

## ارزیابی ارتباط متقابل الگوی غذایی غالب و پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین بر

### شاخص‌های بیوشیمیایی در زنان باردار سالم و مبتلا به دیابت بارداری

دکتر حامد میر<sup>۱،۳</sup>، دکتر اباذر روستازاده<sup>۲،۳</sup>، دکتر سیما جعفری راد<sup>۴،۵\*</sup>، دکتر فریده مقرب<sup>۲،۶</sup>، دکتر

سید احمد حسینی<sup>۴،۵</sup>، دکتر امیر عبدلی<sup>۳</sup>، سعیده عرفانیان<sup>۷</sup>

۱. مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، انستیتو تحقیقات علوم بالینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. استادیار، گروه علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۳. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، انستیتو تحقیقات علوم بالینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۵. دانشیار گروه علوم تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۶. استادیار گروه زنان و مامائی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۷. کارشناس ارشد گروه علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۰۷

#### خلاصه

**مقدمه:** رژیم غذایی سالم، نقش مهمی در پیشگیری از دیابت بارداری (GDM) داشته و از سوی دیگر، زمینه ژنتیکی نیز در پاتوژنز GDM مؤثر است. آدیپونکتین هورمونی است که تأثیرات گسترده‌ای بر متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر برهم‌کنش الگوهای غذایی غالب و پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین بر فاکتورهای بیوشیمیایی، در بین زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری و سالم انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مورد شاهدهی در سال ۹۸-۱۳۹۷ بر روی زنان باردار مراجعه‌کننده به بخش زنان بیمارستان‌ها/کلینیک‌های شهر جهرم، استان فارس انجام شد. ۳۸۷ زن باردار سالم و ۳۰۶ زن باردار مبتلا به GDM پرسشنامه بسامد خوراک را تکمیل نمودند. برای استخراج الگوهای غالب رژیم غذایی، از روش تحلیل مؤلفه‌های اصلی استفاده شد. همچنین آنالیز فاکتورهای بیوشیمیایی خون و استخراج DNA ژنومی انجام شد. برای شناسایی پلی مورفیسم rs266729 ژن آدیپونکتین از تکنیک PCR-RFLP استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. برای بررسی برهم‌کنش بین الگوهای غذایی غالب و پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین با فاکتورهای مختلف بیوشیمیایی از آزمون آنالیز واریانس مولتی فاکتوریال استفاده گردید. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بین فراوانی پلی مورفیسم rs266729 و GDM ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ ). در زنان مبتلا به GDM، سطح لیپوپروتئین کلسترول با چگالی زیاد (HDL-C) در چارک‌های الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی» تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p = 0/048$ ). سطح قندخون ناشتا و تری‌گلیسیرید در چارک‌های الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی»، برای ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم rs266729 در زنان مبتلا به دیابت بارداری، اختلاف معنی‌داری را نشان دادند (p-interaction) به ترتیب ۰/۰۳۳ و ۰/۰۰۲.

**نتیجه‌گیری:** در زنان باردار متناسب با ژنوتیپ آدیپونکتین، مصرف متعادل میوه و لبنیات در پیشگیری از دیابت بارداری نقش دارد.

**کلمات کلیدی:** آدیپونکتین، الگوی غذایی، پلی مورفیسم، دیابت بارداری، ژن

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سیما جعفری راد؛ دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. تلفن: ۰۶۱-۳۳۷۳۸۳۱۷؛ پست الکترونیک:

sjafarirad@gmail.com

## مقدمه

بارداری با مجموعه‌ای از تغییرات درون‌ریز متابولیک، از جمله مقاومت به انسولین همراه است که خود در راستای تأمین مواد غذایی کافی برای جنین در حال رشد و آماده‌سازی مادر برای دوره شیردهی است (۱). به سبب مجموعه‌ای از عوامل مختلف، برخی مادران به دیابت بارداری (GDM)<sup>۱</sup> مبتلا می‌شوند که به‌عنوان شرایطی پاتولوژیک در نظر گرفته شده و ویژگی آن، سطوح بالای گلوکز خون و عدم تحمل کربوهیدرات است که برای نخستین بار در طول بارداری تشخیص داده می‌شود (۲). دیابت بارداری خطر ابتلاء به دیابت در نوزادان این مادران را بیشتر نموده و همچنین خطر پره‌اکلامپسی، سزارین، تولد زودرس، ماکروزومی و هایپربیلی‌روبینمی را افزایش داده و به همین علت از مهم‌ترین عوامل تهدید کننده سلامت مادر و جنین است (۳). سطوح بالای گلوکز خون بسته به نقاط مختلف جهان در بین ۱۴-۱٪ از زنان باردار مشاهده می‌شود. متأسفانه شیوع دیابت بارداری در ایران در حال افزایش بوده و در جدیدترین گزارش، شیوع آن در تهران ۱۱/۵٪ گزارش شده است (۴، ۵).

عوامل متعددی در بروز دیابت بارداری نقش دارند. در کنار استعداد ژنتیکی، سابقه خانوادگی، اضافه وزن و چاقی، تغذیه سالم به‌عنوان عاملی قابل تغییر می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از دیابت بارداری داشته باشد. با توجه به تغییرات متابولیک دوران بارداری که خود تأثیرات زیادی بر سلامت مادر و جنین دارد، برنامه غذایی مطلوب مادر می‌تواند نقش بسیار مناسبی در طی کردن دوره بارداری با حفظ سلامت مادر و جنین را عهده‌دار شود. چنانچه تعدادی از مطالعات بیانگر ارتباط برخی از انواع الگوهای غذایی نامطلوب مانند الگوی غذایی غربی و افزایش خطر ابتلاء به دیابت بارداری بوده‌اند (۶).

به‌دلیل تنوع فاکتورهای دخیل در بروز دیابت بارداری از جمله نقش ژن‌ها، رابطه پلی‌مورفیسم‌های ژنی مختلف، میزان و همچنین نحوه تأثیر ژن تغذیه بر بروز دیابت، دریچه‌های بسیاری بر تحقیقات در این زمینه باز است. از

مهم‌ترین ژن‌هایی که در بروز یا پیشگیری از دیابت بارداری در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است، باید به ژن آدیپونکتین اشاره کرد. آدیپونکتین، هورمون مترشحه از آدیپوسیت‌ها است که با خصوصیات ضددیابتی، ضدالتهابی و پیشگیری کننده از آترواسکلروز شناخته می‌شود (۷). آدیپونکتین غلظت بالایی در سرم افراد سالم دارد و کاهش سطح پلاسمایی آن با مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت ملیتوس مرتبط است. ژن آدیپونکتین در ناحیه ۲۷ از بازوی بلند کروموزوم شماره ۳ (3q27) قرار دارد (۸). پلی‌مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین و ارتباط آن با دیابت ملیتوس و نیز بیماری‌های قلبی-عروقی مورد مطالعه قرار گرفته است (۷). rs266729 (>G)11377C- یکی از پلی-مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP)<sup>۲</sup> ژن آدیپونکتین است که فراوانی برابر با ۰/۲۲۶۴ در جوامع انسانی دارد (۸). نتایج مطالعه چانگ و همکاران (۲۰۰۹) که به بررسی ارتباط بین برنامه غذایی و سطح آدیپونکتین سرم و مقاومت به انسولین پرداختند، نشان داد که این پلی-مورفیسم با بهبود مقاومت به انسولین و افزایش سطح آدیپونکتین سرم در افراد همراه است (۹). از سویی در مطالعه عرفانیان و همکاران (۲۰۱۶)، رابطه‌ای بین پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین rs266729 و دیابت نوع ۲ مشاهده نشد، اما نتایج حاکی از رابطه قوی بین ژنتیک و تغذیه از سویی با شاخص توده بدنی و از سویی دیگر با شیوع دیابت نوع ۲ بود (۱۰). بنابراین به‌نظر می‌رسد بررسی برهم‌کنش ژن ماده مغذی یا نوتریژنتیک<sup>۳</sup> به شناخت ما نسبت به نقش ژن‌ها و تغذیه بر سلامت و بیماری کمک بیشتری خواهد کرد (۱۱).

با توجه به اهمیت نقش آدیپونکتین در متابولیسم درشت‌مغذی‌ها (مانند تحریک برداشت گلوکز و اسیدهای چرب توسط سلول‌ها) و همچنین اثرات آنتی‌دیابتیک و ضدالتهابی آن و با در نظر گرفتن ارتباط این آدیپوکاین با بیماری‌ها و اختلالاتی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک، به‌نظر می‌رسد پژوهش در زمینه بررسی پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین و الگوی

<sup>2</sup> Single nucleotide polymorphisms

<sup>3</sup> Nutrigenetics

<sup>1</sup> Gestational diabetes mellitus

تشکیل می‌دادند. همچنین محدوده سنی ۴۰-۱۸ سال، معیار ورود برای هر دو گروه مورد و شاهد بود. در هر یک از دو گروه، ابتلاء به اختلالات ایمنی، فشارخون بالا، پره‌اکلامپسی و اکلامپسی، وزن‌گیری نامناسب، تهوع و استفراغ در تمام طول بارداری، سابقه ابتلاء به دیابت نوع ۲، هرگونه بیماری‌های مزمن دیگر مانند سرطان، سندرم متابولیک پیش از بارداری، سابقه اختلال کبدی و کلیوی و همچنین مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای غیرمعمول و بدون توصیه پزشک در زمان بارداری، به‌عنوان معیارهای عدم ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. همچنین عدم تمایل به پاسخگویی صحیح به پرسشنامه‌ها و تکمیل ناقص آنها، از معیارهای خروج از مطالعه بود.

این مطالعه یک طرح پژوهشی مشترک بین دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و دانشگاه علوم پزشکی جهرم بوده که به تأیید کمیته اخلاق هر دو دانشگاه (به ترتیب با کدهای اخلاق IR.AJUMS.REC.1397.203 و IR.JUMS.REC.1396.148) رسیده بود. به تمام واجدین شرایط در مورد هدف مطالعه، ضرورت و نحوه انجام طرح توضیح داده شد و به ایشان پیشنهاد شد در صورت تمایل به شرکت در پژوهش، فرم رضایت‌نامه را امضاء نمایند. به بیماران اطمینان داده شد که اطلاعات آنها به‌صورت کاملاً محرمانه ثبت و نگهداری شده و هر زمان که مایل باشند، می‌توانند از مطالعه خارج شوند. همچنین هزینه تمام خدمات و مشاوره‌ها و تمام آزمایش‌های پیش‌بینی شده در طرح تحقیقاتی برای افراد مورد مطالعه، از بودجه اختصاصی این طرح پژوهشی تأمین گردید. در نخستین زمان تشخیص ابتلاء به دیابت بارداری، مشخصات زمینه‌ای و تن‌سنجی شامل: سابقه ابتلاء به دیابت، سن، قد و وزن، شاخص توده بدنی، میزان وزن‌گیری تا زمان مطالعه، سابقه دارویی و دوز داروی مصرفی یا ابتلاء به بیماری خاص ثبت شد.

برای تعیین الگوهای غذایی از پرسشنامه بسامد خوراک (FFQ) ۱۶۸ گزینه‌ای که روایی و پایایی آن در

غذایی در دیابت بارداری و برهم‌کنش ژن-تغذیه در مادران باردار، دریاچه‌های جدیدی را از دیدگاه نوتریژنتیک باز گشاید (۱۲، ۱۳). با توجه به اینکه تمرکز مطالعات در ارتباط پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین و الگوی غذایی بیشتر متمرکز بر دیابت نوع ۲ بوده است و با بررسی‌های صورت گرفته به‌نظر می‌رسد تاکنون مطالعه‌ای به بررسی برهم‌کنش الگوهای غذایی و پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین در زنان مبتلا به دیابت بارداری نپرداخته است، از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی این برهم‌کنش در زنان مبتلا به دیابت بارداری و مقایسه آن با زنان باردار سالم طراحی و اجرا گردید.

## روش کار

مطالعه حاضر یک تحقیق اپیدمیولوژیک تحلیلی از نوع مورد-شاهد (case-control) بود که از آذر ۱۳۹۷ تا مرداد ۱۳۹۸ بر روی ۶۹۳ نفر از زنان باردار مراجعه‌کننده به بخش زنان بیمارستان‌ها/کلینیک‌های شهر جهرم، استان فارس انجام شد. جهت تعیین حجم نمونه از مطالعه‌ای که به بررسی ارتباط الگوهای غذایی غالب و GDM پرداخته بود، استفاده گردید (۱۴). حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار آنلاین OpenEpi (نسخه ۳) برای مطالعات مورد و شاهد (نسبت ۱:۱) محاسبه شد که با در نظر گرفتن ۴٪ از گروه کنترل در معرض مواجهه و نسبت شانس برابر با ۲/۹۲ مطابق با مطالعه قبلی، حجم نمونه برای هر یک از گروه‌های مورد و شاهد ۳۰۵ نفر (۹۰٪ قدرت مطالعه و فاصله اطمینان ۹۵٪) تعیین شد (۱۴، ۱۵).

معیار ورود به مطالعه در گروه مورد، ابتلاء به دیابت بارداری بود. تشخیص دیابت بارداری بین هفته‌های ۲۴-۲۸ بارداری و با استفاده از روش یک مرحله‌ای انجام شد؛ به این‌صورت که اگر هر یک از مقادیر گلوکز خون ناشتا برابر یا بیشتر از ۹۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و گلوکز خون ۱ ساعته و ۲ ساعته پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی، به ترتیب برابر یا بیشتر از ۱۸۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ۱۵۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد، به‌عنوان GDM در نظر گرفته می‌شد (۱۶). در این مطالعه افراد گروه کنترل را زنان باردار سالم

<sup>1</sup> Food Frequency Questionnaire

مطالعات قبلی نشان داده شده بود، استفاده گردید (۱۷). از شرکت کنندگان خواسته شد که بسامد دریافت غذایی خود را طی یک سال گذشته اعلام نمایند. روش استخراج الگوی غذایی به طور کامل در گزارش قبلی ما ذکر شده است (۱۸). به طور مختصر، بعد از تکمیل پرسشنامه FFQ و تبدیل میزان مواد غذایی مصرفی به گرم، مواد غذایی مشابه در ۲۵ گروه غذایی دسته‌بندی شدند و پس از آن از روش تحلیل مؤلفه‌های اصلی (PCA)<sup>۱</sup> با چرخش واریماکس<sup>۲</sup> برای استخراج الگوهای غذایی غالب با تعدیل اثر انرژی دریافتی استفاده شد. در این روش برای هر فرد یک امتیاز مرتبط با هر الگوی غذایی استخراج شده تعیین شد و در نهایت این امتیازها چارک‌بندی شدند (۱۸).

#### نمونه‌گیری

نمونه خون بعد از ۱۲-۸ ساعت ناشتایی، از ورید بازویی به مقدار ۶ میلی‌لیتر در فاصله زمانی ۱۰-۸ صبح و به دو صورت خون کامل حاوی ماده ضد انعقاد (EDTA)<sup>۳</sup> و خون کامل بدون ماده ضد انعقاد تهیه و در سریع‌ترین زمان ممکن در سانتیفریوژ با دور ۴۰۰۰ به مدت ۴ دقیقه، به ترتیب سرم و پلاسما جدا و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای استفاده در طول انجام مطالعه، ذخیره شدند. از نمونه سرم برای اندازه‌گیری قندخون ناشتا (FBS)<sup>۴</sup>، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)<sup>۵</sup>، لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL-C)<sup>۶</sup> و تری‌گلیسیرید (TG)<sup>۷</sup> به روش آنزیمی استفاده شد.

استخراج DNA ژنومی از گلبول‌های سفید به روش Salting out انجام شد. ابتدا نمونه خون حاوی EDTA که قبلاً پلاسمای آن جدا و در ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شده بود، از فریزر خارج و پس از رسیدن به دمای اتاق، سلول‌های خونی به خوبی هموزن شدند (تا گلبول‌های سفید به صورت همگن در کل حجم سلول‌های خونی توزیع شوند) و مطابق پروتکل استاندارد، DNA استخراج شد (۱۹).

از روش PCR-RLFP<sup>۸</sup> جهت تعیین پلی‌مورفیسم rs266729 (-11377C>G) ژن آدیپونکتین استفاده شد. برای PCR ژن آدیپونکتین، پرایمرهای Forward و Reverse طراحی شدند. پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه با بهره‌گیری از نرم‌افزار Genamics expression طراحی و مورد استفاده قرار گرفتند (جدول ۱).

میزان مواد واکنش PCR بدین شرح بود: Master mix ۷/۵ میکرولیتر، Work primer ۱/۵ میکرولیتر، آب دیونیزه اتوکلاو شده ۵ میکرولیتر، DNA یک میکرولیتر (حجم نهایی برای PCR برابر با ۱۵ میکرولیتر). واکنش PCR شامل سه مرحله اصلی بود که در جدول ۲ نشان داده شده است.

<sup>1</sup> Principle Component Analysis

<sup>2</sup> Varimax rotation

<sup>3</sup> Ethylenediaminetetraacetic acid

<sup>4</sup> Fasting blood sugar

<sup>5</sup> Low density lipoprotein cholesterol

<sup>6</sup> High density lipoprotein cholesterol

<sup>7</sup> Triglyceride

<sup>8</sup> Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

جدول ۱- پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

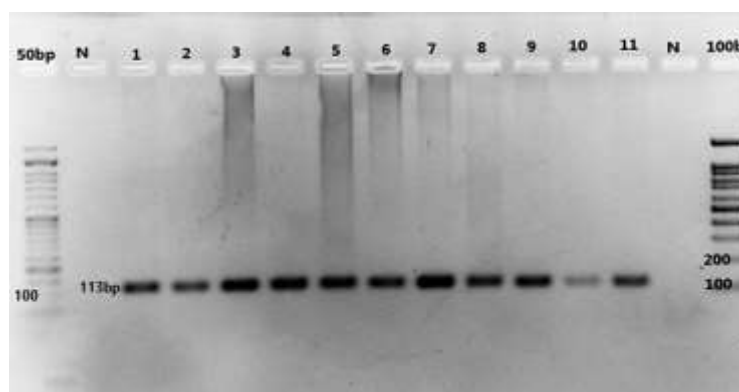
پرایمرها	توالی پرایمرها	دما	طول قطعه محصول PCR
Adiponectin. Forward	GAAGTGGCAACATTCAACACCTTGG	۶۰	(113bp)
Adiponectin. Reverse	CGTAATTTAATTCATCAGAATGTGTGGCTAGC	۶۲	

جدول ۲- برنامه PCR ژن آدیپونکتین

Reaction stage	Time and temperature	Number of cycles
Initial denaturation	۵ دقیقه، ۹۴ درجه سانتی‌گراد	۱
Denaturation	۳۰ ثانیه، ۹۴ درجه سانتی‌گراد	۳۰
Annealing	۳۰ ثانیه، ۶۲ درجه سانتی‌گراد	
Extension	۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد	
Final extension	۵ دقیقه، ۹۴ درجه سانتی‌گراد	۱

برای استخراج DNA و واکنش PCR بود. طول محصول PCR برابر ۱۱۳ جفت باز (113bp) بود (شکل ۱).

تجهیزات مورد استفاده شامل سانتریفوژ ( Centrifuge ) (Germany 5415 R, Eppendorf, Hamburg, Thermal cycler ) و دستگاه ترمال سایکلر ( Eppendorf, Hamburg, Germany )، به ترتیب

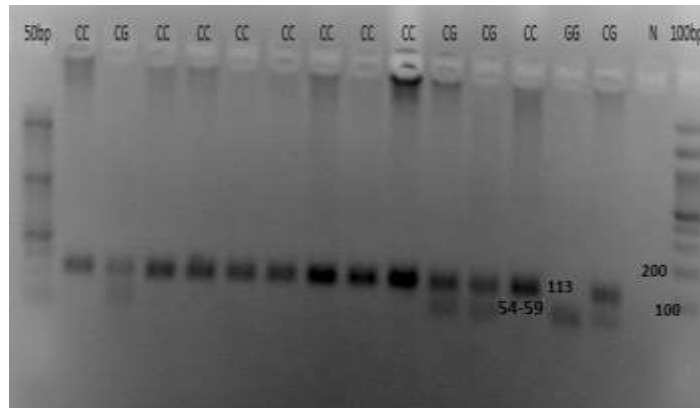


شکل ۱- محصول PCR ژن آدیپونکتین

هضم بر روی ژل آگارز ۲٪ در محلول TAE 1X<sup>1</sup> مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲).

پس از تأیید کیفیت باندها از محصول PCR، برای برش آنزیمی از آنزیم HhaI استفاده شد. محصولات

<sup>1</sup> Tris acetate EDTA



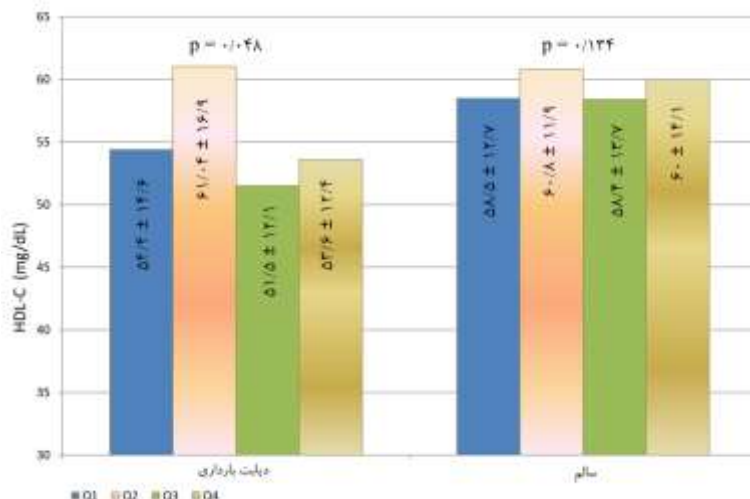
شکل ۲- محصول RLFP بعد از برش آنزیمی (از سمت راست: چاهک ۱ لدر؛ چاهک ۲ کنترل منفی؛ چاهک ۳ برش هتروزایگوت (قطعات ۱۱۳ جفت باز باند بالا و قطعات ۵۴ و ۵۹ جفت باز باند پایین؛ چاهک ۴ برش هموزایگوت/کامل (قطعات ۵۴ و ۵۹ جفت باز)؛ چاهک ۵ بدون برش آنزیمی (قطعه ۱۱۳ جفت باز))

GDM و کنترل در متغیرهای وضعیت اشتغال، مصرف دخانیات و جنسیت فرزند وجود نداشت ( $p > 0.05$ ). پس از استخراج الگوهای غذایی با روش PCA، چهار الگوی غذایی به شرح زیر مشخص گردید: الگوی غذایی شماره ۱ «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی»، الگوی غذایی شماره ۲ «گوشت قرمز و غذاهای گیاهی»، الگوی غذایی شماره ۳ «میان وعده‌ها و غذاهای پرچرب» و الگوی غذایی شماره ۴ «غذاهای پرکربوهیدرات». شرح کامل مواد غذایی موجود در هر یک از این الگوها و بار عاملی آنها در گزارش قبلی ما ذکر شده است (۱۸). بر اساس نمودار ۱، سطح HDL-C در بین چارک‌های مختلف الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی» در گروه مبتلا به دیابت بارداری اختلاف معنی‌داری را نشان داد. اختلاف در مقدار HDL-C در چارک اول این الگوی غذایی در گروه GDM برابر  $54/4 \pm 14/6$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، در چارک دوم برابر  $61/04 \pm 16/9$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، در چارک سوم برابر  $51/5 \pm 12/1$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در چارک چهارم برابر  $53/6 \pm 12/4$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و معنی‌دار بود ( $p = 0.048$ ). اختلاف در دیگر پارامترهای بیوشیمیایی (FBS، LDL-C و TG) در این الگوی غذایی و همچنین سه الگوی غذایی دیگر در زنان مبتلا به دیابت بارداری معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ). از سوی دیگر، هیچ یک از پارامترهای بیوشیمیایی در زنان باردار سالم در چارک‌های مختلف الگوهای غذایی استخراج شده، اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. برای استخراج الگوهای غذایی از روش تحلیل مؤلفه‌های اصلی با چرخش واریماکس، برای مقایسه فاکتورهای بیوشیمیایی در پلی‌مورفیسم‌های مختلف ژن آدیپونکتین از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای بررسی برهم‌کنش بین چارک‌های مختلف الگوهای غذایی غالب و پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین با فاکتورهای مختلف بیوشیمیایی در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و کنترل، از آزمون آنالیز واریانس مولتی‌فاکتوریال استفاده گردید. میزان  $p$  کمتر از  $0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مطالعه حاضر از ۵۶۵ مادر باردار مبتلا به دیابت بارداری و ۶۳۴ مادر سالم دعوت شده به مطالعه، به‌ترتیب ۳۰۶ و ۳۸۷ نفر مطالعه را کامل نمودند و پرسشنامه بسامد خوراکی برای آنها تکمیل شد و نمونه‌گیری خون روی آنها صورت گرفت. میانگین سن گروه مبتلا به GDM ( $32/7 \pm 5/3$  سال)، به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ( $28/3 \pm 5/4$  سال) بود ( $p < 0.001$ ). وزن و شاخص توده بدنی پیش از بارداری در گروه GDM (وزن:  $69/7 \pm 12/4$  کیلوگرم، شاخص توده بدنی:  $27/3 \pm 4/5$  کیلوگرم بر متر مربع) به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل (وزن:  $63/4 \pm 11/6$  کیلوگرم، شاخص توده بدنی:  $24/8 \pm 4/2$  کیلوگرم بر متر مربع) بود ( $p < 0.001$ ). اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مبتلا به



نمودار ۱- سطح لیپوپروتئین-کلسترول با چگالی زیاد (HDL-C) در بین چارک‌های (Q1-Q4) الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی» در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و سالم. اختلاف معنی‌داری در سطح HDL-C در بین چارک‌های این الگوی غذایی در گروه GDM مشاهده شد ( $p=0.048$ ، آزمون آنالیز واریانس)، اما این اختلاف در زنان باردار سالم مشاهده نشد ( $p>0.05$ ). HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol. Quartile: Q.

بعد از تعیین پلی‌مورفیسم نمونه‌ها، اختلاف معنی‌داری در توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها بین دو گروه مبتلا

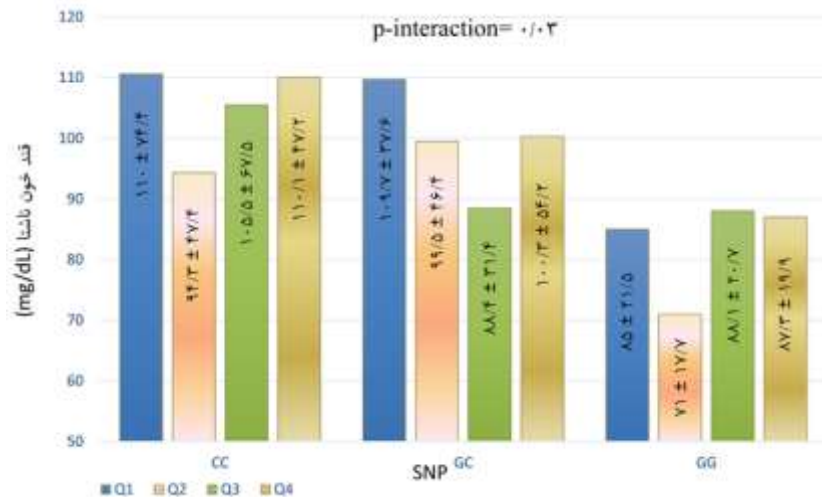
جدول ۳- فراوانی SNP‌های ژن آدیپونکتین در بین دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و سالم

ژنوتیپ	GDM	کنترل	سطح معنی‌داری <sup>*</sup>	OR (CI)
CC	٪۶۱/۱	٪۶۱/۷	Reference	Reference
GC	٪۳۳	٪۳۳/۳	۰/۹۹۹	۱ (۰/۶۶۳-۱/۵۰۷)
GG	٪۵/۹	٪۵	۰/۶۶۸	۰/۸۲۰ (۰/۳۵۳-۱/۹۴۸)
CC	٪۶۱/۱	٪۶۱/۷	۰/۹۲۱	۱/۰۲۷ (۰/۶۹۵-۱/۵۱۸)
CG+GG	٪۳۸/۹	٪۳۸/۳		
فراوانی آلل C	٪۷۷/۶	٪۷۸/۴	۰/۸۰۴	۱/۰۴۷ (۰/۷۵۷-۱/۴۴۹)
فراوانی آلل G	٪۲۲/۴	٪۲۱/۶		

<sup>\*</sup> آزمون کای اسکور و رگرسیون لجستیک برای بررسی اختلاف فراوانی بین SNP‌های ژن آدیپونکتین و تعیین نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI). SNP: single-nucleotide polymorphism

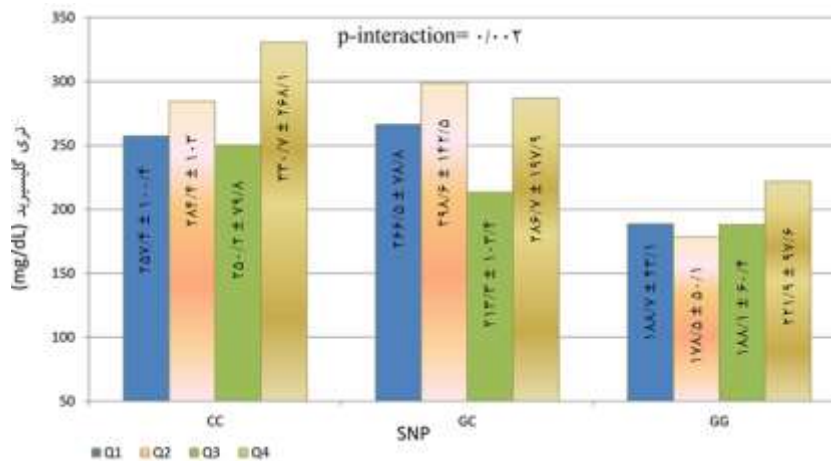
اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $p=0.002$ ). به نظر می‌رسد افرادی که در میان مصرف این الگوی غذایی بودند، (چارک‌های دوم و سوم)، سطح مناسب‌تری از FBS و TG در ژنوتیپ GG را تجربه می‌کردند (نمودارهای ۲ و ۳). در خصوص سایر فاکتورهای بیوشیمیایی در چارک‌های سه الگوی غذایی دیگر در ارتباط با پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین، در گروه GDM و سالم ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد ( $p>0.05$ ).

نمودارهای ۲ و ۳ به ترتیب برهم‌کنش الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی» را با FBS و TG برای ژنوتیپ‌های مختلف در مادران مبتلا به دیابت بارداری نشان می‌دهد. FBS در چارک‌های الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی»، برای ژنوتیپ‌های مختلف گروه GDM، اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $p=0.03$ ). interaction نمودار ۲). همچنین تری‌گلیسیرید نیز در چارک‌های الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی»، برای ژنوتیپ‌های مختلف



نمودار ۲- برهم کنش پلی مورفیسیم های ژن آدیپونکتین و چارک های (Q1-Q4) الگوی غذایی «میوه ها و فرآورده های لبنی» بر سطح قند خون ناشتا در زنان مبتلا به دیابت بارداری (p-interaction=0/002، آزمون آنالیز واریانس فاکتوریال). SNP:

#### Quartile :Q single-nucleotide polymorphism



نمودار ۳- برهم کنش پلی مورفیسیم های ژن آدیپونکتین و چارک های (Q1-Q4) الگوی غذایی «میوه ها و فرآورده های لبنی» بر سطح تری گلیسرید ناشتا در زنان مبتلا به دیابت بارداری (p-interaction=0/002، آزمون آنالیز واریانس فاکتوریال). SNP:

#### Quartile :Q single-nucleotide polymorphism

۳۶/۲٪ و ۶٪ گزارش کرد (۲۰). در مطالعه حاضر اختلاف معنی داری در توزیع آلل G بین دو گروه GDM و کنترل مشاهده نشد. مطالعات پیشین در جمعیت مورد مطالعه نیز بسامد آلل CC را بیشتر از GC و فراوانی آلل اخیر را بیشتر از GG گزارش کرده اند. اگرچه به سبب تفاوت در ترکیب جامعه هدف، درصدها متفاوت گزارش شده است. به نظر می رسد تفاوت نژاد در رابطه بین rs266729 و دیابت بارداری وجود دارد. مطالعاتی که رابطه مستقیم یا معکوس بین rs266729 و GDM را گزارش کرده اند، به نحوی تفاوت نژاد/قومیت

#### بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه برهم کنش پلی مورفیسیم ژن آدیپونکتین و الگوهای غذایی با سطح قندخون و پروفایل لیپیدی در زنان مبتلا به دیابت بارداری و سالم صورت گرفت. یکی از اهداف این مطالعه، بررسی پلی مورفیسیم rs266729 در زنان مبتلا به دیابت بارداری بود که درصدهای گزارش شده در این پژوهش شباهت زیادی با مطالعات سایر نقاط جهان دارد. نتایج پژوهش دلویس و همکاران (۲۰۲۰)، درصد فراوانی پلی مورفیسیم های CC، GC و GG را به ترتیب ۵۷/۸٪،



را مطرح می‌کنند. این پلی‌مورفیسم در جوامع آسیایی و اروپایی خطر GDM را افزایش و در جمعیت آمریکایی کاهش می‌دهد (۲۱). برخی مطالعات، رابطه‌ای مستقیم بین آلل G و کاهش سطح آدیپونکتین، مقاومت به انسولین، چاقی، دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک را گزارش کرده‌اند و مطالعات دیگر ارتباط بین ژنوتیپ C/C یا آلل C با GDM، دیابت نوع ۲، کاهش حساسیت به انسولین، چاقی بسیار شدید و افزایش FBS در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را نشان داده‌اند (۲۵-۲۲). برخی مطالعات نیز رابطه‌ای بین rs266729 و GDM، دیابت نوع ۲، چاقی، مقاومت به انسولین یا سطح آدیپونکتین گزارش نکردند (۹، ۲۸-۲۶). در این مطالعه اختلاف معنی‌داری در ارتباط با ژنوتیپ‌ها در گروه GDM یا گروه کنترل مشاهده نشد و بر این اساس به نظر می‌رسد نتایج این مطالعه با مطالعات ذکر شده قبلی که ارتباطی را نشان ندادند، همسو باشد.

هدف دیگری که در مطالعه حاضر دنبال شد، بررسی برهم‌کنش ژن آدیپونکتین و الگوهای غذایی غالب بر سطح فاکتورهای بیوشیمیایی همچون قندخون و پروفایل لیپیدی بوده است. نتایج مطالعه تأثیر این برهم‌کنش را بر سطح قند خون ناشتا و تری‌گلیسیرید مبتلایان به دیابت بارداری نشان داد، به گونه‌ای که سطح FBS در الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی» در حاملین ژنوتیپ GG مبتلایان به GDM به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود و بالاترین سطح FBS در گروه حامل ژنوتیپ CC مشاهده شد. در این الگوی غذایی، ترکیبی از غذاهای سالم شامل میوه‌های تازه و لبنیات کم‌چرب و از سوی دیگر لبنیات پرچرب، خامه‌ای و آب‌میوه‌ها وجود داشت. شاید بتوان مصرف متعادل این فرآورده‌ها را عاملی مؤثر در سطوح مطلوب‌تر FBS در چارک‌های میانی دانست؛ چراکه چارک‌های میانی به سبب دریافت مقادیر مناسب از ریزمغذی‌ها، ترکیبات مفید و آنتی‌اکسیدان‌هایی چون پلی‌فنول‌ها، فلاونوئیدها و دیگر ترکیبات سودمند در میوه‌ها و نیز پروتئین‌های با کیفیت و مواد معدنی، به‌ویژه کلسیم موجود در لبنیات، از تأثیرات مطلوب این مواد غذایی بیشترین بهره را برده‌اند، در حالی که چارک پایین دارای مقادیر کمتر از

میوه‌های تازه بوده که مصرف این‌ها رابطه معکوس با خطر بروز GDM دارد. چنانچه در مطالعه آینده‌نگر زو و همکاران (۲۰۱۹)، مصرف میوه‌های تازه، با خطر بروز GDM ارتباط معکوسی را نشان داد (۲۹). از سوی دیگر در این مطالعه، چارک بالای الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی»، احتمالاً به‌دلیل دریافت مقادیر بیشتر از لبنیات پرچرب و خامه‌ای، سطح بالاتری از FBS را داشته‌اند؛ چرا که چربی‌های اشباع موجود در لبنیات پرچرب می‌توانند با شرکت در سنتز سرامیدها سبب اختلال در متابولیسم گلوکز شوند. این فرآیند از طریق مهار سیگنالینگ انسولین یا تحریک گلوکونوزن کبدی صورت می‌گیرد (۳۲-۳۰). همچنین اسیدهای چرب اشباع سبب افزایش باکتری‌های حاوی اندوتوکسین در روده، افزایش غلظت اندوتوکسین در پلاسما و مقاومت به انسولین می‌شوند (۳۳، ۳۴). این واسطه‌های التهابی (اندوتوکسین‌های باکتریایی) احتمالاً از طریق افزایش سنتز سرامیدها، سبب القاء مقاومت به انسولین می‌شوند (۳۵). از سویی دیگر برخی مطالعات، شیر و فرآورده‌های لبنی را به‌عنوان محرک ترشح انسولین گزارش کردند (۳۶). به‌نظر می‌رسد برهم‌کنش ژنوتیپ GG و الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی» در چارک‌های میانی این الگو، به‌دلیل مصرف میوه‌ها (غنی از آنتی‌اکسیدان) و مصرف متعادل فرآورده‌های لبنی (حاوی پروتئین‌های با کیفیت و کلسیم)، در این پلی‌مورفیسم از ژن آدیپونکتین، همراه با سطوح پایین‌تر FBS بوده است.

از سویی دیگر در این مطالعه، در چارک‌های میانی الگوی غذایی «میوه‌ها و فرآورده‌های لبنی»، سطح پایین‌تر TG در افراد مبتلا به دیابت بارداری دارای ژنوتیپ GG مشاهده شد. این تغییر را می‌توان از منظر مصرف میوه‌ها و لبنیات در حد متعادل بررسی نمود. بنابراین به‌نظر می‌رسد برای بهره‌مندی از فواید فراوان این الگو، مصرف متعادل میوه‌ها و انواع لبنیات کم‌چرب مطلوب است. اگرچه زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری که لبنیات پرچرب استفاده می‌کنند نیز در صورت مصرف مقادیر مناسب و متعادل، احتمالاً از تأثیر مطلوب آن بر پروفایل لیپیدی و سطح تری‌گلیسیرید بهره‌مند خواهند شد.

چنانچه مطالعه دلونیس و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که رژیم‌های غذایی کم‌چرب در افراد دارای ژنوتیپ CC در مقایسه با CG و GG سبب بهبود پروفایل لیپیدی می‌شود (۲۰). در مطالعه دلونیس و همکاران (۲۰۲۰) و الصالح و همکاران (۲۰۱۲)، افرادی که دارای ژنوتیپ GG بودند، سطوح آدیپونکتین سرمی پس از مصرف یک رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب تک غیراشباع افزایش یافت (۲۰، ۳۷). نتایج مطالعه حسینی اصفهانی و همکاران (۲۰۱۵)، حاکی از تأثیر برهم‌کنش پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی آدیپونکتین و دو الگوی غذایی غربی و پرچرب-شیرین، بر خطر سندرم متابولیک بود (۳۸). نتایج مطالعه حاضر از این منظر که نقش برهم‌کنش پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین و الگوی غذایی را بر سطح FBS و TG نشان داد، با مطالعه مذکور همسو بود.

یافته‌های این مطالعه با توجه به جنبه‌های مورد بررسی (الگوی غذایی و پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین)، می‌تواند تأکیدی بر نقش عوامل محیطی همچون الگوهای غذایی و تغذیه سالم بر تداخلات ژنتیکی باشد. هرچند که روابط بین تغذیه، فاکتورهای ژنتیکی و سایر عوامل، بسیار پیچیده است و دربرگیرنده بیولوژی ملکول، سلول و ارگان‌ها است (۳۹). با این‌حال، یک الگوی غذایی مناسب، عامل بسیار مهمی در حفظ سلامت و پیشگیری از بروز بسیاری از بیماری‌های مزمن است (۴۰).

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک با پوشش کامل مواد غذایی جامعه هدف، جامعه آماری نسبتاً بزرگ برای استخراج الگوهای غذایی و همگن بودن نمونه‌ها به لحاظ قومیت و فرهنگ اشاره کرد. از نقاط ضعف این مطالعه می‌توان به امکان تورش یادآمد اشاره نمود، زیرا پرسشنامه بسامد خوراک وابسته به یادآوری مواد غذایی خورده شده در یک دوره زمانی می‌باشد. همچنین اگرچه در مطالعات مورد-شاهدی، اثبات تقدم زمانی مواجهه نسبت به پیامد و در نتیجه

تعیین رابطه علیتی مشکل می‌باشد، اما در مطالعه حاضر بروز بیماری در زمان مطالعه تشخیص داده شد و به‌نظر می‌رسد مواجهه پیش از پیامد رخ داده بود.

### نتیجه‌گیری

مطابق با هدف مطالعه، به‌نظر می‌رسد یافته‌های تحقیق حاضر، هم‌راستا با اهداف مطالعه بوده‌اند، زیرا به این سؤال پژوهش پاسخ مثبت داده شد که «آیا برهم‌کنش پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین و الگوهای غذایی غالب مصرفی در زنان باردار مبتلا به GDM بر سطح فاکتورهای بیوشیمیایی خون تأثیر دارد؟». اگرچه تأثیر این برهم‌کنش تنها روی سطح FBS و TG مشاهده شد، اما کنترل این فاکتورهای بیوشیمیایی نقش بسیار مهمی در پیشگیری از عوارض GDM خواهد داشت. پیشنهاد می‌شود برای درک صحیح از رابطه بین ژنوتیپ، الگوهای غذایی و فاکتورهای بیوشیمیایی طی مطالعات آینده‌نگر علاوه بر بررسی پلی‌مورفیسم ژن آدیپونکتین، به مطالعه پلی‌مورفیسم ژن‌های مختلف دیگری مانند PPAR-Y در زنان مبتلا به دیابت بارداری و بررسی برهم‌کنش آن با الگوهای غذایی غالب و با درنظر گرفتن نژاد/قومیت در این بیماران پرداخته شود.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر منتج از پایان‌نامه مقطع دکتری آقای حامد میر و حمایت مالی مشترک دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (شماره گرنت: NRC-9703) و دانشگاه علوم پزشکی جهرم (شماره گرنت: 2830) می‌باشد. بدین‌وسیله از تمامی مادران باردار که در مطالعه شرکت نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی در خصوص مقاله حاضر ندارند.

1. Santangelo C, Zicari A, Mandosi E, Scazzocchio B, Mari E, Morano S, et al. Could gestational diabetes mellitus be managed through dietary bioactive compounds? Current knowledge and future perspectives. *British Journal of Nutrition* 2016; 115(7):1129-44.
2. Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes: diagnosis and management. *Journal of Perinatology*. 2008 Oct;28(10):657-64.
3. Dolatian M, Mahmoodi Z, Mohammadi Nasrabadi F. Gestational diabetes and its relationship with social determinants of health according to world health organization model: Systematic review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 19(40):6-18.
4. Rahimi M, Karami Moghadam F. The prevalence of gestational diabetes mellitus and its related risk factors using one-step method in Kermanshah, 2016. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(4):1-4.
5. Etmnan-Bakhsh M, Tadi S, Hatami M, Darabi R. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus and Its Associated Risk Factors in Boo-Ali Hospital, Tehran. *Galen Medical Journal* 2020; 9:e1642.
6. Osorio-Yáñez C, Gelaye B, Qiu C, Bao W, Cardenas A, Enquobahrie DA, et al. Maternal intake of fried foods and risk of gestational diabetes mellitus. *Annals of epidemiology* 2017; 27(6):384-90.
7. Mohammadzadeh G, Ghaffari MA, Heibar H, Bazayr M. Association of two common single nucleotide polymorphisms (+ 45T/G and+ 276G/T) of ADIPOQ gene with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Iranian biomedical journal* 2016; 20(3):152-60.
8. Chu H, Wang M, Zhong D, Shi D, Ma L, Tong N, et al. AdipoQ polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2013; 29(7):532-45.
9. Chung HK, Chae JS, Hyun YJ, Paik JK, Kim JY, Jang Y, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin level and insulin resistance index in response to dietary intervention in overweight-obese patients with impaired fasting glucose or newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes care* 2009; 32(4):552-8.
10. Erfanian S, Moradzadeh M, Solhjoo K, Jahromi AS. Data describing the association between rs266729 polymorphism in adiponectin promoter gene and Type 2 Diabetes Mellitus. *Data in brief* 2016; 9:1138-40.
11. Vimalaswaran KS. A nutrigenetics approach to study the impact of genetic and lifestyle factors on cardiometabolic traits in various ethnic groups: Findings from the GeNuIne Collaboration. *Proceedings of the Nutrition Society* 2020; 79(2):194-204.
12. Yeung SL, Schooling CM. Adiponectin and coronary artery disease risk: A bi-directional Mendelian randomization study. *International journal of cardiology* 2018; 268:222-6.
13. Frankenberg AD, Reis AF, Gerchman F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Archives of endocrinology and metabolism* 2017; 61:614-22.
14. Du HY, Jiang H, Karmin O, Bo CH, Xu LJ, Liu SP, et al. Association of dietary pattern during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in northern China. *Biomedical and environmental sciences* 2017; 30(12):887-97.
15. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com), [Accessed 15 January 2018].
16. American Diabetes Association. Diabetes management guidelines. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1):S1-S93.
17. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public health nutrition* 2010; 13(5):654-62.
18. Roustazadeh A, Mir H, Jafarirad S, Mogharab F, Hosseini SA, Abdoli A, et al. A dietary pattern rich in fruits and dairy products is inversely associated to gestational diabetes: a case-control study in Iran. *BMC Endocrine Disorders* 2021; 21(1):1-9.
19. MWER S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids res* 1988; 16(3):1215.
20. de Luis DA, Primo D, Izaola O, Aller R. Adiponectin gene variant rs266729 interacts with different macronutrient distribution of two different hypocaloric diets. *Lifestyle genomics* 2020; 13(1):20-7.
21. Bai Y, Tang L, Li L. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Gene* 2020; 730:144302.
22. Zhang D, Ma J, Brismar K, Efendic S, Gu HF. A single nucleotide polymorphism alters the sequence of SP1 binding site in the adiponectin promoter region and is associated with diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in the Genetics of Kidneys in Diabetes Study. *Journal of Diabetes and its Complications* 2009; 23(4):265-72.
23. Buzzetti R, Petrone A, Zavarella S, Zampetti S, Spoletini M, Potenziani S, et al. The glucose clamp reveals an association between adiponectin gene polymorphisms and insulin sensitivity in obese subjects. *International journal of obesity* 2007; 31(3):424-8.
24. Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Séron K, Fumeron F, Balkau B, et al. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes* 2006; 55(2):545-50.
25. Populaire C, Mori Y, Dina C, Vasseur F, Vaxillaire M, Kadowaki T, et al. Does the -11377 promoter variant of APM1 gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes mellitus in Japanese families?. *Diabetologia* 2003; 46(3):443-5.

26. Chiodini BD, Specchia C, Gori F, Barlera S, D'Orazio A, Pietri S, et al. Adiponectin gene polymorphisms and their effect on the risk of myocardial infarction and type 2 diabetes: an association study in an Italian population. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2010; 4(4):223-30.
27. Gueuvoghlian-Silva BY, Torloni MR, Mattar R, de Oliveira LS, Scomparini FB, Nakamura MU, et al. Profile of inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus: phenotype and genotype. *American Journal of Reproductive Immunology* 2012; 67(3):241-50.
28. Wang Y, Zhang D, Liu Y, Yang Y, Zhao T, Xu J, et al. Association study of the single nucleotide polymorphisms in adiponectin-associated genes with type 2 diabetes in Han Chinese. *Journal of Genetics and Genomics* 2009; 36(7):417-23.
29. Zhou X, Chen R, Zhong C, Wu J, Li X, Li Q, et al. Fresh fruit intake in pregnancy and association with gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Nutrition* 2019; 60:129-35.
30. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell metabolism* 2012; 15(5):585-94.
31. 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.
32. Xie C, Jiang C, Shi J, Gao X, Sun D, Sun L, et al. An intestinal farnesoid X receptor–ceramide signaling axis modulates hepatic gluconeogenesis in mice. *Diabetes* 2017; 66(3):613-26.
33. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell metabolism* 2015; 22(4):658-68.
34. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7):1761-72.
35. Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, Sargent KM, Bulchand S, et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid–induced ceramide biosynthesis in mice. *The Journal of clinical investigation* 2011; 121(5):1858-70.
36. Hoppe C, Mølgaard C, Dalum C, Vaag A, Michaelsen KF. Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009; 63(9):1076-83.
37. AlSaleh A, Sanders TA, O'Dell SD. Effect of interaction between PPARG, PPARA and ADIPOQ gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study. *Proceedings of the Nutrition Society* 2012; 71(1):141-53.
38. Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Mehrabi Y, Hedayati M, Soheilian-Khorzoghi M, et al. Dietary patterns interact with APOA1/APOC3 polymorphisms to alter the risk of the metabolic syndrome: the Tehran Lipid and Glucose Study. *British Journal of Nutrition* 2015; 113(4):644-53.
39. Rajendram R, Preedy VR, Patel VB. (eds) *Nutrition and Diet in Maternal Diabetes*, Nutrition and Health. 1<sup>st</sup> ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018. P. 495-501 [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56440-1\\_37](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56440-1_37)
40. Mousavizadeh Z, Hosseini-Esfahani F, Javadi A, Daneshpour MS, Akbarzadeh M, Javadi M, et al. The interaction between dietary patterns and melanocortin-4 receptor polymorphisms in relation to obesity phenotypes. *Obesity research & clinical practice* 2020; 14(3):249-56.

