطوح سرمی قند خون ناشتا و انسولین و همچنین مقادیر QUICKI و HOMA-IR وجود نداشته است ($P > 0/05$).

جدول ۴-۵- مقادیر تغییرات در سطوح شاخص‌های گلیسمیک و مقاومت انسولینی براساس دوره‌های مداخله و ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE در بیماران

مبتلا به دیابت نوع دو، افراد سالم و کل شرکت کنندگان

	Sesame oil			Sesame-canola oil			Canola oil			P ¹	P ²	P ³
	APOE2	APOE3	APOE4	APOE2	APOE3	APOE4	APOE2	APOE3	APOE4			
Type 2 diabetes												
FBS, mg/dl	5.50 (8.84)	1.69 (2.41)	-0.75 (5.28)	13.30 (13.80)	-2.77 (3.71)	-7.20 (7.96)	-1.80 (12.11)	8.24 (3.26)	1.73 (6.99)	0.970	0.563	0.672
Insulin, mIU/ml	2.09 (6.51)	-5.63 (1.80)	-4.01 (4.04)	-2.34 (6.64)	-4.42 (1.78)	-8.35 (3.83)	-1.06 (6.31)	-2.61 (1.76)	-3.20 (3.64)	0.681	0.543	0.861
HOMA-IR	0.28 (0.79)	-0.68 (0.22)	-0.50 (0.49)	-0.26 (0.79)	-0.58 (0.21)	-0.90 (0.46)	-0.14 (0.81)	-0.24 (0.22)	-0.37 (0.46)	0.705	0.567	0.917
QUICKI	-0.001 (0.010)	0.009 (0.003)	0.009 (0.006)	0.002 (0.011)	0.009 (0.003)	0.012 (0.006)	0.004 (0.011)	0.002 (0.003)	0.004 (0.007)	0.753	0.689	0.960
Healthy												
FBS, mg/dl	7.64 (5.44)	0.58 (2.03)	1.21 (5.44)	5.28 (3.58)	0.69 (1.30)	4.35 (3.58)	6.50 (4.57)	4.28 (1.71)	-5.32 (4.57)	0.992	0.165	0.799
Insulin, mIU/ml	-5.29 (4.72)	-4.67 (1.68)	-1.44 (4.37)	-5.82 (4.99)	-0.43 (1.83)	1.18 (4.99)	-3.13 (6.21)	-4.89 (2.32)	-3.95 (6.70)	0.766	0.704	0.931
HOMA-IR	-0.63 (0.56)	-0.54 (0.20)	-0.15 (0.51)	-0.64 (0.56)	-0.08 (0.20)	0.17 (0.56)	-0.34 (0.69)	-0.55 (0.26)	-0.45 (0.75)	0.749	0.698	0.946
QUICKI	0.008 (0.009)	0.009 (0.003)	0.006 (0.008)	0.009 (0.010)	0.004 (0.003)	-0.002 (0.010)	0.004 (0.010)	0.007 (0.004)	0.013 (0.011)	0.773	0.989	0.893
Total												
FBS, mg/dl	6.75 (5.04)	1.21 (1.61)	-0.09 (3.81)	8.62 (6.93)	-1.26 (2.17)	-3.52 (5.12)	3.04 (6.63)	6.58 (2.10)	1.18 (4.89)	0.827	0.334	0.656
Insulin, mIU/ml	-1.93 (4.01)	-5.23 (1.25)	-3.11 (2.97)	-4.37 (4.11)	-2.71 (1.29)	-5.31 (3.04)	-2.26 (4.33)	-3.61 (1.40)	-3.42 (3.28)	0.926	0.908	0.774
HOMA-IR	-0.21 (0.48)	-0.62 (0.15)	-0.38 (0.35)	-0.48 (0.48)	-0.36 (0.15)	-0.56 (0.35)	-0.25 (0.52)	-0.38 (0.16)	-0.39 (0.39)	0.928	0.886	0.873
QUICKI	0.004 (0.007)	0.009 (0.002)	0.008 (0.005)	0.006 (0.007)	0.007 (0.002)	0.008 (0.005)	0.004 (0.007)	0.004 (0.002)	0.006 (0.006)	0.897	0.867	0.975

تمامی مقادیر بصورت میانگین (خطای استاندارد) ارائه شده است. FBS: قند خون ناشتا، HOMA-IR: مدل ارزیابی هموستازیس برای مقاومت به انسولین، QUICKI: شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین.

^{a, b} مقادیر با بالانویس‌های متفاوت از لحاظ آماری تفاوت معنی داری دارند (مقایسه درون دوره‌ای مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره)

^{P1}، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین دوره‌های مصرفی روغن با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P2}، مقایسه مقادیر تغییرات پیامدها بین ژنوتایپ‌ها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

^{P3}، برهمکنش پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE و روغن‌های مداخله بر روی پیامدها با استفاده از آزمون Linear mixed models تعدیل شده برای سن، جنس، متوسط دریافت روغن، نمایه توده بدنی در ابتدای مطالعه، تغییرات دریافت انرژی و فعالیت بدنی در هر دوره

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

۵-۱- بحث

برهمکنش ژن و رژیم غذایی یک حوزه نوظهور در تحقیقات است که انتظار می‌رود اطلاعات بیشتری در مورد ارتباط بین خصوصیات ژنتیکی و دریافت‌های غذایی افراد و تاثیر آن‌ها بر روی جنبه‌های مختلف سلامت ارائه دهد. انجام تحقیقات در زمینه بررسی اثرات پلی مورفیسیم‌های ژنتیکی بر پاسخ متابولیکی افراد به مداخلات رژیم غذایی به سرعت در حال افزایش است. تا آنجا که بررسی‌های ما نشان می‌دهد، مطالعه حاضر اولین کارآزمایی بالینی است که به بررسی برهمکنش پلی مورفیسیم‌های برخی از ژن‌های کد کننده پروتئین‌های درگیر در مسیرهای متابولیسمی قند و چربی و مصرف روغن‌های گیاهی (کنجد، کنجد-کانولا و کانولا) بر پاسخ متابولیک بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم پرداخته است.

۵-۱-۱- بحث در مورد پلی مورفیسیم TaqIB ژن CETP

نتایج بررسی‌های ما بر روی پلی مورفیسیم TaqIB ژن CETP نشان می‌دهد که به طور کلی شرکت کنندگان با ژنوتایپ B1B1 ممکن است پاسخ متابولیکی مطلوب‌تری به مداخله با روغن‌های گیاهی داشته باشند. در بیماران مبتلا به دیابت مشاهده شد که افراد با ژنوتایپ‌های مختلف پاسخ متفاوتی به نوع روغن مصرفی خود داده اند، به طوری که بعد از مداخله با روغن کنجد-کانولا در افراد با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با حاملین آلل B2، سطوح سرمی apoB و نسبت apoB: apoA1 کاهش و سطوح سرمی Lp(a) افزایش یافته است. همچنین اثرات مستقلی از ژنوتایپ در بیماران دیابتی مشاهده شد، به طوری که افراد با ژنوتایپ B1B1 کاهش قابل توجهی در سطوح apoB، نسبت apoB: apoA1، انسولین و HOMA-IR و همچنین افزایش قابل توجهی در QUICKI در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ B2B2 داشتند. همچنین برهمکنش معنی داری بین ژنوتایپ و نوع روغن دریافتی بر روی نسبت‌های LDL: HDL، TC: HDL و TG: HDL مشاهده شد، به طوری که این نسبت‌ها در افراد با ژنوتایپ B1B1 به دنبال مصرف روغن‌های کنجد و کنجد-کانولا کاهش و به دنبال مصرف روغن کانولا افزایش داشتند. در این مطالعه در گروه افراد سالم، پاسخ‌های متفاوتی به روغن‌های مداخله بین ژنوتایپ‌های مختلف و همچنین برهمکنشی بین روغن‌های دریافتی و ژنوتایپ افراد مشاهده نشد.

در مطالعات مروری نظام مند و متاآنالیز پیشین که به بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های ژن CETP با سطوح پروفایل لیپیدی خون، فعالیت CETP و همچنین خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر پرداخته اند، عنوان شده است که آن‌ها با پلی مورفیسم TaqIB مرتبط هستند. در واقع آلل B2 در مقایسه با ژنوتایپ B1B1 موجب مهار نسبی فعالیت CETP، افزایش سطوح HDL و apoA1، کاهش سطوح TG و نهایتاً کاهش خطر بیماری‌های عروق کرونر می‌گردد (63, 64). همچنین مطالعه متاآنالیز دیگری نشان داده است که آلل B2 با کاهش خطر سندرم متابولیک مرتبط می‌باشد (116). علاوه بر این، شیوع عوارض ماکروواسکولار در بیماران دیابتی مانند بیماری اسکروز شریانی، بیماری عروق کرونر قلب و عروق مغزی در افراد هموزیگوت برای آلل B1 (B1B1) به طور قابل توجهی بالاتر می‌باشد (117). در واقع به نظر می‌رسد که ژنوتایپ B1B1 یک عامل خطر برای اختلالات متابولیکی می‌باشد، همان طور که در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد که تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو (۱۸/۹ درصد) در مقایسه با افراد سالم (۱۳/۷ درصد) دارای ژنوتایپ B1B1 بوده اند، هرچند ارتباط معنی داری بین ژنوتایپ‌های پلی مورفیسم TaqIB و مشخصات ابتدایی شرکت کنندگان وجود نداشت.

از سوی دیگر، شواهد نشان داده است که افراد با ژنوتایپ B1B1 پاسخ بهتری به مداخلات تغذیه ای در مقایسه با افراد حامل آلل B2 دارند (60). در یک مطالعه مروری نظام مند برهمکنش‌های احتمالی پلی مورفیسم‌های ژن CETP و مداخلات تغذیه ای بر روی فاکتورهای کاردیومتابولیکی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که این پلی مورفیسم‌ها می‌توانند موجب هتروژنیتی در پاسخگویی به مداخلات رژیم غذایی گردند (60). به عنوان مثال، به دنبال مداخله با رژیم غذایی پر کربوهیدرات/کم چرب (90) یا مصرف دو عدد میوه کیوی در کنار رژیم غذایی سالم (86) یا شیر غنی شده با روغن زیتون (87) و یا مصرف استانول‌های گیاهی (89)، افراد با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با حاملین آلل B2 سطوح پروفایل لیپیدی مطلوب‌تری داشتند. همراستا با نتایج سایر مطالعات انجام شده در این زمینه، نتایج مطالعه ما نیز نشان داد که مداخله با روغن‌های گیاهی می‌تواند اثرات متابولیکی مطلوب‌تری در افراد با ژنوتایپ B1B1 در مقایسه با حاملین آلل B2 داشته باشد. با این حال از آنجاییکه نتایج برخی از مطالعات با یافته‌های مطرح شده یکسان نیستند (92-94)، نمی‌توان با قطعیت نتیجه گیری کرد که این پلی مورفیسم خاص می‌تواند بر پاسخ‌های متابولیک به مداخلات مبتنی بر رژیم غذایی تاثیرگذار باشد.

فعالیت CETP می‌تواند تحت تاثیر عوامل ژنتیکی و محیطی مانند رژیم‌های غذایی قرار بگیرد، هرچند نقش احتمالی پلی مورفیسیم‌های ژن CETP و مکانیسم‌های مربوط به چگونگی تاثیر این پلی مورفیسیم‌ها بر روی پاسخ به مداخلات تغذیه‌ای در تعدیل متابولیسم چربی به روشنی مشخص نشده است. این احتمال وجود دارد که برهمکنش‌های فاکتورهای رژیم‌های پلی مورفیسیم‌های ژن CETP در ارتباط با پاسخ‌های متابولیکی ممکن است به علت تاثیرات فاکتورهای رژیم‌های بر روی فعالیت CETP باشد. از آنجاییکه جهش TaqIB در موقعیت ۲۷۷ در اولین اینترون ژن CETP قرار دارد، بعید به نظر می‌رسد که یک جهش عملکردی باشد ولی این پلی مورفیسیم با یک جهش در پروموتور CETP در پیوستگی نامتعادل (linkage disequilibrium) قرار دارد که این جهش دارای اثرات عملکردی می‌باشد (118, 119). از سوی دیگر پیشنهاد شده است که چربی‌های رژیم‌های می‌توانند در تعدیل فعالیت CETP نقش داشته باشند، به گونه‌ای که مشاهده شده برخلاف SFAs، مصرف MUFAs و PUFAs با کاهش فعالیت CETP همراه بوده است (120-123). دریافت SFAs موجب کاهش گیرنده‌های کبدی LDL و به دنبال آن منجر به افزایش بازگشت کلسترول به کبد می‌شود. افزایش کلسترول کبدی تنظیم کننده گیرنده‌های کبدی X α (LXR α) می‌باشند که منجر به افزایش فعالیت CETP می‌شوند. همچنین PUFA و MUFA با انجام عملی متضاد با SFAs یعنی افزایش فعالیت گیرنده‌های کبدی LDL، موجب کلیرانس کبدی کلسترول شده و فعالیت CETP را تعدیل می‌کنند (124, 125).

شواهد کافی در مورد اینکه آیا پاسخ‌های گلیسمی تحت تاثیر پلی مورفیسیم‌های ژن CETP قرار دارد یا خیر، در دسترس نیست. در یک مطالعه توسط Lopez-Rios و همکارانش، افزایشی در سطوح انسولین و شاخص HOMA در افراد هموزیگوت برای آلل B1 در مقایسه با افراد دارای حداقل یک آلل B2 گزارش شد که پیشنهاد کننده این موضوع است که پلی مورفیسیم TaqIB ممکن است بر پارامترهای مقاومت به انسولین تاثیرگذار باشد (126). یافته‌های ما نیز اثرات تعدیل کننده پلی مورفیسیم TaqIB را بر روی انسولین، HOMA-IR و QUICKI در پاسخ به مداخله با روغن‌های گیاهی در بیماران دیابتی نشان داد.

در مجموع یافته‌های ما نشان می‌دهد که پلی مورفیسیم TaqIB ژن CETP ممکن است منجر به هتروژنیته در پاسخ‌های متابولیکی بیماران مبتلا به دیابت به مداخله با روغن‌های گیاهی گردد، به نحوی که به طور کلی مصرف روغن کنجد-کانولا و روغن کانولا، در بیماران دیابتی با ژنوتایپ B1B1 اثرات مطلوب تری داشته است.

با این حال، هیچ اثر تعدیل کننده قابل توجهی از این پلی مورفیسم بر روی ویژگی‌های متابولیکی در پاسخ به روغن‌های گیاهی در افراد سالم یافت نشد.

۵-۱-۲- بحث در مورد پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1

نتایج بررسی‌های ما بر روی پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 نشان می‌دهد که به طور کلی شرکت کنندگان حامل آلل A ممکن است پاسخ متابولیکی مطلوب‌تری به مداخله با روغن‌های گیاهی داشته باشند. در بیماران مبتلا به دیابت مشاهده شد که بیماران با ژنوتایپ‌های مختلف پاسخ متفاوتی به نوع روغن مصرفی خود داده اند، به طوری که پس از مداخله با روغن کانولا در حاملین آلل A در مقایسه با بیماران دارای ژنوتایپ GG، سطوح سرمی HDL افزایش و نسبت TG: HDL کاهش یافته است. در گروه افراد سالم نیز در دوره مصرف روغن کنجد، سطوح HDL در حاملین آلل A در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG افزایش معنی داری داشته است. همچنین بدون در نظر گرفتن اثرات روغن‌های مداخله، بیماران مبتلا به دیابت که حامل آلل A بودند در مقایسه با بیماران دارای ژنوتایپ GG، کاهش بیشتری در نسبت‌های LDL: HDL، TC: HDL و TG: HDL داشتند. هرچند پاسخ شاخص‌های گلیسمیک به روغن‌های مداخله بین ژنوتایپ‌های مختلف در هر دو گروه بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم تفاوت معنی داری نداشته است. همچنین در هر دو گروه بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم، اثرات برهمکنشی بین روغن‌های مداخله و ژنوتایپ بر روی هیچ یک از پیامدها مشاهده نشد.

تحقیقات نشان داده است که تغییر آلل G به A در ژن ApoA1 با افزایش فعالیت پرموتر مرتبط است که می‌تواند منجر به بالا رفتن سطوح ApoA1 و HDL گردد (72). مطالعات محدودی وجود دارند که اثرات برهمکنشی پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 و دریافت‌های غذایی را بر روی خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن مورد بررسی قرار داده اند. نتایج یکی از این مطالعات توسط حسینی و همکارانش نشان داد که آلل A ممکن است نقش محافظتی در برابر خطر سندرم متابولیک در بیماران با مصرف قند زیاد داشته باشد (127). در مطالعه دیگری توسط Philips و همکارانش نیز نشان داده شد که خطر ابتلا به سندرم متابولیک در بین افراد با ژنوتایپ GG که دریافت بالایی از چربی‌ها در رژیم غذایی خود داشته اند، افزایش یافته است (128).

همان طور که نتایج مطالعه ما نشان داده است که حاملین آلل A در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG پاسخ‌های متابولیکی مطلوب‌تری به دنبال مداخله با روغن‌های گیاهی داشته‌اند، در سایر مطالعات کارآزمایی بالینی نیز که اثرات برهمکنشی پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 و مداخلات مختلف رژیم غذایی مورد ارزیابی قرار گرفته است، افراد حامل آلل A تغییرات متابولیکی مطلوب‌تری در پاسخ به مداخلات تغذیه‌ای نشان داده‌اند. در یک مطالعه توسط Moleres و همکاران، اثرات برهمکنشی مداخلات سبک زندگی و ژن‌های مرتبط با متابولیسم لیپیدها در بین ۱۹۹ فرد بزرگسال چاق و دارای اضافه وزن مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه پس از ۱۰ هفته مداخله، کاهش بیشتری در توده چربی در حاملین آلل A در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG مشاهده شد، ولی تفاوتی در سطوح سرمی چربی‌های خون شرکت‌کنندگان بین دو گروه ژنوتایی وجود نداشت (129). در مطالعه دیگری، de Luis و همکارانش با بررسی ۸۲ فرد چاق که به مدت ۱۲ هفته تحت رژیم‌های غذایی کم کالری قرار گرفته بودند، نشان داد که وزن بدن، دور کمر، توده چربی و فشار خون سیستولیک در هر دو گروه ژنوتایی کاهش یافته است، اما این کاهش در حاملین آلل A بیشتر از افراد دارای ژنوتایپ GG بوده است. همچنین مشاهده شد که سطوح سرمی TC، LDL، انسولین و HOMA-IR فقط در افراد حامل آلل A کاهش یافته است (99). در یک مطالعه دیگر توسط همین گروه، اثرات برهمکنشی رژیم غذایی کم کالری با چربی بالا در مقابل رژیم غذایی کم کالری با چربی پایین به مدت ۱۲ هفته در بین ۲۸۲ فرد چاق مورد بررسی قرار گرفت. وزن و شاخص‌های ترکیب بدن، فشار خون سیستولیک و سطوح لپتین در هر دو نوع رژیم غذایی بدون در نظر گرفتن نوع ژنوتایپ افراد کاهش یافته بود، با این حال سطوح انسولین و HOMA-IR به طور مطلوبی فقط در افراد حامل آلل A تغییر یافته بود. علاوه بر این، رژیم غذایی کم چرب در حاملین آلل A در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG باعث بهبود معنی داری در سطوح سرمی HDL شده بود (130). مطالعه دیگری توسط Izaola و همکارانش برای ارزیابی اثرات برهمکنشی یک رژیم غذایی حاوی پروتئین بالا و کربوهیدرات کم در مقابل یک رژیم غذایی کم کالری استاندارد به مدت ۹ ماه بر روی ۲۶۸ فرد چاق انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که وزن بدن، BMI، دور کمر، توده چربی و همچنین سطوح TC، LDL، انسولین و HOMA-IR در افراد حامل آلل A کاهش معنی داری در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG در هر دو گروه مداخله داشته است (131).

در مطالعات قبلی پیشنهاد شده است که پلی مورفیسم‌های ژن ApoA1 می‌تواند تا ۳۳ درصد از تغییرات بین فردی به دنبال مصرف رژیم‌های غذایی پر چرب را توجیه کند (132, 133). این فرضیه مطرح شده است که ترکیب چربی‌های رژیم غذایی می‌تواند تاثیر پلی مورفیسم‌ها در مسیرهای متابولیکی را تعدیل کند (134). به عنوان مثال، یافته‌های یک مطالعه مورد شاهدهی نشان داد که خطر ابتلا به سندرم متابولیک در افراد با ژنوتایپ GG که دریافت بالایی از چربی رژیمی داشته اند، بالاتر بوده است (128). نتایج یک مطالعه کارآزمایی بالینی دیگر بر روی ۵۰ شرکت کننده به دنبال مصرف رژیم‌های غذایی غنی از SFAs، MUFAs و PUFAs نشان داد که رژیم غذایی غنی از PUFAs در مقایسه با رژیم غنی از SFAs منجر به کاهش بیشتر سطوح LDL در افراد حامل آلل A نسبت به غیر حاملین آلل A، به ویژه در بین زنان، شده است (100). در مطالعه دیگری بر روی ۷۵۵ مرد و ۸۲۲ زن، برهمکنش معنی داری بین ژنوتایپ‌های مختلف پلی مورفیسم 75 G/A-ژن ApoA1 و مصرف PUFAs بر روی سطوح HDL مشاهده شد. در واقع هنگامی که میزان مصرف PUFAs کمتر از ۴ درصد از کل انرژی بود، افراد با ژنوتایپ GG تقریباً ۱۴ درصد سطوح HDL بالاتری در مقایسه با حاملین آلل A داشتند. اما زمانی که میزان مصرف PUFAs بیشتر از ۸ درصد از کل انرژی بود، به طور برعکس حاملین آلل A تقریباً ۱۳ درصد سطوح HDL بالاتری در مقایسه با افراد دارای ژنوتایپ GG داشتند (102).

در مجموع یافته‌های ما نشان می‌دهد که جهش آلی در ناحیه پروموتور ژن ApoA1 ممکن است پاسخ‌های متابولیک به روغن‌های رژیمی را تعدیل کند، به نحوی که به طور کلی بهترین اثرات متابولیکی در افراد دیابتی که حامل آلل A بودند به دنبال مصرف روغن کانولا دیده شد. همچنین در افراد سالم حامل آلل A پس از مصرف روغن کنجد-کانولا و کانولا برخی تغییرات مطلوب مشاهده شد.

۵-۱-۳- بحث در مورد پلی مورفیسم ژن ApoE

نتایج بررسی‌های ما بر روی پلی مورفیسم E2/E3/E4 ژن ApoE نشان می‌دهد که برهمکنش معنی داری بین ژنوتایپ‌های این پلی مورفیسم و نوع روغن مصرفی بر روی برخی از مارکرهای چربی خون وجود داشته است. در بیماران مبتلا به دیابت که دارای ژنوتایپ ApoE2 بودند، سطوح TC و LDL در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا کاهش معنی داری و سطوح TG در دوره مصرف روغن کانولا کاهش معنی داری داشته است، در حالیکه

در سایر دوره‌های مصرف روغن تغییرات افزایشی برای این مارکرها در افراد با ژنوتایپ ApoE2 مشاهده می‌شود. همچنین مصرف روغن کانولا در مقایسه با سایر روغن‌ها باعث افزایش نسبت‌های HDL: LDL و HDL: TC در افراد با ژنوتایپ ApoE4 گردیده است. در گروه افراد سالم نیز برخی از مارکهای چربی خون پاسخ متفاوتی به روغن‌های مداخله بین ژنوتایپ‌های مختلف نشان داده اند. نسبت‌های HDL: LDL، TC: HDL و TG: HDL در دوره مصرف روغن کنجد در افراد با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ ApoE3، کاهش معنی داری داشته است. همچنین افزایش معنی داری در سطوح TC و TG در افراد با ژنوتایپ ApoE2 در مقایسه با افراد با ژنوتایپ ApoE3 و ApoE4 در دوره مصرف روغن کنجد-کانولا مشاهده شده است. از سوی دیگر در هر دو گروه بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم مشاهده شد که پاسخ شاخص‌های گلیسمیک به روغن‌های مداخله بین ژنوتایپ‌های مختلف تفاوت معنی داری نداشته است.

در مجموع یافته‌های ما نشان می‌دهد که افراد با ایزوفرم‌های مختلف ژن ApoE ممکن است به گونه ای متفاوت به دریافت روغن‌های گیاهی واکنش نشان دهند. به طور کلی به نظر می‌رسد که افراد با ژنوتایپ ApoE2 پاسخ متابولیکی مطلوب تری به دریافت روغن‌های خوراکی گیاهی نشان می‌دهند.

از آنجاییکه ApoE یکی از پروتئین‌های کلیدی در متابولیسم چربی‌ها می‌باشد، ژن آن یکی از ژن‌های منتخب برای بررسی متابولیسم چربی‌ها و بیماری‌های مرتبط با متابولیسم چربی‌ها مانند بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. مطالعات متآنالیز نشان داده اند که ارتباطی بین پلی مورفیسم ژن ApoE و سطوح پروپایل لیپیدی و همچنین بروز بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد و به طور کلی یافته‌ها حاکی از این بوده است که افراد حامل آلل E4 شانس بیشتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی دارند (82-84).

۵-۲- نقاط قوت

۱. مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی متقاطع سه سو کور با حجم نمونه نسبتاً بالاست که هر یک از شرکت کنندگان با خودشان مقایسه شدند و این عامل اثری که تفاوت‌های بین اشخاص ممکن است بر روی نتایج داشته باشد را کاهش می‌دهد.

۲. در مطالعه حاضر دو گروه مختلف از شرکت کنندگان (بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم) به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند و بنابراین نتایج ممکن است قابل تعمیم به هر دو گروه باشد.

۳. جایگزین کردن روغن‌های معمول دریافتی با روغن‌های مداخله، استفاده از نتایج مطالعه حاضر را در زندگی معمول افراد کاربردی تر می‌کند.

۵-۳- محدودیت‌ها

۱. به دلیل ماهیت طراحی مطالعه که جایگزینی روغن‌های معمول دریافتی افراد با روغن‌های کنجد، کنجد-کانولا و کانولا بود، مشخص کردن مقدار دقیق روغن مصرفی توسط هر شرکت کننده امکان پذیر نبود. هرچند محققان سعی کردند تا با استفاده از روش‌هایی از قبیل یادداشت خوراک سه روزه و همچنین توزین بطری‌های تحویل داده شده و باقیمانده و در نهایت تقسیم مقدار کل روغن مصرفی بر تعداد افراد خانوار، برآوردی از مقدار روغن مصرفی توسط هر فرد به دست آورند.

۲. اکثر تحقیقات در زمینه بررسی برهمکنش‌های ژن و رژیم غذایی معمولاً بر روی اثرات ژن‌های واحد متمرکز شده اند، ولی از آنجاییکه پاسخ‌های متابولیک به تغییرات رژیم غذایی تحت کنترل پلی ژنیک هستند و احتمالاً هر ژن می‌تواند به طور نسبی در ایجاد اثری هرچند کوچک نقش داشته باشد، در این مطالعات احتمال مشاهده برهمکنش‌های معنی دار از لحاظ آماری کاهش می‌یابد.

۳. اکثر تحقیقات در این حوزه به طور خاص برای بررسی اثرات برهمکنشی ژن و رژیم غذایی طراحی نشده اند و به صورت گذشته نگر از داده‌های جمع آوری شده استفاده می‌کنند. در واقع شرکت کنندگان براساس ژنوتایپ‌های خود انتخاب نمی‌شوند و این رویکرد ممکن است منجر به کوچک شدن حجم نمونه در گروه‌های ژنوتایپی به خصوص برای آلل نادر شود. در این مطالعه نیز برای پلی مورفیسم 75 G/A- ژن ApoA1 سه نوع ژنوتایپ AG، AA و شناسایی شدند که به علت کم بودن تعداد افراد دارای ژنوتایپ نادر AA، ژنوتایپ‌های AG و AA روی هم ریخته شدند و به عنوان افراد حامل آلل A با افراد دارای ژنوتایپ GG مورد مقایسه قرار گرفتند. همچنین به علت کوچک بودن حجم نمونه در گروه‌های ژنوتایپی برای هر کدام از پلی مورفیسم‌های مورد بررسی، انجام تجزیه و تحلیل‌های طبقه بندی شده براساس جنسیت امکان پذیر نبود.

۴. شواهد نشان داده است که پلی مورفیسم TaqIB با کاهش فعالیت CETP مرتبط می‌باشد (63, 64). در این مطالعه ما نتوانستیم فعالیت CETP را به طور مستقیم اندازه‌گیری کنیم و بنابراین تاثیر این پلی مورفیسم بر غلظت و فعالیت CETP قابل ارزیابی نبود و بحث در مورد مکانیسم‌های اساسی اثرات این پلی مورفیسم با محدودیت مواجه بوده است.

۵. شواهد نشان داده است که زیر گروه HDL₃ در مقایسه با HDL توتال یک مارکر حساس تر در رابطه با فعالیت CETP می‌باشد (135). در این مطالعه ما نتوانستیم تمامی زیر گروه‌های HDL را اندازه‌گیری کنیم.

مقالات استخراج شده از پایان نامه

1. Association of rs670 variant of *APOA-I* gene with cardiometabolic markers after consuming sesame, canola and sesame-canola oils in adults with and without type 2 diabetes mellitus. Nahid Ramezani-Jolfaie, Shiva Aghaei, Ehsan Farashahi Yazd, Ali Moradi, Hassan Mozaffari-Khosravi, Alireza Zimorovat, Hamidreza Raeisi-Dehkordi, Fatemeh Moghtaderi, Mojgan Amiri, Seyed Ali Yasini Ardakani, Amin Salehi-Abargouei

2. The interaction between TaqIB polymorphism of *cholesterol ester transfer protein (CETP)* gene and canola, sesame and sesame-canola oils consumption on metabolic response in patients with diabetes and healthy people. Nahid Ramezani-Jolfaie, Shiva Aghaei, Ehsan Farashahi Yazd, Ali Moradi, Hassan Mozaffari-Khosravi, Mojgan Amiri, Hamidreza Raeisi-Dehkordi, Fatemeh Moghtaderi, Alireza Zimorovat, Seyed Ali Yasini Ardakani, Amin Salehi-Abargouei

Studying the interaction of sesame, canola and sesame-canola oils intake with CETP, ApoA1 and ApoE genes polymorphism on lipid profile, glycemic indices and insulin resistance among patients with type 2 diabetes mellitus and their spouses

Summary

Background & Aims: It has been proposed that the inter-individual variations in the metabolic response to dietary interventions may be mediated by genetic factors. Indeed, the presence of genetic polymorphisms in the coding genes of proteins involved in metabolism pathways can lead to different responses to dietary factors. Therefore, we aimed to assess the levels of blood lipids and glycemic indices after consuming plant oils (sesame, canola and sesame-canola) among different genotypes of some polymorphisms in the coding genes of proteins involved in lipid and glycemic metabolism pathways.

Methods: The current study is a randomized triple-blind three-way cross-over clinical trial. Participants with and without type 2 diabetes were randomly assigned to replace their regular oil with sesame oil, canola oil and sesame-canola oil for 9 weeks. There were three clinical visits at the beginning, in the middle, and at the end of each phase in order to assess anthropometric indices, blood pressure, food intakes, and physical activity. Blood samples were also taken at the beginning and end of each phase. Genotyping was conducted using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. The effects of dietary oils, polymorphisms and their interaction on levels of blood lipids and glycemic indices were investigated by using linear mixed model. Potential confounders like age, gender, baseline BMI, calculated consumed oils per subject, changes in the energy intake as well as physical activity status were considered for adjusting models.

Results: Ninety-five diabetes patients and 73 healthy individuals completed the study protocol. The results regarding TaqIB polymorphism in *CETP* gene showed that diabetes patients with B1B1 genotype compared with B2 carriers had significantly lower apoB and apoB: apoA1, and higher Lp(a) after the intake of sesame-canola oil, as well as lower insulin and HOMA-IR after the intake of sesame oil. Without considering the type of consumed dietary oils, diabetes patients with B1B1 genotype compared with B2B2 homozygotes showed a significant reduction in apoB, apoB: apoA1, insulin and HOMA-IR and increase in QUICKI. A significant genotype-dietary oils interactions were observed for LDL: HDL, TC: HDL and TG: HDL ratios in patients with diabetes. No independent or interaction effects of dietary oils and genotypes on outcomes were found in healthy people.

The results regarding -75G/A polymorphism in *APOA-1* gene showed that serum levels of HDL and TG: HDL ratio were increased and decreased following canola oil intake in diabetes patients carrying the A allele rather than non-A allele carriers, respectively. Without considering the type of consumed dietary oils, diabetes patients carrying the A allele compared with GG homozygotes showed a significant reduction in LDL: HDL, TC: HDL and TG: HDL ratios. In healthy individuals, a considerable increase in HDL-C levels in the A allele carriers compared with non-A allele carriers after sesame oil intake. There were no independent or interaction effects of dietary oils and genotypes for glycemic indices in both diabetes and healthy people.

The results regarding E2/E3/E4 polymorphism in *APOE* gene showed that diabetes patients with ApoE2 genotype compared with ApoE3 genotype had significantly lower TC and LDL after the intake of sesame-canola oil. Also, diabetes patients with ApoE2 genotype compared with ApoE3 and ApoE4 genotype had significantly lower TG after the intake of canola oil. A significant genotype-dietary oils interactions were observed

for TC, LDL, TG, LDL: HDL, TC: HDL and TG: HDL in patients with diabetes. In healthy individuals with ApoE2 genotype compared with ApoE3 genotype, there was a considerable decrease in LDL: HDL, TC: HDL and TG: HDL ratios after sesame oil intake. Also, healthy individuals with ApoE2 genotype compared with ApoE3 and ApoE4 genotype had significantly higher TC and TG after the intake of sesame-canola oil. There were no independent or interaction effects of dietary oils and genotypes for glycemic indices in both diabetes and healthy people.

Conclusion: The findings of the present study suggest that genetic variation at *CETP*, *ApoA1* and *ApoE* genes may contribute to the heterogeneity in responsiveness of some metabolic traits to dietary oil treatments.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Sesame Oil; Canola Oil; Lipid Profile; Glycemic Indices; Genetic Polymorphism

فهرست منابع

1. Hales CN, Barker D. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *International journal of epidemiology*. 2013;42(5):1215-22.
2. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
4. Kalan Farmanfarma KH, Ansari-Moghaddam A, Zareban I, Adineh HA. Prevalence of type 2 diabetes in Middle-East: Systematic review& meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2020.
5. Dunn FL. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2010;11(1):41-51.
6. Goff Jr DC, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, et al. Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *The American journal of cardiology*. 2007;99(12):S4-S20.
7. Gaziano MJ. Global burden of cardiovascular disease. *Braunwald's Heart Disease*. 2005.
8. WHO 2016. WHO global infobase online. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
9. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JJ, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
10. Petrella RJ, Merikle E, Jones J. Prevalence and treatment of dyslipidemia in Canadian primary care: a retrospective cohort analysis. *Clinical therapeutics*. 2007;29(4):742-50.
11. Lee MH, Kim HC, Ahn SV, Hur NW, Choi DP, Park CG, et al. Prevalence of dyslipidemia among Korean adults: Korea national health and nutrition survey 1998-2005. *Diabetes & metabolism journal*. 2012;36(1):43-55.
12. Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(3).
13. Lynch JT, Cooke CE, Rosen J, Gandhi S, Bullano MF. Managing dyslipidemia in primary care with restricted access to lipid-modifying therapy. *Am Health Drug Benefits*. 2010;3(5):340-9.
14. Goodpaster BH, DeLany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *Jama*. 2010;304(16):1795-802.
15. Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorsson TI, Riserus U, Uusitupa M, et al. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food & nutrition research*. 2014;58(1):25145.
16. Kim SR, Jeon SY, Lee S-M. The association of cardiovascular risk factors with saturated fatty acids and fatty acid desaturase indices in erythrocyte in middle-aged Korean adults. *Lipids in health and disease*. 2015;14(1):133.
17. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, et al. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis-. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(6):1262-73.
18. Kwak SM, Myung S-K, Lee YJ, Seo HG, Group KM-aS. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2012;172(9):686-94.
19. Qian F, Korat AA, Malik V, Hu FB. Metabolic effects of monounsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1448-57.
20. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of hypertension*. 2014;27(7):885-96.
21. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):215-20.
22. Nigam P, Bhatt S, Misra A, Chadha DS, Vaidya M, Dasgupta J, et al. Effect of a 6-month intervention with cooking oils containing a high concentration of monounsaturated fatty acids (olive and canola oils) compared with control oil in male Asian Indians with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(4):255-61.

23. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Faulkner D, Augustin LS, Mitchell S, et al. Effect of lowering the glycemic load with canola oil on glycemic control and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;DC_132990.
24. Baxheinrich A, Stratmann B, Lee-Barkey YH, Tschoepe D, Wahrburg U. Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of α -linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(4):682-91.
25. Iggman D, Gustafsson IB, Berglund L, Vessby B, Marckmann P, Risérus U. Replacing dairy fat with rapeseed oil causes rapid improvement of hyperlipidaemia: a randomized controlled study. *Journal of internal medicine*. 2011;270(4):356-64.
26. Sankar D, Rao MR, Sambandam G, Pugalendi K. A pilot study of open label sesame oil in hypertensive diabetics. *Journal of medicinal food*. 2006;9(3):408-12.
27. Bhaskaran S, Santanam N, Penumetcha M, Parthasarathy S. Inhibition of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-negative mice by sesame oil. *Journal of medicinal food*. 2006;9(4):487-90.
28. Lindi V, Schwab U, Louheranta A, Laakso M, Vessby B, Hermansen K, et al. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation. *Mol Genet Metab*. 2003;79(1):52-60.
29. Gillingham LG, Harding SV, Rideout TC, Yurkova N, Cunnane SC, Eck PK, et al. Dietary oils and FADS1-FADS2 genetic variants modulate [¹³C]alpha-linolenic acid metabolism and plasma fatty acid composition. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(1):195-207.
30. Masson LF, McNeill G, Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1098-111.
31. Namiki M. Nutraceutical functions of sesame: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2007;47(7):651-73.
32. Sukumar D, Arimboor R, Arumughan C. HPTLC fingerprinting and quantification of lignans as markers in sesame oil and its polyherbal formulations. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2008;47(4-5):795-801.
33. Elleuch M, Besbes S, Roiseux O, Blecker C, Attia H. Quality characteristics of sesame seeds and by-products. *Food Chemistry*. 2007;103(2):641-50.
34. Chen PR, Chien KL, Su TC, Chang CJ, Liu T-L, Cheng H, et al. Dietary sesame reduces serum cholesterol and enhances antioxidant capacity in hypercholesterolemia. *Nutrition Research*. 2005;25(6):559-67.
35. Miyawaki T, Aono H, Toyoda-Ono Y, Maeda H, Kiso Y, Moriyama K. Antihypertensive effects of sesamin in humans. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2009;55(1):87-91.
36. Monteiro ÉMH, Chibli LA, Yamamoto CH, Pereira MCS, Vilela FMP, Rodarte MP, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the sesame oil and sesamin. *Nutrients*. 2014;6(5):1931-44.
37. Khalesi S, Paukste E, Nikbakht E, Khosravi-Boroujeni H. Sesame fractions and lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2016;115(5):764-73.
38. Moghtaderi F, Ramezani-Jolfaie N, Raeisi-Dehkordi H, Salehi-Abargouei A. Sesame Seed and Its Fractions for Improving Oxidative Stress in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *Food Reviews International*. 2019:1-18.
39. Raeisi-Dehkordi H, Mohammadi M, Moghtaderi F, Salehi-Abargouei A. Do sesame seed and its products affect body weight and composition? A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of Functional Foods*. 2018;49:324-32.
40. Sankar D, Sambandam G, Rao MR, Pugalendi K. Modulation of blood pressure, lipid profiles and redox status in hypertensive patients taking different edible oils. *Clinica chimica acta*. 2005;355(1-2):97-104.
41. Sankar D, Ali A, Sambandam G, Rao R. Sesame oil exhibits synergistic effect with anti-diabetic medication in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical nutrition*. 2011;30(3):351-8.
42. Przybylski R, Mag T, Eskin N, McDonald B. Canola oil. *Bailey's industrial oil and fat products*. 2005.
43. Dupont J, White P, Johnston K, Heggtveit H, McDonald B, Grundy SM, et al. Food safety and health effects of canola oil. *Journal of the American College of Nutrition*. 1989;8(5):360-75.
44. Mag T. Canola oil processing in Canada. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1983;60(2Part2):380-4.
45. Wittenberger K. USDA Economic Research Service. ERS/USDA Briefing Room–Soybeans and Oil Crops: Canola Seed, Oil, and Meal. 2012.

46. Brenna JT, Salem Jr N, Sinclair AJ, Cunnane SC. α -Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. 2009;80(2-3):85-91.
47. Johnson GH, Keast DR, Kris-Etherton PM. Dietary modeling shows that the substitution of canola oil for fats commonly used in the United States would increase compliance with dietary recommendations for fatty acids. *Journal of the American Dietetic Association*. 2007;107(10):1726-34.
48. Lin L, Allemekinders H, Dansby A, Campbell L, Durance-Tod S, Berger A, et al. Evidence of health benefits of canola oil. *Nutrition reviews*. 2013;71(6):370-85.
49. Ghobadi S, Hassanzadeh-Rostami Z, Mohammadian F, Zare M, Faghieh S. Effects of Canola Oil Consumption on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(2):185-96.
50. Raeisi-Dehkordi H, Amiri M, Humphries KH, Salehi-Abargouei A. The Effect of Canola Oil on Body Weight and Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(3):419-32.
51. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J*. 2005;19(12):1602-16.
52. Liu B, Qian S-B. Translational regulation in nutrigenomics. *Advances in Nutrition*. 2011;2(6):511-9.
53. Munshi A, Duvvuri VS. Nutrigenomics: looking to DNA for nutrition advice. *Indian Journal of Biotechnology*. 2008;7(1):32-40.
54. Gillies PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *Journal of the American Dietetic Association*. 2003;103(12):50-5.
55. Thunders M, Mangai S, Cooper R. Nutrigenetics, Nutrigenomics, and the Future of Dietary Advice. *Food and Nutrition Sciences*. 2013;4(10):999-1003.
56. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome–diet interactions. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(9):1480-7.
57. Gray IC, Campbell DA, Spurr NK. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Human molecular genetics*. 2000;9(16):2403-8.
58. Bruce C, Davidson WS, Kussie P, Lund-Katz S, Phillips MC, Ghosh R, et al. Molecular determinants of plasma cholesteryl ester transfer protein binding to high density lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(19):11532-42.
59. Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro and in vivo studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1994;1215(3):209-36.
60. Mirmiran P, Esfandiari Z, Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour MS, Sedaghati-Khayat B, et al. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review. *Nutrition & metabolism*. 2017;14:77.
61. Drayna D, Lawn R. Multiple RFLPs at the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) locus. *Nucleic acids research*. 1987;15(11):4698-.
62. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein–Taq IB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(5):1323-9.
63. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, Shepherd J, Freeman DJ, McMahon AD, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation*. 2005;111(3):278-87.
64. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RP, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *Jama*. 2008;299(23):2777-88.
65. Smaoui M, Hammami S, Attia N, Chaaba R, Abid N, Kilani N, et al. Modulation of plasma cholesteryl ester transfer protein activity by unsaturated fatty acids in Tunisian type 2 diabetic women. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2006;16(1):44-53.
66. Jansen S, López-Miranda J, Castro P, López-Segura F, Marín C, Ordovás JM, et al. Low-fat and high–monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men–. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(1):36-41.
67. Ishida T, Ohta M, Nakakuki M, Kami H, Uchiyama R, Kawano H, et al. Distinct regulation of plasma LDL cholesterol by eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in high fat diet-fed hamsters:

- participation of cholesterol ester transfer protein and LDL receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;88(4):281-8.
68. Karathanasis SK. Apolipoprotein multigene family: tandem organization of human apolipoprotein AI, CIII, and AIV genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(19):6374-8.
 69. Shojaei S, Daneshpour M, Halalkhor S, Azizi F, Hedayati M. Genetic Association Between Metabolic Syndrome and Apolipoproteins. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;13(2):209-20.
 70. Ordovas JM, Schaefer EJ. Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the APOA1/C3/A4 gene cluster and the APOE gene. *Br J Nutr*. 2000;83 Suppl 1:S127-36.
 71. Paul-Hayase H, Rosseneu M, Robinson D, Van Bervliet JP, Deslypere JP, Humphries SE. Polymorphisms in the apolipoprotein (apo) AI-CIII-AIV gene cluster: detection of genetic variation determining plasma apo AI, apo CIII and apo AIV concentrations. *Hum Genet*. 1992;88(4):439-46.
 72. Jeenah M, Kessling A, Miller N, Humphries S. G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein AI gene is associated with elevated serum apolipoprotein AI and high density lipoprotein cholesterol concentrations. *Mol Biol Med*. 1990;7(3):233-41.
 73. Zou Y, Hu D, Yang X, Jia X, Wang L, Cui L, et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(5):665-8.
 74. Marin C, Lopez-Miranda J, Gomez P, Paz E, Perez-Martinez P, Fuentes F, et al. Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):319-25.
 75. Lopez-Miranda J, Ordovas JM, Espino A, Marin C, Salas J, Lopez-Segura F, et al. Influence of mutation in human apolipoprotein A-1 gene promoter on plasma LDL cholesterol response to dietary fat. *Lancet*. 1994;343(8908):1246-9.
 76. Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, Trabetti E, Girelli D, Pizzolo F, et al. ApoE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism, ApoC-III/ApoE ratio and metabolic syndrome. *Clin Exp Med*. 2007;7(4):164-72.
 77. Fallah S, Seifi M, Firoozrai M, Godarzi T, Jafarzadeh M, Ghohari L. Influence of Apo E polymorphism on coronary artery disease. *World Acad Sci Eng Technol*. 2009;57.
 78. Mahley RW, Rall SC, Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507-37.
 79. Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(3):a006312.
 80. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE* 4 a 'thrifty' allele? *Annals of human genetics*. 1999;63(4):301-10.
 81. Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, et al. APOE ε4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; A case control study from central Norway. *BMC neurology*. 2008;8(1):9.
 82. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(10):1250-5.
 83. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2004;141(2):137-47.
 84. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res*. 1992;33(4):447-54.
 85. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *Journal of neurochemistry*. 2003;84(6):1215-36.
 86. Gammon CS, Minihane AM, Kruger R, Conlon CA, von Hurst PR, Jones B, et al. TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene influences lipid responses to the consumption of kiwifruit in hypercholesterolaemic men. *Br J Nutr*. 2014;111(6):1077-84.
 87. Estévez-González MD, Saavedra-Santana P, López-Ríos L, Chirino R, Cebrero-García E, Peña-Quintana L, et al. HDL cholesterol levels in children with mild hypercholesterolemia: effect of consuming skim milk enriched with olive oil and modulation by the TAQ 1B polymorphism in the CETP gene. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2010;56(4):288-93.
 88. Wallace AJ, Mann JI, Sutherland WH, Williams S, Chisholm A, Skeaff CM, et al. Variants in the cholesterol ester transfer protein and lipoprotein lipase genes are predictors of plasma cholesterol response to dietary change. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):327-36.
 89. Plat J, Mensink RP. Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(4):242-50.

90. Du J, Fang DZ, Lin J, Xiao LY, Zhou XD, Shigdar S, et al. TaqIB polymorphism in the CETP gene modulates the impact of HC/LF diet on the HDL profile in healthy Chinese young adults. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2010;21(11):1114-9.
91. Frances E, Carrasco P, Sorli J, Ortega C, Portoles O, Rubio M, et al. Mo-P1: 9 Impact of APOE, APOA5 and CETP polymorphism on plasma lipid concentrations and response to a mediterranean diet in the predimed study. *Atherosclerosis Supplements*. 2006;7(3):47.
92. Aitken WA, Chisholm AW, Duncan AW, Harper MJ, Humphries SE, Mann JI, et al. Variation in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene does not influence individual plasma cholesterol response to changes in the nature of dietary fat. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(5):353-63.
93. Wallace AJ, Humphries SE, Fisher RM, Mann JI, Chisholm A, Sutherland WH. Genetic factors associated with response of LDL subfractions to change in the nature of dietary fat. *Atherosclerosis*. 2000;149(2):387-94.
94. Lottenberg AM, Nunes VS, Nakandakare ER, Neves M, Bernik M, Lagrost L, et al. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters. *J Nutr*. 2003;133(6):1800-5.
95. Li TY, Zhang C, Asselbergs FW, Qi L, Rimm E, Hunter DJ, et al. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1524-9.
96. Nettleton JA, Steffen LM, Ballantyne CM, Boerwinkle E, Folsom AR. Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and White adults. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e131-40.
97. Corella D, Carrasco P, Fito M, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Aros F, et al. Gene-environment interactions of CETP gene variation in a high cardiovascular risk Mediterranean population. *J Lipid Res*. 2010;51(9):2798-807.
98. Gomez P, Perez-Martinez P, Marin C, Camargo A, Yubero-Serrano EM, Garcia-Rios A, et al. APOA1 and APOA4 gene polymorphisms influence the effects of dietary fat on LDL particle size and oxidation in healthy young adults. *J Nutr*. 2010;140(4):773-8.
99. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Aller R. Role of rs670 variant of APOA1 gene on lipid profile, insulin resistance and adipokine levels in obese subjects after weight loss with a dietary intervention. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:139-45.
100. Mata P, Lopez-Miranda J, Pocovi M, Alonso R, Lahoz C, Marin C, et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter mutation influences plasma low density lipoprotein cholesterol response to dietary fat saturation. *Atherosclerosis*. 1998;137(2):367-76.
101. Meng QH, Pajukanta P, Valsta L, Aro A, Pietinen P, Tikkanen MJ. Influence of apolipoprotein A-1 promoter polymorphism on lipid levels and responses to dietary change in Finnish adults. *J Intern Med*. 1997;241(5):373-8.
102. Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie S, Kelleher A, Coltell O, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(1):38-46.
103. Olano-Martin E, Anil E, Caslake MJ, Packard CJ, Bedford D, Stewart G, et al. Contribution of apolipoprotein E genotype and docosahexaenoic acid to the LDL-cholesterol response to fish oil. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):104-10.
104. Dang TM, Conway V, Plourde M. Disrupted fatty acid distribution in HDL and LDL according to apolipoprotein E allele. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2015;31(6):807-12.
105. Chouinard-Watkins R, Conway V, Minihane AM, Jackson KG, Lovegrove JA, Plourde M. Interaction between BMI and APOE genotype is associated with changes in the plasma long-chain-PUFA response to a fish-oil supplement in healthy participants. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):505-13.
106. Carvalho-Wells AL, Jackson KG, Lockyer S, Lovegrove JA, Minihane AM. APOE genotype influences triglyceride and C-reactive protein responses to altered dietary fat intake in UK adults. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1447-53.
107. Shatwan IM, Winther KH, Ellahi B, Elwood P, Ben-Shlomo Y, Givens I, et al. Association of apolipoprotein E gene polymorphisms with blood lipids and their interaction with dietary factors. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):98.
108. Campos H, D'Agostino M, Ordovas JM. Gene-diet interactions and plasma lipoproteins: role of apolipoprotein E and habitual saturated fat intake. *Genetic epidemiology*. 2001;20(1):117-28.
109. Petkeviciene J, Smalinskiene A, Luksiene DI, Jureniene K, Ramzauskiene V, Klumbiene J, et al. Associations between apolipoprotein E genotype, diet, body mass index, and serum lipids in Lithuanian adult population. *PLoS one*. 2012;7(7):e41525.

110. Chow S-C, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. Sample size calculations in clinical research: Chapman and Hall/CRC; 2017.
111. Ghafarpour M, Houshiar-Rad A, Kianfar H, Ghaffarpour M. The manual for household measures, cooking yields factors and edible portion of food. 1999.
112. 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. *Medicine & science in sports & exercise.* 2000;32(9):S498-S516.
113. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *The American journal of clinical nutrition.* 2003;77(2):379-84.
114. Pisprasert V, Ingram KH, Lopez-Davila MF, Munoz AJ, Garvey WT. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. *Diabetes Care.* 2013;36(4):845-53.
115. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95.
116. Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes Rev.* 2011;12(11):952-67.
117. Kawasaki I, Tahara H, Emoto M, Shoji T, Nishizawa Y. Relationship between TaqIB cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism and macrovascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(3):871-4.
118. Dachet C, Poirier O, Cambien F, Chapman J, Rouis M. New functional promoter polymorphism, CETP/-629, in cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene related to CETP mass and high density lipoprotein cholesterol levels: role of Sp1/Sp3 in transcriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):507-15.
119. Boekholdt SM, Thompson JF. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res.* 2003;44(6):1080-93.
120. Groener JE, van Ramshorst EM, Katan MB, Mensink RP, van Tol A. Diet-induced alteration in the activity of plasma lipid transfer protein in normolipidemic human subjects. *Atherosclerosis.* 1991;87(2-3):221-6.
121. Jansen S, Lopez-Miranda J, Castro P, Lopez-Segura F, Marin C, Ordovas JM, et al. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesteryl ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):36-41.
122. Schwab US, Maliranta HM, Sarkkinen ES, Savolainen MJ, Kesaniemi YA, Uusitupa MI. Different effects of palmitic and stearic acid-enriched diets on serum lipids and lipoproteins and plasma cholesteryl ester transfer protein activity in healthy young women. *Metabolism.* 1996;45(2):143-9.
123. Smaoui M, Hammami S, Attia N, Chaaba R, Abid N, Kilani N, et al. Modulation of plasma cholesteryl ester transfer protein activity by unsaturated fatty acids in Tunisian type 2 diabetic women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(1):44-53.
124. Chang CK, Snook JT. The cholesterolaemic effects of dietary fats in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *Br J Nutr.* 2001;85(6):643-8.
125. Wang Y, Snel M, Jonker JT, Hammer S, Lamb HJ, de Roos A, et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases plasma CETP and increases apolipoprotein AI levels without improving the cholesterol efflux properties of HDL. *Diabetes Care.* 2011;34(12):2576-80.
126. Lopez-Rios L, Perez-Jimenez P, Martinez-Quintana E, Rodriguez Gonzalez G, Diaz-Chico BN, Novoa FJ, et al. Association of Taq 1B CETP polymorphism with insulin and HOMA levels in the population of the Canary Islands. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):18-24.
127. Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Mottaghi A, Azizi F. The Effect of Interactions of Single Nucleotide Polymorphisms of APOA1/APOC3 with Food Group Intakes on the Risk of Metabolic Syndrome. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2017;9(2):94-103.
128. 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(2):408-14.
129. Moleres A, Milagro FI, Marcos A, Gonzalez Zorzano E, Campoy C, Garagorri JM, et al. Common variants in genes related to lipid and energy metabolism are associated with weight loss after an intervention in overweight/obese adolescents. *Nutr Hosp.* 2014;30(1):75-83.
130. de Luis D, Izaola O, Primo D, Aller R. Role of rs670 variant of APOA1 gene on metabolic response after a high fat vs. a low fat hypocaloric diets in obese human subjects. *J Diabetes Complications.* 2019;33(3):249-54.

131. Izaola O, Primo D, Gomez Hoyos E, Lopez Gomez JJ, Ortola A, de Luis D. Association of rs670 variant of APOA1 gene with lipid profile and insulin resistance after 9 months of a high protein/low carbohydrate vs a standard hypocaloric diet. *Clin Nutr.* 2020;39(4):988-93.
132. Pagani F, Sidoli A, Giudici GA, Barengi L, Vergani C, Baralle FE. Human apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism: association with hyperalphalipoproteinemia. *J Lipid Res.* 1990;31(8):1371-7.
133. Xu CF, Boerwinkle E, Tikkanen MJ, Huttunen JK, Humphries SE, Talmud PJ. Genetic variation at the apolipoprotein gene loci contribute to response of plasma lipids to dietary change. *Genetic epidemiology.* 1990;7(4):261-75.
134. Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):443S-6S.
135. Paromov VM, Morton RE. Lipid transfer inhibitor protein defines the participation of high density lipoprotein subfractions in lipid transfer reactions mediated by cholesterol ester transfer protein (CETP). *J Biol Chem.* 2003;278(42):40859-66.

پیوست ها

پیوست شماره ۱- فرم رضایت نامه

اینجانب دکتر امین صالحی ابرقوئی، متخصص تغذیه و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، قصد انجام مطالعه ای با عنوان "بررسی اثر روغن کنجد در مقایسه با روغن کانولا و کنجد-کانولا بر روی پروفایل لیپیدی و شاخص های قندی در بیماران دیابتی نوع دو" را دارم.

در ابتدا از شما برای حضور در این مطالعه سپاسگزاریم و در ادامه توضیحات شفاهی ارائه شده خدمت شما نیز، به شکل کتبی آورده شده است.

همانطور که مستحضر هستید، روغن یکی از موادی است که روزانه توسط همگان استفاده میشود، که خود تاثیرات متفاوتی بر سلامت انسانها میگذارد. هدف در این مطالعه بررسی اثر و مقایسه اثرات سه نوع روغن خوب و تایید شده کنجد، کانولا و کنجد-کانولا بر روی چربی و قند خون افراد به ویژه افراد دیابتی است.

نحوه انتخاب شما در این مطالعه بر اساس سن، سابقه ابتلا به دیابت، عدم ابتلا به بیماری های کبدی، کلیوی و قلبی-عروقی، استفاده از داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون و همچنین عدم دریافت رژیم ویژه بیماری خاص می باشد. همچنین ممکن است شما به عنوان همسر فرد شرکت کننده وارد مطالعه حاضر شده باشید.

بعد از اخذ رضایت شما از حضور در این مطالعه و پس از دریافت یک ماه روغن آفتابگردان، شما به صورت تصادفی در یکی از سه دوره مصرف روغن کنجد، کانولا و یا کنجد-کانولا قرار خواهید گرفت. در طول مدت یک ساله تحقیق، شما از هر سه نوع روغن کانولا، کنجد و کنجد-کانولا به مدت ده هفته (۲/۵ ماه) استفاده خواهید کرد و تمامی روغن ها به شکل کاملا رایگان هر پنج هفته در اختیار شما قرار خواهد گرفت و همچنین در تاریخ های مشخص که به شما در هر جلسه ویزیت و همینطور به شکل تلفنی اعلام خواهد شد تا به مرکز مراجعه فرمایید، اطلاعاتی مانند فشارخون، وزن، چربی بدن و داروهای مصرفی جمع آوری خواهد شد و همچنین هر دو ماه و نیم یک بار، با دادن برگه "ارجاع به آزمایشگاه" از طرف ما، از شما ۲۵ سی سی نمونه خونی گرفته میشود، این نمونه خون برای انجام آزمایشات چربی و قند خون میباشد و بخشی از آن برای انجام آزمایشات دیگر در آزمایشگاه ذخیره خواهد شد. این آزمایشات کاملا رایگان میباشد و نتیجه آنها بعد از اتمام طرح، به شما نیز داده خواهد شد، پس در این مطالعه روغن رایگان شما برای یک سال تامین خواهد شد و هر پنج هفته چکاپ فشارخون، وزن و چربی بدن توسط کارشناس تغذیه صورت خواهد گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان خواهد داد که کدام یک از روغنهای استفاده شده می تواند بر روی چربی و قند خون افراد اثر بهتری داشته باشد و به عنوان یک روغن مناسب و مفید در منزل مورد استفاده قرار گیرد که در نهایت این نتایج به بیماران نیز اعلام خواهد شد.

در این مطالعه برای هر پنج هفته که با مراجعه شما به مرکز دیابت، ۲/۵ لیتر روغن در اختیار شما قرار میگیرد، از شما خواسته میشود که تنها روغن مصرفی شما در طول طرح، فقط روغن داده شده از طرف محققین باشد و اینکه اطلاعات موجود در دو فرم "یادداشت خوراک" و "یادداشت فعالیت بدنی" را، همانطور که توضیح داده شد، برای سه روز در طول هر پنج هفته تکمیل، و به محققین ارائه دهید، یادآوری و کمک در تکمیل این فرم ها توسط کارشناس تغذیه صورت خواهد گرفت.

حضور شما در این مطالعه کاملا اختیاری است و در صورت عدم تمایل در ادامه طرح بدون تأثیری بر روند خدمت رسانی، قادر به ترک آن خواهید بود و همچنین تمام اطلاعات گرفته شده از شما، به صورت محرمانه نزد محقق باقی خواهد ماند. در روند این مطالعه کارشناس تغذیه همیشه در کنار شما خواهد بود، و در صورت بروز هر گونه مشکل در روند تکمیل فرم ها و یا هر گونه سوال دیگر به صورت مستقیم میتوانید با ایشان تماس حاصل فرمایید.

کارشناس مسئول: مژگان امیری، کارشناس تغذیه. شماره تماس ۰۹۱۳۹۴۳۳۰۸۳

از همراهی شما کمال تشکر را داریم.

متن گواهی:

من تمام اطلاعات فوق را مطالعه نمودم (یا برایم خوانده شد) به من فرصت کافی داده شد تا سؤالاتم را بپرسم و در هر موردی که سؤال پرسیدم به من توضیح کامل داده شد. من در کمال آگاهی و اختیار موافقت خود را با شرکت در این تحقیق اعلام می کنم و به این موضوع آگاهی دارم که هر موقع که خواستم می توانم از شرکت در مطالعه انصراف دهم بدون آنکه بر کیفیت مراقبت های درمانی من اثری بگذارد.

نام و نام خانوادگی:

تاریخ: امضاء

نام و نام خانوادگی کارشناس مسئول:

تاریخ: امضاء

نام و نام خانوادگی مجری:

تاریخ: امضاء

پیوست شماره ۲- یادداشت خوراک سه روزه

مقدار غذای مصرفی	نوع غذای مصرف	وعده غذایی
		صبحانه
		میان وعده صبح
		ناهار
		میان وعده عصر
		شام

پیوست شماره ۳- فرم ثبت خوراک

اجزاء به گرم	لیست غذاها	وعده غذایی
		صبحانه
		ناهار
		شام

