Volume 4, Issue 1, Spring 2018

Review article

Role of Nutrigenetics in Controlling Inflammation and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Narrative Review

Atena Ramezani[1*]
Atefeh Ramezani[2]

1- Assistant Professor, Diabetes Research Center, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2- Assistant Professor, Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

***Corresponding author:** Atena Ramezani, Diabetes Research Center, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Email: ramezaniatena@yahoo.com

Received: 04 April 2018
Accepted: 20 June 2018

ABSTRACT

Introduction and purpose: There are several important factors for prevention of cardiovascular diseases (CVD). Out of all, diet modification has a great amount of efficacy. However, the genetic differences in individuals make diet effects dissimilar in various people. In fact, the difference in metabolic responses of individuals to foods due to different genotypes is known as noregenetics. Nutrigenomics represents a suitable approach to CVD prevention and treatment through optimization of individuals' dietary intakes based on genotype.

Methods: This review study was conducted to investigate the most important polymorphisms associated with CVD risk factors. To this end, the English articles related to polymorphism and expression of the genes involved in CVDs and inflammation having been published since 2000 were searched in Pubmed, Science direct, Google scholar.The search process was accomplished using the following keywords: "Nutrigenetics", "Gene", "Polymorphism", "Diet therapy", and "Cardiovascular disease".

Results: Understanding the interaction of genes and nutrients requires tools for the study of Nitrigenomics, Noregenetics, and phenotypic characteristics. The human genome project revealed small changes in single polymorphism Nucleotide is called Single-nucleotide Polymorphism (SNPS) and it's happening in the genes. These changes in the genotype cause a change in function due to the activation of the gene.In a review of studies, it was found that SNPS not only clearly affects the level of cytokine production in humans; But also plays a very close role in mortality in a wide range of diseases. In the present study, the most important polymorphisms associated with risk factors for cardiovascular disease are discussed.

Conclusion: Therefore, from the perspective of health, knowledge in the field of prevention and treatment of diseases, heart arteries, and general dietary recommendations can be applied to each particular genotype group.

Keywords: Cardiovascular disease, Gene expression, Inflammation, Nutrigenetics

▶ **Citation:** Ramezani A, Ramezani A. Role of Nutrigenetics in Controlling Inflammation and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Narrative Review. Journal of Health Research in Community. Spring 2018;4(1): 49-64.

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]
[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

مقاله مروری

نقش نوتریژنتیک در کنترل التهاب و فاکتورهای خطر بیماری‌های قلب و عروق: یک مرور ساده

آتنا رمضانی[1*]
عاطفه رمضانی[2]

۱. استادیار، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، گروه پروتزهای دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

* نویسنده مسئول: آتنا رمضانی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

Email: ramezaniatena@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۳۰

چکیده

مقدمه و هدف: چندین عامل در کنترل خطر بیماری‌های عروق قلب (CVD: Cardiovascular Diseases) مؤثر هستند که در میان آن‌ها دستکاری رژیم غذایی بیشترین کارایی را دارد؛ اما تفاوت‌های ژنتیکی موجب می‌شود که رژیم‌های غذایی تأثیرات یکسانی در افراد نداشته باشند. در حقیقت، تفاوت پاسخ متابولیکی افراد به مواد غذایی به دلیل ژنوتیپ‌های متفاوت به‌عنوان نوتریژنتیک شناخته می‌شود. نوتریژنتیک در مورد پیشگیری و درمان بیماری‌های عروق قلب با اختصاصی‌سازی دریافت‌های غذایی براساس ژنوتیپ افراد رویکرد مناسبی را ارائه داده است.

روش کار: از این رو با جستجو در سایت Pubmed، Science Direct و Google Scholar با استفاده از لغات کلیدی Nutrigenetics، Diet Therapy، Cardiovascular Disease، Gene و Polymorphism مقالات انگلیسی مرتبط با پلی‌مورفیسم و بیان ژن‌های درگیر در بیماری‌های قلب و عروق و التهاب از سال ۲۰۰۰ به بعد مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: شناخت اثر متقابل ژن- ماده مغذی نیازمند ابزارهایی برای مطالعه نوتریژنومیکس، نوتریژنتیک و ویژگی‌های فنوتیپی می‌باشد. پروژه ژنوم انسان نشان داد که تغییرات کوچک در باز پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، پلی‌مورفیسم (SNPS: Single-nucleotide Polymorphism) نامیده می‌شود و در ژن‌ها اتفاق می‌افتد. این تغییرات در ژنوتیپ باعث تغییر عملکرد بر اثر فعال‌سازی ژن می‌شود. با افزایش مطالعات مشخص گردید که SNPS نه‌تنها به وضوح بر سطح تولید سایتوکین در فرد تأثیر می‌گذارد؛ بلکه به‌طور خیلی نزدیک در مرگ و میر در طیف وسیعی از بیماری‌ها نقش دارد. در پژوهش حاضر مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با فاکتورهای خطر بیماری عروق قلب مورد بحث قرار گرفته‌اند.

نتیجه‌گیری: بنابراین از دیدگاه سلامتی، دانش در این زمینه در جهت پیشگیری و درمان بیماری‌های عروق قلب و توصیه‌های رژیمی عمومی برای هر گروه با ژنوتیپ خاص کاربرد دارد.

کلمات کلیدی: التهاب، بیان ژن، بیماری قلب و عروق، نوتریژنتیک

◀ **استناد:** رمضانی، آتنا؛ رمضانی، عاطفه. نقش نوتریژنتیک در کنترل التهاب و فاکتورهای خطر بیماری‌های قلب و عروق: یک مرور ساده. مجله تحقیقات سلامت در جامعه، بهار ۱۳۹۷؛۴(۱): ۶۴-۴۹.

مقدمه

مطالعه تأثیر عوامل ژنومی بر پاسخ‌گویی به جذب مواد مغذی به‌عنوان یک رشته تحقیقاتی تازه پیشرفت کرده است. علاقه‌مندی

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

به دانستن اثر متقابل بین تغذیه، التهاب و پیری و تأثیر احتمالی این عوامل و تعامل بین آن‌ها بر طول عمر و رشد بیماری هر روز بیشتر می‌شود.

التهاب تأثیر منفی بر سلامتی و بسیاری از بیماری‌ها مانند عفونت، آترواسکلروز و دیابت ملیتوس نوع دو دارد [۱].

اثرات متابولیکی التهاب که شامل غیرحساس‌شدن به انسولین هایپرلیپیدمی، ازبین‌رفتن پروتئین عضله، هپاتیت حاد، سنتز پروتئین و استرس اکسیداتیو می‌باشند، توسط سایتوکین‌های پیش‌التهابی تنظیم شده‌اند. التهاب تغییرات زیادی را در توده بافت چربی و لیپیدها به وجود می‌آورد و دست‌کاری رژیم غذایی ممکن است تأثیرات مرتبطی بر این محصولات تشکیل‌شده از این فعل و انفعالات داشته باشد [۱،۲].

شواهد زیادی نشان می‌دهند که میزان سایتوکین‌ها و باقی مولکول‌های تولیدشده در هر فرد در ارتباط نزدیکی با پروسه التهابی است که تحت تأثیر پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی می‌باشد. ترکیبی از SNPS در یک فرد ممکن است سطح نسبی استرس التهابی در پاسخ به محرک‌های التهابی و بیماری را کنترل کند؛ در نتیجه این ویژگی‌های ژنومی ممکن است طول عمر و مرگ و میر در بیماری‌هایی با پایه عفونی و یا التهابی و نیز دوره بیماری التهابی مزمن را تحت تأثیر قرار دهند [۲].

مواد غذایی خاص از قبیل اسیدهای چرب غیراشباع و آنتی‌اکسیدان‌ها قدرت پاسخ التهابی را کاهش می‌دهند. مطالعات اخیر حاکی از آن هستند که میزان اثرات ضدالتهابی این مواد غذایی توسط SNPS تنظیم شده است. درک بهتر از این جنبه فعل و انفعالات مواد مغذی، ژنی و عوامل ژنومی که تأثیر بر شدت التهاب در بیماری‌ها دارند، به هدف درمان به وسیله تغذیه کمک می‌کند [۱].

یکی از اولین نشانه‌های واسطه‌های التهابی تحت ژنومی در مطالعات آزمایشگاهی، تولید TNF-a به وسیله سلول‌های تک‌هسته‌ای خون در افراد بیمار و سالم است. در ارتباط با سلول‌هایی که به وسیله عوامل التهابی تحریک شده بودند و ثبات قابل توجهی در تولید TNF-a در جنس نر و ماده پس از یائسگی داشتند، این ثبات فردی نشان داد که عوامل ژنتیکی دارای اعمال نفوذ قوی می‌باشند [۳]. پلی‌مورفیسم در ژن‌هایی رخ می‌دهد که در تمام سطوح تولید التهاب کنترل دارند و بر گیرنده‌هایی که به اندوتوکسین باکتریایی متصل می‌شوند، اثر می‌گذارند و تولید سیتوکین پیش و ضدالتهابی، فعال‌سازی فاکتور رونویسی و تولید ایکوزانوئید را بر عهده دارند [۶-۳].

بیماری عروق کرونر (CAD: Coronary Artery Disease) نتیجه تجمع پلاک‌های آتروماتوز درون دیواره‌های عروق کرونری می‌باشد که تغذیه‌کننده میوکارد (Myocard) با اکسیژن و مواد مغذی است [۸،۷]. CAD عامل بسیاری از مرگ و میرها در جهان می‌باشد؛ این درحالی است که نشانه‌های این بیماری تنها در زمان پیشرفت بیماری بروز می‌کند و در بسیاری از افراد مبتلا به این بیماری سال‌ها طول می‌کشد تا در نهایت در زمان پیشروی آن به‌صورت برخی از نشانه‌ها بروز کند؛ از جمله حمله قلبی که یکی از علل عمده مرگ و میرهای آنی بوده و یکی از دلایل عمده مشترک مرگ و میر بین زنان و مردان بالای ۲۰ سال محسوب می‌شود [۷،۹].

براساس روند موجود در آمریکا، نیمی از مردان سالم ۴۰ ساله مستعد ابتلا به این بیماری در آینده‌ای نزدیک هستند و در مورد زنان باید گفت که از هر سه زن یک نفر مستعد مبتلاشدن می‌باشد. هزینه سالانه مقابله با این بیماری براساس برآوردهای انجام‌شده در سال ۲۰۰۹ حدود ۱۶۵ میلیارد دلار برآورد شده است [۱۰]. در ایران نیز براساس مطالعات انجام‌شده در سال ۹۷ – ۱۳۹۶ در ارتباط با کارکنان صنعت نفت، تنها در این گروه از جامعه هزینه سالانه درمان CAD حدود ۱۷۰ میلیارد ریال بوده است که این امر نشان‌دهنده اهمیت این بیماری در سطح جامعه و نیز اهمیت بررسی دقیق علل بروز و راه‌کارهای مناسب جهت پیشگیری و درمان آن است [۱۱]. اگرچه مطالعات موجود در

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

زمینه علل مولکولی و ژنتیکی این بیماری محدود می‌باشد؛ اما به‌طور کلی مطالعات گسترده‌ای در این حوزه انجام شده است؛ از جمله بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم و جهش برخی از ژن‌ها با CAD و یا بررسی مهم‌ترین مکانیسم‌های مولکولی مورد توجه در این بیماری که شامل بررسی فاکتورهای التهابی مؤثر در آن است. امروزه سیتوکین‌ها به‌عنوان مارکرهای مناسبی برای تشخیص و بررسی پیشروی و شدت بیماری عروق کرونری قلب مطرح می‌باشند [۱۰].

برخی از فاکتورهای خطر بیماری‌های عروق قلب غیرقابل‌تغییر هستند و برخی دیگر مانند رژیم غذایی قابل‌تغییر می‌باشند؛ به‌طوری که با انجام مداخلات تغذیه‌ای می‌توان عوامل خطر مستقیم بیماری‌های قلب و عروق مانند سطوح لیپیدهای خون، چاقی و دیابت را تحت تأثیر قرار داد؛ اما مشاهده شده است که تمام افراد به یک شکل به مداخلات تغذیه‌ای پاسخ نمی‌دهند؛ از این رو بحث نوتریژنتیک و اثر پلی‌مورفیسم‌های متفاوت در پاسخ به مداخلات تغذیه‌ای مطرح گردید [۱۶-۱۲]. در ارتباط با مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌هایی که می‌توانند اثر مداخلات تغذیه‌ای مرتبط با کنترل ریسک‌فاکتورهای بیماری‌های قلبی و عروقی را تحت تأثیر قرار دهند می‌توان به پلی‌مورفیسم‌های مؤثر بر سطوح کلسترول تام و لیپوپروتئین‌های کم‌چگال (LDL-C: Low-density Lipoprotein cholesterol)، پلی‌مورفیسم‌های مؤثر بر سطح تری‌گلیسرید (TG: Triglycerides)، پلی‌مورفیسم‌های مؤثر بر متابولیسم اسیدهای چرب چند غیراشباع مصرفی (PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids) و پلی‌مورفیسم مؤثر بر سطح هموسیستئین اشاره نمود [۲۰-۱۷]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تعدادی از انواع گونه‌ها که در پروموتور ژن برای ۵- لیپوکسی ژناز (آنزیم کلیدی در تشکیل LT (Leukotriene)) هستند شدت عملکرد پروسه آتروسکلروزیس را تغییر می‌دهند [۲۱]. مردان و زنان میانسالی که حامل تنوع ژنی هستند، مستعد خطر بیشتری نسبت به آتروسکلروزیس و سطح بالاتری از التهاب مزمن (ارزیابی‌شده توسط غلظت CRP (C-reactive Protein) پلاسما) در مقایسه با افرادی که حامل نوع وحشی ژن هستند می‌باشند [۲۱].

روش کار

مطالعات انجام‌شده در مورد واکنش‌های ژنتیکی سبب شناسایی پلی‌مورفیسم ژنتیکی مربوط به چاقی، التهاب، ناهنجاری لیپیدی و استرس اکسیداتیو گردیده است. از آنجایی که رژیم غذایی کنترل‌نشده ممکن است موجب تغییر تعادل بین شرایط سلامتی و بیماری گردد و با افزایش خطر اختلالات ایمنی و متابولیکی ناشی از پلی‌مورفیسم‌ها مرتبط باشد، با جستجو در سایت Pubmed، Science Direct و Google Scholar با استفاده از لغات کلیدی Nutrigenetics، Diet Therapy، Cardiovascular Disease، Gene و Polymorphism مقالات انگلیسی مرتبط با پلی‌مورفیسم و بیان ژن‌های درگیر در بیماری قلب و عروق از سال ۲۰۰۰ به بعد مورد بررسی قرار گرفت [۲۲]. باید خاطرنشان ساخت که بررسی واکنش‌ها بین مواد غذایی، ترکیبات بیواکتیو غذایی و ژنوتیپ‌ها ممکن است راه را برای استراتژی پیش‌گیری‌کننده بیشتری هموار سازد و منجر به موفقیت‌های بیشتر در زمینه پیشگیری و درمان گردد.

یافته‌ها

تفاوت‌های مرتبط با جنس درهم‌کنش ژنوتیپ با پروسه التهابی

در مجموع، مردها نسبت به زنان حساسیت بیشتری نسبت به اثرات ژنومیکی بر قدرت پروسه التهابی دارند [۲۴،۲۳]. از مطالعات انجام‌شده در مورد ژنوتیپ LT و مرگ و میر ناشی از عفونت دریافت می‌شود که میزان مرگ و میر در مردان با ژنوتیپ TNFB22 (LTA+252 AA) در مقایسه با مردانی که دارای ژنوتیپ TNFBII (LTA+252 GG) هستند، ۷۲ درصد

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

بیشتر بوده است. این نرخ مرگ و میر در بیماران زن برای این دو ژنوتیپ به‌ترتیب ۵۳ و ۳۳ درصد می‌باشد [۲۵]. در مطالعه‌ای در ارتباط با بیمارانی که تحت عمل جراحی سرطان دستگاه گوارش قرار گرفته بودند، مشاهده گردید که CRP پس از عمل جراحی و غلظت IL-6 در مردان بسیار بالاتر از زنان بوده است و در تحلیل‌های چندمتغیره، مردانی که آلل TNF2 را در اختیار داشتند نسبت به مردانی که این آلل را نداشتند، پاسخ بیشتری می‌دادند. شایان ذکر است که در پژوهش مذکور نفوذ ژنومیکی در زنان گزارش نگردید [۲۶،۲۷]. از سوی دیگر در یک مطالعه در مورد بیماران بیمارستان مراقبت از سالمندان مشاهده شد که شانس زنده‌ماندن در مردان دارای ژنوتیپ TNFBII، B12 و یا IL1-511CC سه سال کاهش داشته است. علاوه‌براین، داشتن آلل IL1-511 T در مردان با ۴۸ درصد شانس زنده‌بودن بیشتر در بیمارستان همراه است [۳۲،۳۳]. در ارتباط با زنان نیز باید گفت که ژنوتیپ‌های پیش‌التهابی (IL 6-174G6 و آلل TNF-308 A) با زندگی بیشتر در زنان همراه می‌باشند؛ در نتیجه ژنوتیپ‌هایی که در پروسه افزایش سیتوکین همراه هستند، بر مردان تأثیر منفی می‌گذارند؛ اما شانس زندگی بیشتر را به زنان می‌دهند. این مکانیسم که متضمن تفاوت‌های جنسیتی در تأثیر ژنومی بر التهاب است، هنوز درحال بررسی می‌باشد [۲۸].

پلی‌مورفیسم‌های مؤثر بر سطوح پروفایل لیپیدی و آپولیپوپروتئین‌ها

هدف اولیه درمان، کاهش سطوح لیپیدی به‌ویژه LDL-C است. هتروژنیسیتی قابل ملاحظه‌ای در غلظت لیپوپروتئین‌های کم‌چگال و سایز آن در میان افراد وجود دارد که ناشی از اثر متقابل ژن و تغذیه می‌باشد [۲۹].

نقش آپولیپوپروتئین E در متابولیسم لیپید و انتقال کلسترول به خوبی مشخص شده است. سه ایزوفرم در جایگاه ژنی ApoE (apoE2، apoE3 و apoE4) با ۶۰-۵۵ درصد از هموزیگوس جمعیت برای آلل E3 وجود دارند [۳۰]. در مقایسه افرادی که دارای ژنوتیپ E3/E3 هستند باید گفت که در افراد با ژنوتیپ E2، خطر بیماری قلبی- عروقی ۲۰ درصد کمتر بوده و در افراد با ژنوتیپ E4 این خطر بیشتر می‌باشد (ژنوتیپ E4 با افزایش خطر آلزایمر و بیماری‌های عروق مغزی نیز مرتبط است). همچنین افراد با ژنوتیپ E2/E2، ۳۱ درصد غلظت میانگین LDL-C کمتری نسبت به افراد با ژنوتیپ E4/E4 دارند. گزارش شده است که ژنوتیپ E4 با افزایش کارایی جذب کلسترول و تنظیم کاهشی رسپتور LDL مرتبط می‌باشد [۳۱،۳۲].

گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پروکسیزوم‌ها یک فاکتور نسخه‌برداری وابسته به لیگاند هستند که در هموستاز لیپیدها نقش دارند. فعالیت این گیرنده‌ها منجر به کلیرنس لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید، بهبود غلظت لیپوپروتئین‌های پرچگال و کاهش اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های کم‌چگال با تحت تأثیر قراردادن لیپوپروتئین لیپاز، آپولیپوپروتئین CIII و القای آنزیم‌های مربوط به اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. لازم به ذکر است که اشکال ژنتیکی خاص PPAR-α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) غلظت نهایی لیپید را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بررسی Leu162Val ژن PPAR-α در ارتباط با کلسترول تام ناشتا، LDL-C و آپولیپوپروتئین B نشان داد که شکل کمتر شایع الل V162 با افزایش غلظت کلسترول تام، LDL-C، apoB و apocIII نسبت به الل L162 در مردان همراه می‌باشد؛ این روند در زنان با شدت کمتری وجود داشت [۳۳].

HDL-C (High Density Lipoprotein Cholesterol) فاکتور حفاظتی علیه بیماری‌های قلب و عروق می‌باشد که عملکرد اصلی آن انتقال کلسترول از بافت‌های محیطی به کبد است. آپولیپوپروتئین A1 عنصر اصلی و عملکردی ساختار HDL-C می‌باشد که بر مبنای مطالعات، پلی‌مورفیسم خاصی از ژن آن شناخته شده است که موجب تفاوت در پاسخ به مصرف اسیدهای چرب چند غیراشباع (PUFA) می‌گردد. این

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتر ژن به‌صورت 75G/A- می‌باشد. در این پژوهش افرادی که دارای الل A بودند، افزایش غلظت HDL-c را با افزایش مصرف اسیدهای چند غیراشباع نشان دادند؛ اما افرادی که برای الل شایع‌تر G هموزیگوت بودند، کاهش HDL-C را با افزایش مصرف روغن‌های غیراشباع نشان دادند. در این ارتباط، اثر جنسیت نیز مشخص شده است؛ به‌طوری که در مطالعه Framingham در مورد زنان دارای الل A، با مصرف روغن‌های غیراشباع، افزایش HDL-C گزارش گردید؛ درحالی که در زنان G/G اثر مخالف مشاهده شد. به‌طور کلی مردان تغییری در HDL-C را با مصرف روغن‌های غیراشباع نشان ندادند [۳۴]. یافته‌ها حاکی از آن هستند که غلظت TG در دو حالت ناشتا و پس از وعده غذایی به‌طور مستقل با افزایش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی همراه می‌باشد. تفاوت مقادیر TG در افراد به عوامل محیطی، ژنتیک و اثر متقابل این دو مربوط است [۳۵]. از سوی دیگر در یک رژیم غذایی غنی از چربی، هیپرتری گلیسیریدمی پس از وعده ایجاد می‌شود که در آتروژنز نقش دارد. همان‌طور که در مورد پلی‌مورفیسم‌های مؤثر بر HDL-C گفته شد، C/T SNP ۵۱۵ در پروموتر ژن لیپاز کبدی، متابولیسم لیپیدی را تغییر می‌دهد. افراد با الل T سطح پایین‌تر apoB و TG را نشان می‌دهند [۳۶]. دو آپولیپوپروتئین A1 و A4 در متابولیسم لیپیدها نقش دارند. ثابت شده است که پلی‌مورفیسم ApoA1-75G/A پاسخ به رژیم غنی از اسیدهای چرب تک غیراشباع MUFA (Mono Unsaturated Fatty Acids) را از نظر میزان LDL-C تحت تأثیر قرار می‌دهد. پس از مصرف رژیم غنی از روغن تک غیراشباع، ناقلان الل A افزایش قابل توجهی در غلظت LDL-C را نشان دادند که این امر در افراد G/G مشاهده نشد. گونه‌های ژنی APOA4 نیز پاسخ‌های متفاوتی را در سطح LDL-C نشان دادند؛ به‌طوری که ناقلان الل 374Ser کاهش بیشتری را نسبت به افراد هموزیگوت 347Thr در سطح LDL-C با جایگزینی رژیم دارای چربی اشباع زیاد به چربی تک غیراشباع زیاد نشان دادند [۳۴].

پلی‌مورفیسم‌های مؤثر بر متابولیسم روغن‌های چند غیراشباع مصرفی

ژن غیراشباع‌کننده اسیدهای چرب (Fatty Acid Desaturase :FDAS) لینولئیک اسید 18:2 w-6 و آلفا لینولنیک اسید18:3 w-3 که در روغن‌های گیاهی ذرت و آفتابگردان، روغن ماهی، گردو و غیره یافت می‌شوند به‌عنوان اسیدهای چرب ضروری نام گرفته‌اند؛ زیرا بدن قادر به سنتز آن‌ها نمی‌باشد. این دو اسید چرب پیش‌ساز سنتز EPA (Eicosapentaenoic Acid)، DHA (Docosahexaenoic Acid)، AA (Arashidonic Acid) و به‌طور کلی اسیدهای چرب غیراشباع بلند زنجیره (LC-PUFA: Long Chain Polyunsaturated) می‌باشند که در این مسیر از آنزیم‌های الانگاز و دساچوراز استفاده می‌شود. آنزیم‌های کلیدی در این مسیر، دلتا دساچوراز شماره ۵ و ۶ می‌باشند که به‌ترتیب به وسیله FADS1 و FADS2 کد می‌شوند و بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند. پیش‌سازهای لینولئیک و لینولنیک اسید برای تبدیل به اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره، بر سر آنزیم‌های مسیر که مشترک هستند رقابت می‌کنند. نشان داده شده است که ژن غیراشباع‌کننده اسیدهای چرب، پلی‌مورفیسم‌هایی دارد که موجب تفاوت افراد در این مسیر متابولیسمی می‌شود؛ به‌عنوان مثال در SNPs خاص، افزایش سطوح اسیدهای چرب امگا۶ (مانند 20:3w-6، 20:2w-6 و 18:2w-6) و به دنبال آن اثرات مضری همچون افزایش ایکوزانوئیدهای پیش‌التهابی و اختلال لیپیدی رخ می‌دهد و از سوی دیگر کاهش اسیدهای چرب غیراشباع بلند زنجیره (20:5w-3، 22:4w-6، 20:4w-6 و 22:5w-3) مشاهده می‌شود [۳۷،۳۸]. با توجه به اینکه اسید چرب غیراشباع بلند زنجیره هم می‌تواند از مسیر عنوان‌شده از پیش‌سازهای خود تهیه گردد و هم می‌تواند از طریق رژیم غذایی (به‌عنوان مثال مصرف غذاهای دریایی) مصرف شود؛

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

بنابراین افراد با توجه به تفاوت ژنتیکی آن‌ها در سنتز اسیدهای چرب بلند زنجیره در بدن، به مصرف اسیدهای چرب غیراشباع برای ایجاد اثرات سودمند بیولوژیکی آن نیاز دارند [۳۷].

پلی‌مورفیسم مؤثر بر سطح هموسیستئین

افزایش سطح هموسیستئین از فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی- عروقی است که تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیک می‌باشد. در پلی‌مورفیسم ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز MTHFR (Methylenetetrahydrofolate Reductase) که در آن T جایگزین C شده باشد (677C/T)، کاهش فعالیت این آنزیم مشاهده می‌شود؛ بنابراین با توجه به اینکه برای تبدیل فولات از شکل ذخیره‌ای خود به‌صورت ۵ و ۱۰ متیل تتراهیدروفولات به شکل عملکردی ۵ متیل تتراهیدروفولات به این آنزیم نیاز می‌باشد، فولات عملکردی کاهش یافته و در نتیجه هموسیستئین نمی‌تواند به متیونین تبدیل شود و در نتیجه سطح آن در خون افزایش می‌یابد [۳۹].

چاقی، ژنوتیپ، حساسیت به انسولین و بیماری قلبی- عروقی

چاقی یک اپیدمی جهانی است و شیوع آن در سراسر جهان رو به رشد می‌باشد [۴۰،۴۱]. در سال ۲۰۰۷ شیوع چاقی در آمریکای شمالی ۲۶/۴ درصد در مردان و ۲۴/۸ درصد در زنان گزارش شد [۴۲]. در کشورهای درحال توسعه مانند برزیل، اضافه‌وزن (شاخص نمایه توده بدن (BMI: Body Mass Index) بین ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع است) تقریباً در ۵۰ درصد از بزرگسالان و چاقی در ۱۶/۹ درصد از زنان و ۱۲/۴ درصد از مردان وجود دارد [۴۳]. بر مبنای مطالعات، یک بیلیون نفر در جهان اضافه‌وزن دارند و ۳۰۰ میلیون نفر در گروه افراد چاق در نظر گرفته می‌شوند. تخمین زده شده است که تا سال ۲۰۳۰ میلادی، در سراسر دنیا دو بیلیون نفر به اضافه‌وزن و ۱/۲ بیلیون نفر به چاقی مبتلا باشند [۴۴]. این مهم ممکن است امید به زندگی را در این قرن کاهش دهد؛ زیرا چاقی دلیل اصلی شروع بسیاری از بیماری‌ها می‌باشد. علاوه‌براین، انباشتگی چربی در احشا خطر دیابت نوع دو (T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus)، دیس‌لیپیدمیا و فشار خون (Hypertension) را که منجر به بیماری‌های قلبی- عروقی می‌شوند، کیفیت زندگی را پایین می‌آورند، باعث افزایش هزینه‌های مراقبت پزشکی می‌شود و مرگ زودهنگام را به همراه می‌آورند، بالا می‌برد [۴۶،۴۵]. دریافت انرژی اضافی به همراه مصرف انرژی کم نه‌تنها منجر به غلظت چربی در بافت چربی، کبد، ماهیچه و سایر ارگان‌های داخلی می‌شود؛ بلکه بدن را مستعد مقاومت در برابر انسولین و اختلالات متابولیسم می‌کند [۴۷]. این مسأله اثبات شده است که مصرف اسیدهای چرب اشباع‌شده (SFAs: Saturated Fatty Acids) منحنی چربی مضر را می‌افزاید و غلظت اسیدهای چرب آزاد پلاسمای بالا منجر به آپوپتوز سلول‌های β می‌شود، به اختلال عملکرد در دفع انسولین کمک می‌کند و این شرایط بالابودن خطر کاردیومتابولیک در مرگ افراد در کشورهای توسعه‌یافته و درحال توسعه مقصر شناخته می‌شود [۴۸،۴۹]. آمارها حاکی از زودرس‌شدن بیماری‌های قلبی- عروقی می‌باشند؛ این بیماری‌ها هم‌اکنون ۴ درصد از نوجوانان آمریکایی را مبتلا ساخته‌اند و در میان دختران شایع‌تر می‌باشد [۵۰].

این ریسک‌فاکتورهای خطر قلبی- عروقی منجر به توصیف سندرم متابولیک می‌شوند که در آن مقاومت به انسولین ارتباط بین اختلالات همودینامیک و متابولیک را نشان می‌دهد. غلظت چربی احشایی که معمولاً در سندروم متابولیک وجود دارد موجب ایجاد حالت پیش‌التهابی و پروآنتی‌اکسیدانی و بدترشدن متابولیسم گلوکز و چربی می‌گردد [۵۱]. میزان بالای اسیدهای چرب آزاد و آدیپوسیتوکین‌های مختلفی که از بافت چربی احشایی به گردش ورید پورت و سیستمیک آزاد می‌گردند، در پیدایش مقاومت به انسولین دخیل می‌باشند [۵۲،۵۳].

تولید TNF-α در افراد چاق افزایش یافته و خنثی‌سازی آن باعث بهبود مقاومت به انسولین می‌گردد [۵۴]. در مطالعات آزمایشگاهی

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

که هم در مورد موش و هم در ارتباط با انسان صورت گرفته‌اند، مشخص شده است که TNF-α لیپولیز آدیپوسیت را تحریک می‌کند و این کار را از طریق کاهش بیان پریلیپین انجام می‌دهد. شواهد نشان می‌دهند که چاقی ممکن است از طریق التهاب سبب ایجاد مقاومت به انسولین گردد [۵۵،۵۶]. در ابتدا ارتباط بین چاقی و التهاب تحت بالینی توسط Hotamisligil در سال ۲۰۰۳ بررسی گشته و توضیح داده شد. بعدها ارتباط بین چاقی و التهاب توسط یافته‌های مربوط به افزایش غلظت‌های سایر بیومارکرهای التهابی (مانند اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸ و پروتئین‌های فاز حاد مانند پروتئین واکنشگر c) در افراد چاق تأیید گردید [۵۷].

از سوی دیگر آزادشدن TNF-α، اسیدهای چرب استری‌نشده و آنژیوتانسینوژن موجب افزایش استرس اکسیداتیو (که بیشتر به مقاومت به انسولین مربوط می‌شود) می‌گردند [۷۵]. مشخص شده است که تنظیم رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen Species) که محرک آنژیوتانسین II هستند، بر چندین قسمت از مسیرهای سیگنالینگ انسولین داخل سلولی تأثیر می‌گذارند. در شرایط آزمایشگاهی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن سبب تخریب گیرنده انسولین، فسفریلاسیون گیرنده فرعی ۱ (IRS1) و فعال‌سازی PI3 کیناز محرک IRS-1 می‌شود که به اختلال در ترانس لوکاسیون گلوکز ترانسپورتر ۴ به داخل غشا منجر می‌گردد [۵۸].

زندگی مدرن (مصرف زیاد غذا و فعالیت بدنی کم) سبب افزایش چربی در انسان‌ها شده است. مقدار زیاد کالری به اثرات زیان‌آور چاقی کمک می‌کند؛ این مهم از آنجایی عنوان می‌گردد که الگوهای غذایی مشخص به محافظت و یا ریسک کاردیوواسکولار نسبت داده می‌شوند. بیماری و مرگ و میر در جمعیت‌های مدیترانه‌ای نسبت به افراد با رژیم غذایی غربی (که سرشار از اسیدهای چرب اشباع می‌باشد) کمتر می‌باشد مطالعات صورت‌گرفته در ارتباط با جانوران به درک نقش چاقی (چاقی مربوط به غذا) در اختلال متابولیسم لیپید و گلوکز کمک می‌کند. در این راستا مشخص شده است که اسیدهای چرب اشباع، مسیرهای داخل سلولی را تحریک می‌کند و منجر به بیان ژن پیش‌التهابی و یا مقاومت به انسولین می‌گردد [۴۷،۵۹]. مکانیسم‌های مهم برای بدترشدن متابولیسم لیپید و گلوکز شامل: تجمع دی اسیل گلیسرول و سرامید؛ فعال‌سازی NFKB (Nuclear Factor Kappa B)، پروتئین کیناز C، پروتئین کینازهای فعال‌کننده میتوژن و فعال‌سازی ژن‌های التهابی در بافت سفید چربی و سلول‌های ایمنی؛ کاهش فعال‌سازی PPAR-γ coactivator-1 a/b و محصولات آدیپونکتین که سبب کاهش اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب می‌شوند؛ بازسازی سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک مشتق از مغز استخوان به ماهیچه و بافت سفید چربی می‌باشند [۶۰،۶۱].

کاهش مصرف غذاهای سرشار از اسیدهای چرب اشباع و افزایش مصرف کامل حبوبات، میوه‌ها، سبزی‌ها، گوشت و مرغ، ماهی، محصولات غذایی کم‌چرب و روغن‌های حاوی اسید اولئیک سبب کاهش شیوع بیماری متابولیک می‌گردند. در این الگوی غذایی که شبیه رژیم غذایی مدیترانه‌ای می‌باشد، پروفایل‌های متابولیک و التهابی بهتری مشاهده می‌شود [۱۵،۶۲].

بیان ژن‌ها تا حد زیادی به مواد غذایی و ترکیبات بیواکتیو غذایی ارتباط داشته و بر مبنای آن‌ها تنظیم می‌گردد. گستره‌ای از ترکیبات غذایی وجود دارند که می‌توانند بیان ژن‌ها را تغییر دهند؛ از این رو بر سلامتی انسان تأثیر می‌گذارند [۶۲]. مطالعات انجام‌شده در ارتباط با واکنش‌های ژنتیکی منجر به شناسایی پلی‌مورفیسم ژنتیکی مربوط به افراد مستعد چاقی، التهاب، ناهنجاری‌های لیپیدی و استرس اکسیداتیو گردیده‌اند. رژیم غذایی کنترل‌نشده ممکن است سبب تغییر تعادل بین شرایط سلامتی و بیماری گردد که این مسأله منجر به افزایش خطر این اختلالات ایمنی و متابولیکی می‌شود [۲۶،۶۳].

بررسی واکنش‌ها بین مواد غذایی، ترکیبات بیواکتیو غذایی و ژنوتیپ‌ها ممکن است راه را برای استراتژی پیش‌گیری‌کننده بیشتری هموار سازد و منجر به موفقیت‌های بیشتر در زمینه

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

پیشگیری و درمان شود. در این راستا، پژوهش حاضر به بررسی ارتباط بین رژیم غذایی و آن دسته از SNPs که بر التهاب اثر می‌گذارند کمک می‌کند [۶۴،۶۵].

ژنوتیپ و مصرف مواد غذایی و التهاب

شدت روند التهابی تحت تأثیر تغییر در الگوی مصرف مواد غذایی می‌باشد. به‌طور کلی، مواد غذایی اثر خود را طی یک دوره چند هفته‌ای (به‌جای دوره چند ساعته) بر جای می‌گذارند و به شیوه عملکرد مواد غذایی بستگی دارند. مواد غذایی ممکن است رونویسی واسطه‌های التهابی را به‌طور مستقیم تنظیم کنند؛ همان‌طور که در مورد ۱/۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D و رتینوئیک اسید مشاهده می‌شود و یا به‌صورت غیرمستقیم در مورد آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین‌های C و E و رزوراترول انگور با تأثیر بر فعال‌سازی NFkB مشاهده می‌گردد [۶۸-۶۶]. اسیدهای چرب غیراشباع امگا۳ و امگا۶ (PUFA) اثرات غیرمستقیمی را بر التهاب اعمال می‌کنند که این کار را با تنظیم تولید سیتوکین و تغییر در قدرت واسطه‌های التهابی مانند ایکوزانوئیدها و فاکتور فعال‌کننده پلاکت انجام می‌دهند. باید خاطرنشان ساخت که این روغن‌های غیراشباع ممکن است از طریق تحریک PPAR عمل کنند. به‌منظور کاهش سطح التهاب به وسیله فاکتورهای تغذیه‌ای در تعدادی از بیماری‌ها، آزمایشات بالینی مختلفی انجام شده‌اند که تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی خاص و فعال‌سازی NFkB را مورد هدف قرار داده‌اند [۱۳،۱۴،۶۹]. متغیر مهم در ارتباط با اینکه آیا تغییرات آماری قابل اثبات در التهاب را می‌توان به‌دست آورد یا خیر، ژنوتیپ افراد است. چندین سال است که فارماکولوژیست‌ها به مطالعه مسأله ژنوتیپ و پاسخ افراد به داروها پرداخته‌اند [۷۰]. اخیراً این سؤال مطرح شده است که پاسخ التهاب به مدولاسیون تغذیه‌ای چگونه می‌باشد (مانند پاسخ به داروها) که این مهم مستقل از ژنوتیپ و یا اینکه آیا در هر جامعه فرد غیرپاسخ‌دهنده به علت ژنوتیپ وجود داشته باشد یا خیر است. این افراد (نسبت به سایر افراد) ممکن است نیاز به تغییرات بزرگ‌تری در مصرف مواد غذایی برای رسیدن به اثر ضد التهابی داشته باشند و یا ذاتاً بدون پاسخ باشند.

به وضوح نشان داده شده است که SNPs پاسخ افراد به تغییر در مصرف مواد غذایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ به‌عنوان مثال SNPs ممکن است مسئول تغییر در پاسخ لیپمیک به چربی موجود در رژیم غذایی باشند و ارتباط متقابل بین ویتامین B12 پلاسما، فولات و هموسیستئین را تحت تأثیر قرار دهند. در حال حاضر مطالعات به بررسی تعامل بین ژنوتیپ‌ها، مواد غذایی و التهاب پرداخته‌اند و بر مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و یا تغییر در قدرت دفاعی آنتی‌اکسیدانی متمرکز شده‌اند [۷۱،۷۲].

تأثیر ژنوتیپ در اثرات مدولاتوری تغییرات مصرف چربی در رژیم غذایی

التهاب و متابولیسم چربی به‌صورت تنگاتنگی با یکدیگر مرتبط هستند. واسطه‌های لیپیدی، محصولات و کنترل‌کننده‌های پروسه‌های التهابی می‌باشند. التهاب متابولیسم چربی‌ها را تغییر می‌دهد [۷۳]؛ بنابراین تغییر در میزان مصرف چربی در رژیم غذایی تمام جنبه‌های این روابط پیچیده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تری‌گلیسرید و کلسترول پلاسما نه‌تنها به چاقی و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی مرتبط هستند؛ بلکه به‌عنوان بخشی از مجموعه‌ای از تغییرات متابولیک که در طول پاسخ التهابی رخ می‌دهند افزایش می‌یابند. مکانیسم‌های افزایش لیپیدهای پلاسما پیچیده هستند؛ اما به بخشی از توانایی سیتوکین‌های پیش‌التهابی مربوط می‌شوند که به‌منظور افزایش ترشح لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار کم (VLDL: Very Low-density Lipoprotein) به‌عنوان نتیجه‌ای از افزایش لیپولیز بافت چربی، افزایش سنتز اسیدهای چرب کبدی de novo، و مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب انجام می‌شود. در جوندگان، هیپرکلسترولمی به دلیل افزایش سنتز کلسترول کبدی و کاهش تخلیه لیپوپروتئین با چگالی کم

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

(LDL)، تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی و ترشح کلسترول به داخل صفرا رخ می‌دهد. تغییرات قابل توجه در پروتئین‌ها که در متابولیسم لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) مهم هستند، منجر به کاهش حمل و نقل معکوس کلسترول و افزایش تحویل کلسترول به سلول‌های ایمنی می‌گردند. شایان ذکر است که اکسیداسیون LDL و VLDL در طول التهاب افزایش می‌یابد و HDL تبدیل به یک مولکول پیش‌التهابی می‌شود. لیپوپروتئین‌ها در سرامید، گلوکوزیل سرامید و اسفنگومیلین غنی‌سازی می‌شوند و منجر به افزایش جذب توسط ماکروفاژها می‌گردند [۷۴].

به‌طور کلی، مکمل‌های روغن ماهی در درمان بیماری التهاب مؤثر نیستند [۷۵]. از بین بیماری‌های التهابی، آرتریت روماتوئید و بیماری‌های التهاب روده موفقیت‌آمیزترین درمان‌ها را داشته‌اند. مکانیسم ضد التهاب ممکن است از طریق مهار تولید TNF صورت گیرد [۷۵،۷۶].

التهاب به تکامل پلاک‌های آترواسکلروتیک کمک می‌کند و بر استحکام آن‌ها تأثیر می‌گذارد. چربی غنی از امگا۳ و امگا۶ PUFA برای جلوگیری از بیماری‌های قلبی- عروقی در نظر گرفته می‌شوند. PUFA امگا n-3 علاوه بر کاهش تولید سیتوکین پیش‌التهابی باعث کاهش بروز مجدد انفارکتوس در بیماران مبتلا به بیماری قلبی می‌گردند [۶۹]. در مطالعه‌ای مصرف روزانه ۱ گرم امگا۳ PUFA میزان بروز مجدد انفارکتوس را به میزان ۱۰ تا ۱۵ درصد کاهش می‌دهد. لازم است این مسأله را مورد بررسی قرار دهیم که آیا پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های سیتوکین پیش و ضد التهابی با پاسخ پلاک‌های آترواسکلروتیک در مصرف n-3 و PUFA n-6 در رژیم غذایی همراه هستند یا خیر؟ قبل از عمل جراحی برای برداشتن پلاک‌های کاروتید، مکمل‌های ماهی، روغن آفتابگردان و یا داروهای دیگر (۶ گرم/ روز) به بیماران مبتلا به آتریواسکلروز شدید داده شد. بیماران برای SNPs در ژن‌های TNFA، LTA، IL1B، IL6، IL10 و TGF1B تعیین ژنوتیپ شدند و ساختار پلاک توسط هیستومورفومتری مورد مطالعه قرار گرفت [۷۷]. این احتمال وجود دارد که ژنوتیپ‌های پیش‌التهابی ممکن است تأثیر سوء بر ساختار پلاک داشته باشند؛ اما هنگامی که مکمل روغن ماهی تجویز شده باشد، دارای اثرات سودمندی است. در پژوهشی در مورد توانایی روغن ماهی به‌منظور کاهش غلظت‌های تری‌گلیسیرید پلاسما در حالت ناشتا در مردان جوان سالم گزارش گردید که روغن ماهی تنها در افراد با BMI>۲۵ و به‌ویژه در افراد با ژنوتیپ LTA+252AA غلظت‌ها را کاهش می‌دهد [۷۵]؛ بنابراین به نظر می‌رسد که در افراد سالم که دارای آلل A در LTA+252AA SNP هستند ممکن است در طول پاسخ به محرک‌های التهابی خطری را به دنبال داشته باشد؛ اما با توجه به پاسخ‌دادن به خواص پایین‌آورنده چربی، روغن ماهی دارای مزایایی می‌باشد [۷۶].

مطالعات در مورد جمعیت، بینش جالب‌تری را نسبت به برهم‌کنش میان مواد غذایی و ژن در ناحیه التهاب، چربی موجود در رژیم غذایی و متابولیسم چربی ارائه داده‌اند. هنگامی که پژوهشگران پلی‌مورفیسم IL6_174G/C را در جمعیت‌های بومی آمریکایی و اسپانیایی‌های سفید مورد مطالعه قرار دادند، دریافتند که در میان افراد سفید اسپانیایی در توزیع ژنوتیپی بین افراد دیابتی و غیردیابتی تفاوت معناداری وجود دارد. همچنین ژنوتیپ GG در مبتلایان به دیابت نسبت به افراد غیردیابتی شایع‌تر بود. آلل G نیز در بومیان آمریکایی شیوع بیشتری داشت. هنگامی که بومیان آمریکایی سالم با افرادی که مبتلا به دیابت نوع دو بودند مقایسه شدند، مشاهده گردید که ژنوتیپ GG به‌طور قابل توجهی در مبتلایان به دیابت شایع‌تر می‌باشد [۷۸].

مطالعات در مورد سلامت جمعیت فرامینگهام در ماساچوست، کار اصلی را در درک ریسک‌فاکتورهای موجود در رژیم غذایی برای بیماری قلبی- عروقی ارائه داده‌اند. پاسخ‌دادن به لیپیدهای پلاسما در اثر تغییر رژیم غذایی بسیار متغیر است. علاوه‌براین تصور می‌شود که پلی‌مورفیسم در جایگاه loci ژن، تعیین‌کننده قابل توجهی برای میزان چربی در حالت ناشتا می‌باشد [۷۹].

مطالعات ژنومیک اخیر بینش‌های جالبی را درباره تعامل بین

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

مصرف چربی و غلظت کلسترول پلاسما در جمعیت نشان می‌دهند. کلسترول توسط لیپوپروتئین‌ها منتقل می‌شود. پلی‌مورفیسم‌ها سنتز این مولکول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ApoE مؤلفه کارکردی و ساختاری چندین گروه از لیپوپروتئین‌ها می‌باشد؛ از جمله شیلومیکرون‌ها، VLDL و بقایای آن‌ها و تأثیر عمده‌ای که بر متابولیسم بدن و پاکسازی این ذرات توسط کبد دارند. سه ایزوفرم از جایگاه ژنی ApoE (apoE2، apoE3 و apoE4) بین ۵۵ و ۶۰ درصد از هموزیگوس جمعیت برای آلل E3 وجود دارند. در این راستا، در پژوهشی به بررسی اثر مصرف مکمل روغن ماهی در مقابله با دیس‌لیپیدمی کلاسیک فنوتیپ لیپوپروتئین آتروژنیک در مردان پرداخته شد [۷۵،۷۶،۸۰]. علاوه‌براین، تأثیر پلی‌مورفیسم معمول apoE در حالت ناشتا و پس از مصرف غذا و در پاسخ به اقدامات مربوط به رژیم غذایی اندازه‌گیری گردید. شایان ذکر است که افراد به‌صورت کاملاً تصادفی با آزمایشات کنترل دارویی روغن ماهی و کپسول‌های دارویی دیگر (روغن زیتون) در رژیم غذایی خود غنی شدند. بر مبنای نتایج، مکمل‌های روغن ماهی سبب کاهش ۳۵ درصدی غلظت تری‌گلیسرید پلاسما در حالت ناشتا، کاهش پاسخ TG به میزان ۲۶ درصد پس از صرف غذا و کاهش ۲۶ درصدی LDL-3 گردید. با این حال، هیچ تغییری در غلظت مشاهده نگردید. مقادیر پایه HDL کلسترول نیز در حامل‌های apoE4 به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر بود. بر مبنای یافته‌ها، ژنوتیپ apoE تأثیر قابل توجهی در پاسخ چربی به اقدامات مربوط به روغن ماهی دارد. افراد با آلل apoE2 کاهش قابل توجهی در میزان افزایش TG پس از صرف غذا را نشان دادند و در افراد با آلل apoE4، افزایش قابل توجهی در مقدار کلی کلسترول و گرایش به سمت کاهش HDL کلسترول نسبت به پروفایل E3/E3 هموزیگوت معمول مشهود بود؛ بنابراین، نتایج این مطالعه حاکی از آن هستند که اثر اسیدهای چرب روغن ماهی در خنثی‌کردن پروفایل لیپیدی آتروژنیک در افراد مبتلا به چربی آتروژنیک توسط ژنوتیپ apoE تحت تأثیر قرار می‌گیرد و افراد با ژنوتیپ apoE2 به احتمال بیشتری از تأثیر آنتی‌آتروژنیک روغن ماهی در لیپمی پس از صرف غذا بهره‌مند می‌شوند [۷۵،۸۱]. می‌توان این‌گونه فرض کرد که افراد دارای افزایش چربی پلاسما با ژنوتیپ E4 در معرض بیشترین خطر ابتلا به آترواسکلروزیس قرار دارند [۷۶].

از سوی دیگر، در پژوهشی ارتباط بین ژنوتیپ APOE و آترواسکلروز کاروتید که به‌صورت ضخامت انتیما مدیای شریان کاروتید (IMT: Intima-media) و استنوز>۲۵ درصد تعریف شده است، مورد مطالعه قرار گرفت. در مجموع ۱۳۱۵ مرد و ۱۴۰۸ زن در زاده‌های مربوط به فرامینگهام تحت اولتراسوند کاروتید قرار گرفتند و برای واریانت‌های APOE تعیین ژنوتیپ شدند. داده‌ها براساس سه ژنوتیپ تجزیه و تحلیل گردیدند: APOE2 (از جمله ژنوتیپ‌های E2/E2 و E3/E2)، APOE3 (E3/E3) و APOE4 (از جمله ژنوتیپ‌های E4/E3 و E4/E4). نتایج نشان دادند که در اثرات متقابل بین ژنوتیپ و پاتولوژی، تفاوت‌های جنسیتی وجود دارد. در زنان گروه APOE2، IMT کاروتید (۰/۶۷ در مقابل ۰/۷۳ میلی‌متر) پایین‌تری داشتند و شیوع کمتر استنوز در آن‌ها در مقایسه با گروه APOE3 مشاهده شد. از سوی دیگر در مردان ژنوتیپ APOE با IMT کاروتید و یا استنوز همراه نبود. با این حال، دیابت ارتباط بین ژنوتیپ APOE و IMT کاروتید را تغییر داد. در میان مردان مبتلا به دیابت، گروه APOE4 نسبت به گروه APOE3 (۰/۹۰ میلی‌متر) و یا گروه APOE2 (۰/۸۴ میلی‌متر) با IMT شریان کاروتید داخلی بالاتری همراه بود (۱/۲۲ میلی‌متر). در زنان نیز آلل E2 با سطوح پایین‌تری از آترواسکلروزیس کاروتید همراه بود و آلل E4 با IMT کاروتید داخلی بالاتری در مردان دیابتی ارتباط داشت [۸۱،۸۲].

بحث و نتیجه‌گیری

در رابطه با اثر تفاوت‌های ژنتیکی بر پاسخ‌های افراد به

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

رژیم غذایی (نوتریژنتیک) بهتر است براساس گونه‌های ژنی فرد به‌طور اختصاصی نیازمندی‌های تغذیه‌ای مشخص گردد و با توجه به اهمیت تفاوت‌های ژنتیکی در پاسخ افراد به رژیم غذایی می‌بایست براساس ژنوتیپ، هر فرد توصیه تغذیه‌ای اختصاصی (Personalized Nutrition) داشته باشد.

از سوی دیگر، التهاب هم بخش اصلی توانایی برای زنده‌نگه‌داشتن حمله مستمر پاتوژن‌ها در بدن انسان می‌باشد و هم فرایندی است که می‌تواند به‌طور جدی به تضعیف و یا کشتن افراد مبادرت ورزد. علاوه‌براین، التهاب نقش زیان‌بارتری را در طیف گسترده‌ای از بیماری‌هایی که دارای التهاب پنهان هستند بر عهده دارد. این دوگانگی بر سلامت و بقای بشر که ناشی از فعالیت‌های سیتوکین‌ها می‌باشد اثر می‌گذارد. سیتوکین‌های پیش‌التهاب و ضدالتهاب، فاکتورهای رونویسی هسته‌ای و دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی بر شدت پاسخ تأثیر می‌گذارند. مطالعات اخیر در ارتباط با ژنوم انسان نشان داده‌اند که تفاوت‌های فردی تا اندازه‌ای بیانگر آن هستند که کدام پروتئین‌های اصلی بیان شوند. نشان داده شده است این تنوع که ناشی از پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های مرتبط با فرایند التهاب می‌باشد، شاخصی مهم در تعیین قدرت فرایند التهاب است. التهاب دارای اثرات پیچیده‌ای در متابولیسم بدن است. این مسأله رابطه بسیار نزدیکی با متابولیسم چربی دارد. یافته‌های اخیر در ارتباط با این موضوع که بافت چربی عضوی است که قادر به اعمال نفوذ التهابی در بدن می‌باشد، این دو حوزه زیست‌شناسی انسانی که دارای اثراتی بر سلامت انسان هستند را بیشتر تقویت کرده است. امروزه به‌طور فزاینده‌ای بیشتر آشکار شده است که نتیجه مداخلات مربوط به رژیم غذایی تحت تأثیر ژنوتیپ می‌باشد.

در حال حاضر جمع‌آوری اطلاعات روند سریعی دارد؛ اما به‌طور کلی دانش کنونی ناقص است. با توجه به اینکه در سال‌های اخیر با پیشرفت تجهیزات و کاهش هزینه‌های آزمایشات ژنتیکی، دسترسی به کسب اطلاعات در مورد ژنوتیپ افراد آسان‌تر شده است و از سوی دیگر SNPS که بر پاسخ‌های تغذیه‌ای افراد اثر می‌گذارند درحال شناسایی هستند، به نظر می‌آید در آینده نزدیک توصیه‌های تغذیه‌ای اختصاصی‌تر شود و در پیشگیری و کنترل بیماری‌ها از توصیه تغذیه‌ای اختصاصی برای هر فرد استفاده گردد.

قدردانی

بدین‌وسیله از سرکار خانم دکتر عاطفه رمضانی به جهت همکاری در این مطالعه سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Ji L, Jiang B, Jiang X, Charlat O, Chen A, Mickanin C, et al. The SIAH E3 ubiquitin ligases promote Wnt/β-catenin signaling through mediating Wnt-induced Axin degradation. Genes Dev 2017; 31(9):904-15.
2. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, et al. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. Nature 2017; 545(7653):187-92.
3. Martin ML, Zeng Z, Adileh M, Jacobo A, Li C, Vakiani E, et al. Logarithmic expansion of LGR5+ cells in human colorectal cancer. Cell Signal 2018; 42:97-105.
4. Michelotti G, Jiang X, Sosa JA, Diehl AM, Henderson BB. LGR5 is associated with tumor aggressiveness in papillary thyroid cancer. Oncotarget 2015; 6(33):34549-60.
5. Mebarki S, Désert R, Sulpice L, Sicard M, Desille M, Canal F, et al. De novo HAPLN1 expression hallmarks Wnt-induced stem cell and fibrogenic

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

networks leading to aggressive human hepatocellular carcinomas. Oncotarget 2016; 7(26):39026-43.
6. Qian X, Tan C, Wang F, Yang B, Ge Y, Guan Z, et al. Esophageal cancer stem cells and implications for future therapeutics. OncoTargets Ther 2016; 9:2247-54.
7. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation 2017; 136(3):e1-23.
8. Mirmiran P, Esfandiar 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. Nutr Metab (Lond) 2017; 14(1):77.
9. Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. Am J Cardiol 2008; 92(1A):8-10.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009; 119(3):480-6.
11. Larijani B, Fakhrzadeh H, Mohaghegh M, Pourebrahim R, Akhlaghi MR. Burden of coronary heart disease on the Iranian oil industry (1999-2000). East Mediterr Health J 2003; 9(5-6):904-10.
12. Takahashi H, Ishii H, Nishida N, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, et al. Significance of Lgr5+ve cancer stem cells in the colon and rectum. Ann Surg Oncol 2011; 18(4):1166-74.
13. Saboori S, Koohdani F, Nematipour E, Rad EY, Saboor-Yaraghi AA, Javanbakht MH, et al. Beneficial effects of omega 3 and vitamin E co-administration on gene expression of sirt1 and pgc1α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. Nutr Metab Cardiovas Dis 2016; 26(6):489-94.
14. Ramezani A, Djalali M. PPARγ gene expression changes in patients with coronary artery disease. J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(142):68-81. (Persian)
15. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. Am J Med 2015; 128(3):229-38.
16. Kretzschmar K, Clevers H. Wnt/β-catenin signaling in adult mammalian epithelial stem cells. Dev Biol 2017; 428(2):273-82.
17. Doo M, Won S, Kim Y. Association between the APOB rs146951 polymorphism and obesity is modified by dietary fat intake in Koreans. Nutrition 2015; 31(5):653-8.
18. Cabo R, Hernes S, Slettan A, Haugen M, Ye S, Blomhoff R, et al. Effect of genetic polymorphisms involved in folate metabolism on the concentration of serum folate and plasma total homocysteine (p-tHcy) in healthy subjects after short-term folic acid supplementation: a randomized, double blind, crossover study. Genes Nutr 2015; 10(3):456.
19. Rousseaux J, Duhamel A, Dumont J, Dallongeville J, Molnar D, Widhalm K, et al. The n-3 long-chain polyunsatured fatty acids modulate the impact of the GCKR Pro446Leu polymorphism on triglycerides in adolescents. J Lipid Res 2015; 56(9):1774-80.
20. Mokuno J, Hishida A, Morita E, Sasakabe T, Hattori Y, Suma S, et al. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) R219K (G1051A, rs2230806) polymorphism and serum high-density lipoprotein cholesterol levels in a large Japanese population: cross-sectional data from the Daiko study. Endocr J 2015; 62(6):543-9.
21. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Mar R, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. N Engl J Med 2004; 350(1):29-37.
22. Susam S, Ilhan N, Ilhan N, Akbulut M. Research article endothelial lipase 584C/T gene polymorphism in coronary artery disease in Elazig population: a pilot study. Int J Med Biochem 2018; 1(2):72-6.
23. Yoshino S, Cilluffo R, Prasad M, Best PJ, Atkinson EJ, Aoki T, et al. Sex-specific genetic variants are associated with coronary endothelial dysfunction. J Am Heart Assoc 2016; 5(4):e002544.
24. Winham SJ, de Andrade M, Miller VM. Genetics of cardiovascular disease: importance of sex and ethnicity. Atherosclerosis 2015; 241(1):219-28.
25. Schröder J, Kahlke V, Book M, Stüber F. Gender differences in sepsis: genetically determined? Shock 2000; 14(3):307-10.
26. Grimble RF, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O, Barber N, Grant S, et al. Cytokine genotype and gender influence the inflammatory response to surgery. Clin Nutr 2003; 22:S44.
27. Tower J. Sex-specific gene expression and life

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

span regulation. Trends Endocrinol Metab 2017; 28(10):735-47.
28. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol 2016; 16(10):626-38.
29. de Keyser CE, Becker ML, Hofman A, Lous JJ, Uitterlinden AG, Visser LE, et al. The rs13064411 polymorphism in the WDR52 gene, associated with PCSK9 levels, modifies statin-induced changes in serum total and LDL cholesterol levels. Pharmacogenet Genomics 2015; 25(3):134-42.
30. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. JAMA 2007; 298(11):1300-11.
31. McClanahan T, Koseoglu S, Smith K, Grein J, Gustafson E, Black S, et al. Identification of overexpression of orphan G protein-coupled receptor GPR49 in human colon and ovarian primary tumors. Cancer Biol Ther 2006; 5(4):419-26.
32. MacKay DS, Eck PK, Gebauer SK, Baer DJ, Jones PJ. CYP7A1-rs3808607 and APOE isoform associate with LDL cholesterol lowering after plant sterol consumption in a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2015; 102(4):951-7.
33. Fan XS, Wu HY, Yu HP, Zhou Q, Zhang YF, Huang Q. Expression of Lgr5 in human colorectal carcinogenesis and its potential correlation with β-catenin. Int J Colorectal Dis 2010; 25(5):583-90.
34. Uchida H, Yamazaki K, Fukuma M, Yamada T, Hayashida T, Hasegawa H, et al. Overexpression of leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 in colorectal cancer. Cancer Sci 2010; 101(7):1731-7.
35. Mackay DS, Eck PK, Rideout TC, Baer DJ, Jones PJ. Cholesterol ester transfer protein polymorphism rs5882 is associated with triglyceride lowering in response to plant sterol consumption. Appl Physiol Nutr Metab 2015; 40(8):846-9.
36. Chen W, Fu Q, Fang F, Fang J, Zhang Q, Hong Y. Overexpression of leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Saudi J Biol Sci 2017; 25(5):904-8.
37. Carmon KS, Gong X, Lin Q, Thomas A, Liu Q. R-spondins function as ligands of the orphan receptors LGR4 and LGR5 to regulate Wnt/β-catenin signaling. Proc Natl Acad Sci 2011; 108(28):11452-7.
38. de Lau W, Barker N, Low TY, Koo BK, Li VS, Teunissen H, et al. Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling. Nature 2011; 476(7360):293-7.
39. Yamamoto Y, Sakamoto M, Fujii G, Tsuiji H, Kenetaka K, Asaka M, et al. Overexpression of orphan G-protein–coupled receptor, Gpr49, in human hepatocellular carcinomas with β-catenin mutations. Hepatology 2003; 37(3):528-33.
40. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
41. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. Gastroenterology 2007; 132(6):2087-102.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific prevalence of obesity among adults--United States, 2005. MMWR 2006; 55(36):985.
43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenac¸˜a de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orc¸amentos Familiares 2008–2009. Rio de Janeiro, Brazil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica; 2010.
44. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obesity 2008; 32(9):1431-7.
45. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? Am J Clin Nutr 2007; 85(1):40-5.
46. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404(6778):635.
47. Boden G, Homko C, Barrero CA, Stein TP, Chen X, Cheung P, et al. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. Sci Transl Med 2015; 7(304):304re7.
48. Girousse A, Virtue S, Hart D, Vidal-Puig A, Murgatroyd PR, Mouisel E, et al. Surplus fat rapidly increases fat oxidation and insulin resistance in lipodystrophic mice. Mol Metab 2018; 13:24-9.
49. Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, Kayser B, Ali A, Ahonen L, et al. Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars. Diabetes Care 2018; 41(8):1732-9.
50. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002; 346(11):802-10.
51. de Mutsert R, Gast K, Widya R, de Koning E,

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

Jazet I, Lamb H, et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study. Metab Syndr Relat Dis 2018; 16(1):54-63.
52. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest 2017; 114(12):1752-61.
53. Sato F, Maeda N, Yamada T, Namazui H, Fukuda S, Natsukawa T, et al. Association of epicardial, visceral, and subcutaneous fat with cardiometabolic diseases. Circ J 2018; 82(2):502-8.
54. Ursini F, Russo E, Ruscitti P, Giacomelli R, De Sarro G. The effect of non anti TNF-targeting biologics and small molecules on insulin resistance in inflammatory arthritis. Autoimmun Rev 2018; 17(4):399-404.
55. Wang Z, Yuan D, Duan Y, Li S, Hou S. Key factors involved in obesity development. Eat Weight Disord 2018; 23(3):267-74.
56. Makino A, Hullin-Matsuda F, Murate M, Abe M, Tomishige N, Fukuda M, et al. Acute accumulation of free cholesterol induces the degradation of perilipin 2 and Rab18-dependent fusion of ER and lipid droplets in cultured human hepatocytes. Mol Biol Cell 2016; 27(21):3293-304.
57. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. Int J Obesity 2003; 27(S3):S53-5.
58. Gwathmey TM, Westwood BM, Pirro NT, Tang L, Rose JC, Diz DI, et al. Nuclear angiotensin-(1–7) receptor is functionally coupled to the formation of nitric oxide. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 299(5):F983-90.
59. Lustig RH, Malhotra A. The cholesterol and calorie hypotheses are both dead—it is time to focus on the real culprit: insulin resistance. Lung Cancer 2018; 15:5.
60. Kennedy A, Martinez K, Chuang CC, LaPoint K, McIntosh M. Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. J Nutr 2008; 139(1):1-4.
61. Chavez JA, Summers SA. Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes. Arch Biochem Biophys 2003; 419(2):101-9.
62. Godos J, Zappalà G, Bernardini S, Giambini I, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. Int J Food Sci Nutr 2017; 68(2):138-48.
63. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. Immunity 2014; 40(6):833-42.
64. Rana BK, Flatt SW, Health DD, Pakiz B, Quintana EL, Natarajan L, et al. The IL-6 gene promoter SNP and plasma IL-6 in response to diet intervention. Nutrients 2017; 9(6):552.
65. Gomez-Delgado F, Garcia-Rios A, Perez-Corral I, Corina A, Delgado-Lista J, Rangel O, et al. Polymorphism at the telomerase ribonucleic acid component gene interacts with mediterranean diet to influence inflammation status and its relationship with telomere attrition, from the CORDIOPREV clinical trial. Am Heart Assoc 2016; 134(19):A15575.
66. Garimella R, Tadikonda P, Tawfik O, Gunewardena S, Rowe P, Van Veldhuizen P. Vitamin D impacts the expression of Runx2 target genes and modulates inflammation, oxidative stress and membrane vesicle biogenesis gene networks in 143B osteosarcoma cells. Int J Mol Sci 2017; 18(3):E642.
67. Thiel G, Rössler OG. Resveratrol regulates gene transcription via activation of stimulus-responsive transcription factors. Pharmacol Res 2017; 117:166-76.
68. Yu MM, Yao S, Luo KM, Mu QF, Yu Y, Luo GH, et al. Apolipoprotein M increases the expression of vitamin D receptor mRNA in colorectal cancer cells detected with duplex fluorescence reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction. Mol Med Rep 2017; 16(2):1167-72.
69. Pahlavani M, Ramalho T, Koboziev I, LeMieux MJ, Jayarathne S, Ramalingam L, et al. Adipose tissue inflammation in insulin resistance: review of mechanisms mediating anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. J Investig Med 2017; 65(7):1021-7.
70. Giacomini KM, Yee SW, Mushiroda T, Weinshilboum RM, Ratain MJ, Kubo M. Genome-wide association studies of drug response and toxicity: an opportunity for genome medicine. Nat Rev Drug Discov 2017; 16(1):70.
71. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, et al. ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(8):1990-7 .

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]

72. Andreassi MG, Botto N, Cocci F, Battaglia D, Antonioli E, Masetti S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, homocysteine, vitamin B12, DNA damage in coronary artery disease. Hum Genet 2003; 112(2):171-7.
73. Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P, Kopecky J. Lipid signaling in adipose tissue: connecting inflammation & metabolism. Biochim Biophys Acta 2015; 1851(4):503-18.
74. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci 2014; 15(4):6184-223.
75. Lobo BW, Lima CK, Teixeira MS, Silva NL, Takiya CM, Ramos MF, et al. Fish oil attenuates persistent inflammatory pain in rats through modulation of TNF-α and resolvins. Life Sci 2016; 152:30-7.
76. Jeffery L, Fisk HL, Calder PC, Filer A, Raza K, Buckley CD, et al. Plasma levels of the n-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid are associated with anti-TNF responsiveness in rheumatoid arthritis, and inhibit the etanercept driven rise in Th17 cell differentiation in vitro. J Rheumatol 2017; 44(6):748-56.
77. Kordoni ME, Panagiotakos D. Can dietary omega-3 fatty acid supplementation reduce inflammation in obese pregnant women: a discussion of a randomized double-blind controlled clinical trial. Hellenic J Atheroscler 2018; 8(4):121-8.
78. Yan J, Greer J, McCombe P. Interleukin 6 promoter 174 G/C polymorphisms in acute ischemic stroke: G allele is protective but not associated with IL-6 levels or stroke outcome. J Neuroimmunol 2016; 293:22-7.
79. Kalsbeek A, Veenstra J, Westra J, Disselkoen C, Koch K, McKenzie KA, et al. A genome-wide association study of red-blood cell fatty acids and ratios incorporating dietary covariates: framingham heart study offspring cohort. PloS One 2018; 13(4):e0194882.
80. 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.
81. Macedoni M, Hovnik T, Plesnik E, Kotnik P, Bratina N, Battelino T, et al. Metabolic control, ApoE genotypes, and dyslipidemia in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. Atherosclerosis 2018; 273:53-8.
82. Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, Fox CS, Polak JF, Wolf PA, et al. Association of APOE genotype with carotid atherosclerosis in men and women the Framingham Heart Study. J Lipid Res 2004; 45(10):1868-75.

[Downloaded from jhc.mazums.ac.ir on 2025-12-09]

[DOR: 20.1001.1.24236772.1397.4.1.5.0]