

ارتباط چاقی شکمی با غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین-۶ و هموسیستئین در جمعیت بزرگسالان تهرانی: مطالعه قند و لیپید تهران

بیبا فام^۱، مریم زرکش^۱، مریم السادات دانشپور^۱، فریدون عزیزی^۱، مهدی هدایتی^{۲*}

چکیده

مقدمه: هدف این مطالعه بررسی ارتباط فاکتورهای التهابی از جمله پروتئین واکنشگر C (hs-CRP)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و هموسیستئین (Hcy) با متغیرهای چاقی در بزرگسالان مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) می باشد. **روش ها:** در مطالعه مقطعی کنونی، ۳۵۲ فرد (۱۳۲ مرد و ۲۲۰ زن) بالای ۱۹ سال از جمعیت TLGS به صورت تصادفی انتخاب و بر اساس اندازه دور کمر گروه بندی شدند، سطح سرمی فاکتورهای التهابی به روش الیزا اندازه گیری شد. **یافته ها:** از میان ۳۵۲ فرد شرکت کننده با متوسط سنی 46.1 ± 16.1 سال، حدود (۵۶/۵٪) ۱۹۹ نفر مبتلا به چاقی شکمی بودند. غلظت سرمی hs-CRP و IL-6 در افراد با چاقی شکمی بیشتر بود ($p < 0.001$) نانوگرم در میلی لیتر 577.8 ± 4.3 در مقابل 150.7 ± 3.3 ($p < 0.001$) پیکوگرم در میلی لیتر 1.9 ± 3.8 در مقابل 3.6 ± 3.3). در این گروه، مناسب ترین پیش گویی کننده بر اساس شاخص R2 تعدیل شده برای hs-CRP، IL-6 و Hcy به ترتیب دور کمر، دور کمر /قد (WHtR) و دور مچ بود. در گروه نرمال، دور باسن و WHtR بهترین پیش گویی کننده برای Hcy و hs-CRP بودند. ارتباط معنی داری بین IL-6 و متغیرهای چاقی شکمی جود نداشت لذا پیش گویی کننده ای برای آن تعیین نگردید. **نتیجه گیری:** بر اساس این مطالعه، چاقی با افزایش میزان فاکتورهای التهابی ارتباط دارد و در افراد مبتلا به چاقی شکمی، اندازه دور مچ، دور کمر و WHtR مناسب ترین پیش گویی کننده برای Hcy، hs-CRP و IL-6 هستند.

واژگان کلیدی: پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین-۶، هموسیستئین، چاقی شکمی، TLGS

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

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

* **نشانی:** تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده غدد و متابولیسم، صندوق پستی: ۴۷۶۳- ۱۹۳۹۵، تلفن:

۰۰۰۲۲۴۳۲۵۰ (۰۲۱)، دورنگار: ۰۲۱)۲۲۴۱۶۶۶۴، پست الکترونیکی: Hedayati@endocrine.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۹/۵

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۰۸/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۸/۱۰

مقدمه

چاقی به‌عنوان یک عامل مرتبط با دیابت، افزایش فشارخون و بیماری‌های قلبی-عروقی یک مشکل جدی برای سلامت محسوب می‌شود [۱]، تعداد افراد مبتلا به چاقی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه رو به افزایش است [۲]. شواهد نشان دهنده آن است که بافت چربی علاوه بر ذخیره تری‌گلیسرول‌ها، به‌عنوان یک غده درون ریز عمل کرده و آدیپوکین‌هایی را آزاد می‌کند که در تنظیم اشتها، متابولیسم گلوکز و لیپید، التهاب و مقاومت به انسولین نقش دارند [۱، ۳]. نتایج مطالعات حاکی از آن است که غلظت سرمی تعدادی از عوامل التهابی مانند پروتئین واکنشگر C (hs-CRP)، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-6 (IL-6) در نتیجه اضافه وزن و چاقی افزایش می‌یابد، بنابراین چاقی به‌ویژه چاقی شکمی یک اختلال التهابی با درجه ضعیف محسوب می‌شود [۴-۶]. سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 رابطه مستقیمی با عوامل خطر سازهایی قلبی-عروقی از جمله فشار خون بالا، کاهش میزان HDL-C و افزایش نمایه توده بدنی (BMI) دارند [۷]. در افراد چاق، IL-6 توسط بافت چربی احشایی به گردش خون پورتال آزاد می‌شود. پروتئین واکنشگر C در پاسخ به IL-6 و TNF- α در کبد تولید می‌شود [۸] و تاثیر مهمی بر پاسخ‌های التهابی دارد [۹]، به‌طوری که فاکتور التهابی مرتبط با چاقی تلقی شده و پیش‌گویی‌کننده حوادث قلبی-عروقی و دیابت محسوب می‌شود [۱۰]. با وجود آنکه افزایش غلظت هموسیستئین (Hcy) نیز با بروز چاقی و پیشرفت اولیه بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط دارد و می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر سازهایی مستقل برای بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر قرار گرفته شود [۱۱، ۱۲]، ولی همچنان ارتباط میان چاقی و سطح سرمی هموسیستئین بحث‌برانگیز است، یافته‌های مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ نشان داد که دور کم‌رودور باسین با غلظت هموسیستئین ارتباط دارد و افراد دارای غلظت افزایش یافته Hcy، دارای WHR بیشتری هستند، به‌علاوه چاقی شکمی به‌عنوان پیش‌گویی‌کننده سطح سرمی Hcy تعیین گردید [۱۳]. با وجود مطالعات گسترده در زمینه بررسی ارتباط چاقی با

فاکتورهای التهابی در جمعیت‌های مختلف و شیوع رو به افزایش چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن تا کنون در جمعیت ایرانی پژوهشی گزارش نشده است. بنابراین هدف مطالعه کنونی مقایسه غلظت سرمی Hcy و hs-CRP، IL-6 در افراد مبتلا و غیرمبتلا به چاقی شکمی، بررسی ارتباط آنها با متغیرهای چاقی و تعیین شاخص‌های پیشگویی‌کننده مناسب برای هر یک از فاکتورهای التهابی مورد بررسی در جمعیت بزرگسالان مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) تعیین گردید.

روش‌ها

افراد مورد بررسی در مطالعه مقطعی کنونی به صورت تصادفی از میان جمعیت بزرگسالان TLGS انتخاب شدند. TLGS یک مطالعه مبتنی بر جمعیت است که برای تعیین شیوع بیماری‌های غیرواگیر در جمعیت شهری تهران و ارائه معیارهای مبتنی بر جمعیت برای کاهش شیوع یا پیشگیری از روند رو به گسترش بروز بیماری دیابت و اختلالات چربی در حال اجراست. این مطالعه شامل دو جزء اصلی به شرح ذیل می‌باشد: (۱) مطالعه مقطعی در زمینه بررسی شیوع و عوامل خطر سازهایی قلبی-عروقی (۲) بررسی آینده‌نگر ۲۰ ساله طی چندین فاز (با فاصله زمانی تقریبی ۳/۶ سال) شامل: فاز یک (۲۰۰۱ تا ۱۹۹۹)، فاز دو (۲۰۰۵ تا ۲۰۰۲)، فاز سه (۲۰۰۸ تا ۲۰۰۶) و فاز چهار (۲۰۱۰ تا ۲۰۰۸). در مطالعه TLGS، روش نمونه‌گیری تصادفی خوشه‌ای چندمرحله‌ای برای انتخاب ۱۵۰۰۵ فرد بالای ۳ سال از منطقه ۱۳ تهران به‌کار گرفته شد. این منطقه در مرکز شهر تهران واقع شده و انتشار سنی این جمعیت نمایانگر جمعیت عمومی شهر تهران می‌باشد [۱۴]. در مطالعه کنونی، ۳۵۲ فرد (۱۳۲ مرد و ۲۲۰ زن) بالای ۱۹ سال به روش تصادفی از فاز سه TLGS انتخاب شدند و مشخصات فردی شرکت‌کنندگان از جمله سن، جنس، میزان تحصیلات، شغل، وضعیت تاهل، مصرف دخانیات و دارو از پرسشنامه استخراج گردید. دستورالعمل تحقیق مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهش‌کننده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، ایران است.

ویژگی‌های تن سنجی و بیوشیمیایی

متغیرهای تن سنجی شامل قد، وزن، دور کمر، دور باسن و دور مچ افراد اندازه گیری شد [۱۵، ۱۶]. میزان BMI (تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر قد بر حسب متر مربع) محاسبه گردید و افراد با BMI کمتر از 25 kg/m^2 به عنوان نرمال و بالای 25 kg/m^2 به عنوان افراد مبتلا به چاقی در نظر گرفته شدند. نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) و دور کمر به قد (WHtR) نیز تعیین گردید. فشارخون سیستولی (SBP) و فشارخون دیاستولی (DBP) توسط دستگاه فشار سنج استاندارد بعد از حداقل ۱۰ دقیقه استراحت ثبت گردید. ابتلا به چاقی شکمی به صورت اندازه دور کمر بیشتر از ۸۹ سانتی متر برای مردان و بیشتر از ۹۱ سانتی متر برای زنان تعریف شد و بر این اساس افراد به دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به چاقی شکمی تقسیم بندی شدند [۱۷]. از طرفی دیگر، با در نظر گرفتن دور کمر و BMI افراد به سه گروه تقسیم شدند: ۱) گروه نرمال با دامنه طبیعی BMI ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) و دور کمر (کمتر از ۸۹ و ۹۱ سانتی متر به ترتیب برای مردان و زنان)؛ ۲) افراد با BMI یا دور کمر بالاتر از دامنه طبیعی؛ ۳) افراد با BMI و دور کمر بالاتر از دامنه طبیعی

متغیرهای بیوشیمیایی شامل قند خون ناشتا (FBS)، تری گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC) و HDL-C در روز نمونه گیری اندازه گیری شدند. غلظت FBS به روش گلوکز اکسیداز با ضریب تغییرات برون و درون آزمون کمتر از ۲/۱٪ و میزان TG و TC به روش رنگ سنجی آنزیمی به ترتیب با گلیسرول فسفات اکسیداز و کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز با ضریب تغییرات برون و درون آزمون کمتر از ۱/۹٪ اندازه گیری شدند. سطح HDL-C پس از رسوب آپولیپوپروتئین B با اسید فسفوتنگستیک با ضریب تغییرات برون و درون آزمون کمتر از ۲/۸٪ تعیین گردید. سطح LDL-C برای افراد با غلظت TG کمتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر طبق فرمول Friedewald محاسبه گردید [۱۸]. سطح سرمی hs-CRP، Hcy و IL-6 به روش الایزا به ترتیب با ضریب تغییرات برون و درون آزمون کمتر از ۵/۸، ۶/۲ و ۶/۵٪ اندازه گیری شد. همچنین هریک

از نسبت‌های TC/HDL-C، TG/HDL-C و LDL-C/HDL-C نیز تعیین گردید.

روش‌های آماری

آزمون آماری کولموگروف- اسمیرنوف^۱ برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای پیوسته استفاده گردید. تبدیل لگاریتمی برای نرمال کردن توزیع متغیرهای TG، DBP، Hcy، hs-CRP و IL-6 به کار گرفته شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد بیان شدند. میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو گروه با وزن نرمال و مبتلا به چاقی شکمی با آزمون t نمونه غیرجفت دو دنباله‌ای مقایسه شدند. رابطه خطی متغیرها با ضریب رابطه پیرسون محاسبه شد. آنالیز برگشت خطی گام به گام (رگرسیون خطی) برای بررسی رابطه میان Hcy، hs-CRP و IL-6 به عنوان متغیرهای وابسته با متغیرهای تن سنجی به عنوان متغیرهای مستقل استفاده شد. آزمون آماری به کمک نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ انجام شد و تست‌های آماری دو دنباله‌ای بودند. تفاوت‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

از میان ۳۵۲ فرد شرکت کننده با متوسط سنی 46.1 ± 16.1 سال، حدود ۱۹۹ نفر (۵۶/۵٪) مبتلا به چاقی شکمی بودند. متوسط متغیرهای چاقی، الگوهای لیپیدی و فاکتورهای التهابی به جز FBS و Hcy در گروه مبتلا به چاقی شکمی به طور معنی داری بیشتر و میزان HDL-C در گروه نامبرده کمتر از گروه فاقد چاقی شکمی بود (جدول ۱).

¹ Kolmogorov-Smirnov

جدول ۱- میانگین متغیرهای تن سنجی و بیوشیمیایی افراد به تفکیک در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به چاقی شکمی

متغیرها	کل جمعیت (تعداد=۳۵۲)	فاقد چاقی شکمی (تعداد=۱۵۳)	مبتلا به چاقی شکمی (تعداد=۱۹۹)
سن (سال)	۴۶/۱±۱۶/۱	۳۹/۲±۱۵/۵	۵۱/۴±۱۴/۵*
قد (سانتی متر)	۱۶۱/۳±۹/۸	۱۵۹/۷±۸/۹	۱۶۲/۶±۱۰/۴*
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۵±۱۲/۴	۶۲/۹±۹/۴	۷۸/۲±۱۰/۱*
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۶±۴/۷	۲۴/۷±۳/۶	۲۹/۷±۴/۲*
دور کمر (سانتی متر)	۹۰/۸±۱۲/۶	۷۹/۲±۷/۸	۹۹/۷±۷/۴*
دور باسن (سانتی متر)	۱۰۱/۶±۸/۸	۹۷/۸±۶/۸	۱۰۴/۵±۸/۹*
دور مچ (سانتی متر)	۱۶/۶±۱/۴	۱۵/۷±۱/۱	۱۷/۳±۱/۲*
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۹۸±۰/۰۹	۰/۸۱±۰/۰۷	۰/۹۵±۰/۰۶*
نسبت دور کمر به قد	۰/۵۶±۰/۰۸	۰/۴۹±۰/۰۶	۰/۶۲±۰/۰۶*
قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۹۹/۹±۵۷/۳	۹۶/۸±۷۸/۷	۱۰۲/۳±۳۲/۴
تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)†	۱۳۰/۷±۱/۷	۱۰۴/۷±۱/۶	۱۵۴/۹±۱/۶*
کلسترول تام (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۹۰/۱±۳۹/۱	۱۷۸/۸±۳۹/۱	۱۹۸/۸±۳۶/۹*
کلسترول لیپو پروتئین با چگالی بالا (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۱/۷±۹/۷	۴۳/۷±۹/۴	۴۰/۲±۹/۶*
کلسترول لیپو پروتئین با چگالی پایین (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۱۸/۶±۳۲/۹	۱۱۱/۷±۳۳/۵	۱۲۳/۹±۳۱/۶*
تری گلیسیرید/کلسترول لیپو پروتئین با چگالی بالا	۰/۱۲±۰/۰۳	۰/۱۱±۰/۰۳	۰/۱۳±۰/۰۴*
کلسترول تام/کلسترول لیپو پروتئین با چگالی بالا	۴/۷±۱/۳	۴/۲±۱/۲	۵/۱±۱/۳*
کلسترول لیپو پروتئین با چگالی پائین/کلسترول لیپو پروتئین با چگالی بالا	۲/۹±۰/۰۹	۲/۷±۰/۰۹	۳/۲±۰/۰۹*
فشارخون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۱۵/۹±۱۷/۵	۱۰۷/۴±۱۳/۱	۱۲۲/۵±۱۷/۷*
فشارخون دیاستولی (میلی متر جیوه)†	۷۱/۸±۱/۱	۶۸/۴±۱/۱	۷۴/۵±۱/۱*
هموسیستئین (میکرومولار در لیتر)†	۱۲/۴±۲/۱	۱۲/۳±۱/۹	۱۲/۵±۲/۲*
پروتئین واکنشگر C (نانوگرم در میلی لیتر)†	۹۹۳/۸±۴/۱	۵۷۷/۸±۴/۳	۱۵۰۷/۱±۳/۳*
اینترلوکین-۶ (پیکوگرم در میلی لیتر)†	۲/۸±۳/۷	۱/۹±۳/۸	۳/۶±۳/۳*

در این مطالعه مقطعی، میانگین هر یک از متغیرها در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به چاقی شکمی (تعداد = ۳۵۲) با استفاده از آزمون آماری t نمونه غیرجفت شده دو دنباله‌ای مقایسه شده است.

* سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵

† تبدیل لگاریتمی برای نرمال کردن توزیع متغیرها

مثبتی با WHtR و hs-CRP و همبستگی منفی با قد نشان داد. از سوی دیگر، در گروه نرمال، سطح سرمی Hcy و hs-CRP به ترتیب با دور باسن و قد ارتباط منفی داشتند؛ همبستگی مثبت میان سطح سرمی hs-CRP با سن، BMI، دور کمر، دور باسن، WHtR، WHR، LDL-C، TG، TC، HDL-C، LDL-C/HDL-C، SBP و DBP وجود داشت (جدول ۲).

بررسی میزان همبستگی متغیرها بر اساس ضریب همبستگی پیرسون بیانگر آن است که، در گروه مبتلا به چاقی شکمی، همبستگی مثبت میان Hcy با قد و دور مچ و رابطه منفی آن با HDL-C از نظر آماری معنی دار بود؛ رابطه مثبت میان hs-CRP با BMI، دور کمر، دور باسن، WHtR، TC، LDL-C، FBS و IL-6 و همبستگی منفی آن با قد و دور مچ از نظر آماری معنی دار بود؛ سطح سرمی IL-6 رابطه

جدول ۲- همبستگی فاکتورهای التهابی و متغیرهای تن سنجی و بیوشیمیایی در دو گروه مبتلا به چاقی شکمی

متغیرها	اینترلوکین-۶		پروتئین واکنشگر C		هموسیتستین	
	فاقد چاقی	مبتلا به	فاقد چاقی	مبتلا به	فاقد چاقی	مبتلا به
	شکمی	چاقی شکمی	شکمی	چاقی شکمی	شکمی	چاقی شکمی
جنس	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی
سن	۰/۰۹۲	۰/۰۸۷	۰/۱۱۲	۰/۱۶۸*	۰/۲۲۷*	۰/۲۱۱*
قد	۰/۰۱۸	۰/۱۰۵	۰/۳۴۶*	۰/۰۷۰	۰/۱۴۸	۰/۰۰۷
وزن	۰/۰۳۵	۰/۱۳۹-	۰/۲۰۹*	۰/۱۸۱-	۰/۱۱۱-	۰/۲۰۰*
نمایه توده بدنی	۰/۰۹۷-	۰/۰۱۰-	۰/۱۱۲	۰/۴۸۰	۰/۰۲۰-	۰/۰۸۱
دور کمر	۰/۰۶۱-	۰/۱۳۷	۰/۲۸۸*	۰/۲۰۴*	۰/۱۱۷-	۰/۱۰۷-
دور باسن	۰/۰۵۶	۰/۰۸۸	۰/۳۱۲*	۰/۱۷۵*	۰/۰۱۵-	۰/۰۰۷-
دور میچ	۰/۰۵۴	۰/۱۱۱	۰/۲۳۹*	۰/۱۶۳*	۰/۲۰۹*	۰/۰۷۲-
دور کمر/دور باسن	۰/۱۲۶-	۰/۰۶۵-	۰/۰۹۴	۰/۱۳۹-	۰/۱۵۹	۰/۲۲۵*
دور کمر/قد	۰/۰۲۰	۰/۰۴۳-	۰/۱۶۶*	۰/۰۰۴	۰/۱۵۲	۰/۰۱۰
قند خون ناشتا	۰/۰۶۸	۰/۱۵۴*	۰/۳۶۶*	۰/۲۳۳*	۰/۰۶۳-	۰/۱۲۳-
تری گلیسرید [†]	۰/۱۴۶-	۰/۱۲۳	۰/۰۶۹	۰/۱۷۴*	۰/۱۰۵	۰/۱۱۴-
کلسترول تام	۰/۰۳۴-	۰/۰۵۴-	۰/۲۸۴*	۰/۰۵۱	۰/۰۶۸	۰/۱۰۳-
کلسترول لیپو پروتئین با چگالی بالا	۰/۰۳۲-	۰/۰۰۲	۰/۴۰۳*	۰/۱۵۰*	۰/۰۸۵	۰/۰۹۹
کلسترول لیپو پروتئین با چگالی پایین	۰/۰۷۸	۰/۰۶۴	۰/۱۰۹	۰/۰۰۹-	۰/۰۳۳-	۰/۱۵۵*
کلسترول لیپو پروتئین با چگالی پائین / کلسترول لیپو پروتئین با چگالی بالا	۰/۰۵۶-	۰/۰۱۳	۰/۳۴۵*	۰/۱۵۶*	۰/۷۵۰	۰/۰۰۶-
تری گلیسرید / کلسترول با چگالی بالا	۰/۰۸۲-	۰/۰۴۸-	۰/۰۰۴-	۰/۰۰۴	۰/۰۶۹	۰/۰۸۰
کلسترول تام / کلسترول لیپو پروتئین با چگالی پایین	۰/۰۹۴-	۰/۰۳۷-	۰/۲۲۹*	۰/۰۹۸	۰/۱۰۹	۰/۰۴۹
کلسترول لیپو پروتئین با چگالی پائین / کلسترول لیپو پروتئین با چگالی بالا	۰/۱۰۵-	۰/۰۲۸-	۰/۲۲۰*	۰/۱۱۵	۰/۰۹۸	۰/۱۱۸
فشار خون سیستولی	۰/۰۰۷	۰/۱۲۳	۰/۱۹۰*	۰/۰۰۴-	۰/۰۹۱	۰/۰۰۲
فشار خون دیاستولی [†]	۰/۰۹۹-	۰/۰۸۱	۰/۲۹۷*	۰/۰۵۶-	۰/۴۷۰	۰/۰۰۵
هموسیتستین [†]	۰/۱۰۳-	۰/۰۰۷-	۰/۰۲۱	۰/۱۵۸	-	-
پروتئین واکنشگر C [†]	۰/۰۱۴	۰/۱۵۷*	-	-	۰/۲۱۰	۰/۰۵۸
اینترلوکین-۶ [†]	-	-	۰/۰۱۴	۰/۱۵۷*	۰/۱۰۳-	۰/۰۰۷-

در این مطالعه مقطعی میزان همبستگی هر یک از متغیرها با فاکتورهای التهابی مورد مطالعه، برای ۳۵۲ نفر انتخاب شده از جمعیت TLGS با استفاده از آزمون آماری correlation با ضریب همبستگی پیرسون تعیین گردیده است.

[†] تبدیل لگاریتمی جهت نرمال کردن توزیع متغیرها

* سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵

باسن و WHtR مناسب‌ترین پیشگویی‌کننده برای Hcy و hs-CRP بودند. از آنجایی که در گروه نرمال متغیری همبسته با IL-6 وجود نداشت، امکان تعیین شاخص پیش‌گویی‌کننده برای آن نبود (جدول ۳).

آنالیز رگرسیون خطی با تعیین شاخص R2 تعدیل شده نشان داد که در افراد مبتلا به چاقی شکمی، مناسب‌ترین شاخص پیش‌گویی‌کننده برای Hcy، hs-CRP، IL-6 و IL-6 به ترتیب دور میچ، دور کمر و WHtR بود. در گروه نرمال، دور

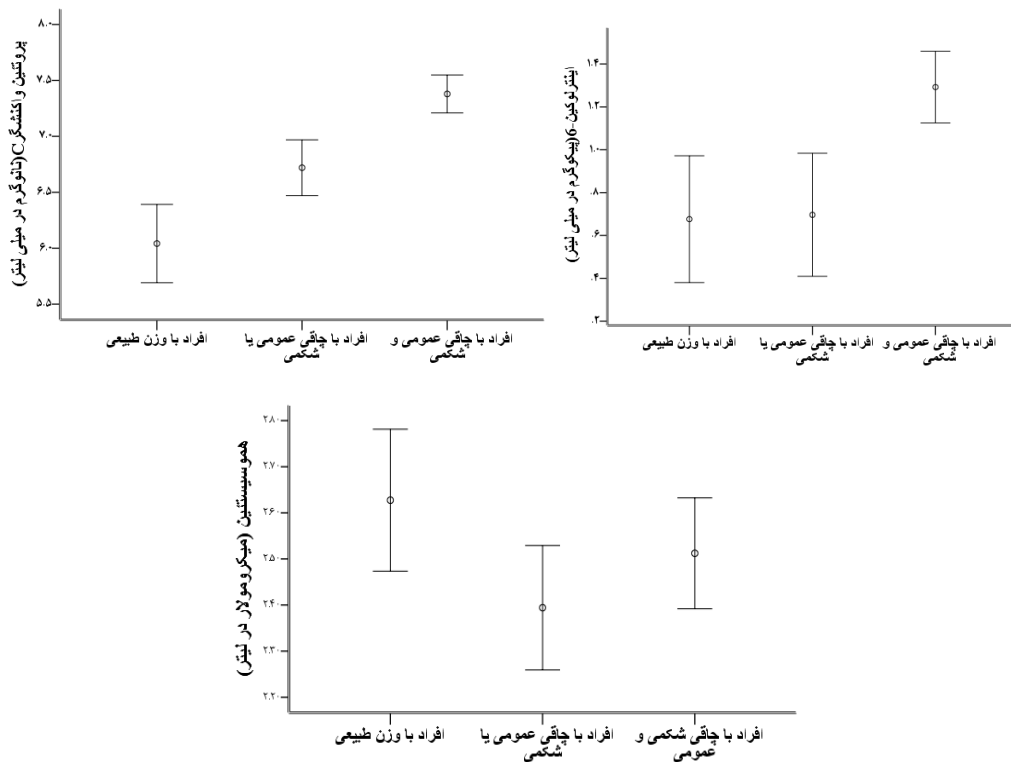
جدول ۳- عوامل پیش‌گویی‌کننده برای فاکتورهای التهابی به تفکیک در افراد مبتلا و غیر مبتلا به چاقی شکمی

فاکتورهای التهابی	گروه بندی افراد	پیشگویی‌کننده	ضریب β	سطح معنی داری	R^2 تعدیل شده (%)
هموسیستئین	مبتلا به چاقی شکمی	دور مچ	۰/۹۵	<۰/۰۰۱	۹۱/۱
	فاقد چاقی شکمی	دور باسن	۰/۹۶	<۰/۰۰۱	۹۲/۲
	مبتلا به چاقی شکمی	دور کمر	۰/۹۸	<۰/۰۰۱	۹۷/۳
پروتئین واکنشگر C	فاقد چاقی شکمی	دور کمر/قد	۰/۹۸	<۰/۰۰۱	۹۵/۷
	مبتلا به چاقی شکمی	دور کمر/قد	۰/۲۷	<۰/۰۰۱	۷
اینترلوکین ۶	فاقد چاقی شکمی	-	-	-	-
	مبتلا به چاقی شکمی	-	-	-	-

در این مطالعه مقطعی، پس از تعدیل اثر سن و جنس، متغیرهایی که بیشترین میزان همبستگی را با فاکتورهای التهابی را داشتند به عنوان متغیرهای مستقل در آنالیز رگرسیون خطی وارد شدند.

گروه مبتلا به چاقی شکمی یا عمومی دارای کم‌ترین سطح سرمی هموسیستئین بودند ($p=۰/۰۱۶$) (شکل ۱). پس از تعدیل سن و جنس برای سطوح چاقی در آنالیز رگرسیون خطی، غلظت hs-CRP حدود $۰/۳۷$ ng/ml ($p=۲/۲۲ \times 10^{-1}$; $۰/۲۶-۰/۴۸$; CI/۹۵) و غلظت IL-6 ($۰/۲۱$ pg/mL ($P_{trend}=۲/۳۳ \times 10^{-1}$) و میانگین غلظت IL-6 به ترتیب شامل $۰/۵۵$ ، $۰/۸۴$ ، $۱/۳۵$ pg/mL ($P_{trend}=۱۸ \times 10^{-۵}$) بود.

بررسی روند سطح سرمی هر یک از فاکتورهای التهابی در سه گروه نرمال، مبتلا به چاقی شکمی یا عمومی و مبتلا به چاقی شکمی و عمومی نشان دهنده وجود یک روند افزایشی برای پروتئین واکنشگر C و اینترلوکین-۶ با افزایش سطوح چاقی بود. میانگین سطح سرمی hs-CRP به ترتیب در سه گروه نامبرده شامل $۰/۵۷$ ، $۰/۷۱$ ، $۰/۸۴$ ng/mL ($P_{trend}=۲/۳۳ \times 10^{-1}$) و میانگین غلظت IL-6 به ترتیب شامل $۰/۵۵$ ، $۰/۸۴$ ، $۱/۳۵$ pg/mL ($P_{trend}=۱۸ \times 10^{-۵}$) بود.



شکل ۱- روند تغییرات غلظت پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین-۶ و هموسیستئین در سطوح مختلف چاقی

بحث

در پژوهش کنونی ارتباط متغیرهای چاقی با غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C، ایتروکین-۶ و هموسیستئین در افراد مبتلا و غیر مبتلا به چاقی شکمی بررسی گردید. بر اساس یافته‌های این مطالعه، سطح سرمی hs-CRP و IL-6 در افراد مبتلا به چاقی شکمی بیشتر از افراد نرمال بود. به علاوه افزایش فاکتورهای التهابی به دنبال بروز چاقی و تغییرات الگوی لیپیدی می‌توانند مستعد کننده افراد برای ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی باشد. بر اساس این مطالعه، مناسب‌ترین شاخص‌های پیش‌گویی کننده برای hs-CRP، IL-6 و Hcy در افراد مبتلا به چاقی شکمی به ترتیب دور کمر، WHtR و دور مچ می‌باشد. نتایج مطالعات پیشین نیز بیانگر نوعی ارتباط مستقیم میان سطح سرمی فاکتورهای التهابی از جمله IL-6 با چاقی می‌باشد. به عنوان مثال، نتایج مطالعه Salzburg و همکاران در سال ۲۰۱۲، نشان دهنده یک نوع همبستگی مثبت بین غلظت سرمی IL-6 و افزایش وزن می‌باشد؛ در این جمعیت لپتین و WHR به عنوان مناسب‌ترین شاخص پیش‌گویی کننده برای ایتروکین-۶ تعیین گردیدند [۱۹]. بر اساس یافته‌های مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۸ مشخص شد که دور کمر، WHR و WHtR مناسب‌ترین فاکتورهای تن سنجی مرتبط با چاقی شکمی در پیش‌گویی مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک (MetS) و بیماری سرخرگ کورونری هستند [۲۰]. ارتباط مستقیم میان چاقی شکمی و hs-CRP در مطالعات پیشین [۲۱، ۲۲] حاکی از آن است که بافت چربی شکمی، به عنوان یکی از منابع اصلی تولید و ترشح سیتوکین‌ها از جمله TNF- α و IL-6، با ترشح فاکتورهای مذکور موجب تحریک بافت کبدی برای تولید و ترشح hs-CRP می‌شود، بنابراین کاهش وزن با کاهش هم‌زمان میزان hs-CRP همراه خواهد بود [۲۳-۲۶]. یافته‌های یک مطالعه در زمینه بررسی ارتباط hs-CRP با اجزای تشکیل دهنده سندرم متابولیک (MetS) نشان داد که اندازه دور کمر مناسب‌ترین شاخص برای پیش‌گویی hs-CRP در جمعیت مورد مطالعه می‌باشد، بنابر نتایج این مطالعه چاقی به ویژه چاقی شکمی با سطح سرمی hs-CRP ارتباط مستقیم دارد به طوری که میزان این فاکتور التهابی در افراد با چاقی

شکمی بیشتر از افراد فاقد چاقی شکمی است [۲۶]. مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۰۷ بر روی ۳۲۶ مرد ژاپنی ۵۹-۳۰ ساله نشان داد که افراد مبتلا به سندرم متابولیک با چاقی شکمی، دارای سطح بالاتری از غلظت سرمی hs-CRP و IL-6 نسبت به افراد فاقد چاقی شکمی بودند، در حالی که سطح سرمی آدیپونکتین بین این دو گروه تفاوت چندانی نداشت. بنابراین تجمع بافت چربی در ناحیه میانی بدن، در افزایش سطح سرمی فاکتورهای التهابی از جمله hs-CRP و IL-6 نقش مهمی دارد [۲۷]. مطالعه‌ای توسط Vaya و همکاران در سال ۲۰۱۲ بر روی بزرگسالان اسپانیایی با بررسی ارتباط هموسیستئین با متغیرهای تن سنجی، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک نشان داد که میزان Hcy در افراد چاق به طور معنی‌داری بیشتر از افراد با وزن طبیعی بود، همچنین در این جمعیت اندازه دور کمر، سطح گلوکز خون و سطح سرمی لپتین به عنوان پیش‌گویی کننده‌های مستقل برای سطح سرمی Hcy تعیین گردیدند. با گروه بندی افراد چاق در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به سندرم متابولیک، میزان Hcy در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت و از میان اجزای تشکیل دهنده سندرم متابولیک، تنها دور کمر با میزان هموسیستئین ارتباط نشان داد. بر اساس مطالعه نامبرده افزایش میزان Hcy با چاقی شکمی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد [۲۸]. مطالعات پیشین نشان دادند که غلظت Hcy در افراد چاق نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود. همچنین افراد با اندازه دور کمر بیشتر از ۱۳۰ cm سطح بالاتری از Hcy را نسبت به افرادی که دور کمر آنها کمتر از ۱۳۰ cm بود نشان دادند، بنابراین چاقی شکمی می‌تواند به عنوان یک شاخص قابل قبول برای سطح سرمی هموسیستئین در نظر گرفته شود [۱۳، ۲۹]. در مطالعه کنونی، روند سطح سرمی Hcy با افزایش سطوح چاقی ارتباطی نشان نداد؛ تفاوت در یافته‌های به دست آمده از مطالعات بر روی جمعیت‌های مختلف، با در نظر گرفتن تغییر نسبت بافت چربی به بافت عضلانی در افراد چاق و تغییر میزان اکسیداسیون سلول‌ها قابل توجه خواهد بود. در مطالعه کنونی، مناسب‌ترین پیش‌گویی‌کننده برای Hcy در میان افراد مبتلا و غیرمبتلا به چاقی شکمی به ترتیب اندازه دور مچ و دور باسن تعیین

نتیجه گیری

بنابر یافته‌های این مطالعه، افراد با چاقی شکمی دارای غلظت افزایش یافته hs-CRP، IL-6 هستند و در این گروه، دور مچ، دور کمر و WHtR به ترتیب مناسب‌ترین پیش‌گویی‌کننده برای فاکتورهای التهابی Hcy، hs-CRP و IL-6 محسوب می‌شوند.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت صندوق حمایت پژوهشگران ایران انجام شده است، کد طرح: ۸۳۰۷۵۸.

گردید. یافته‌های این مطالعه و مطالعات پیشین موکد این مطلب است که چاقی به‌ویژه چاقی شکمی، نوعی التهاب با درجه ضعیف محسوب می‌شود و این گزارش برای اولین بار در مورد جمعیت بزرگسالان تهرانی ارائه شده است. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود: (۱) عدم توانایی جهت پیگیری طولی به‌سوی نقاط نهایی بالینی مانند انسداد میوکاردیال و سکت قلبی (۲) تعداد محدود افراد مورد مطالعه.

مأخذ

- Klein J, Perwitz N, Kraus D, Fasshauer M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 26-32.
- WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. 2010;
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-65.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9; quiz 920.
- Greenberg A S, Obin M S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 461S-465S.
- Trayhurn P, Wood I S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-55.
- Bermudez E A, Rifai N, Buring J, Manson J E, Ridker P M. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1668-73.
- Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul M C, Dahman M, Iannelli A, et al. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1824-33.
- Bisoendial R J, Birjmohun R S, Akdim F, van 't Veer C, Spek C A, Hartman D, et al. C-reactive protein elicits white blood cell activation in humans. *Am J Med* 2009; 122: 582 e1-9.
- Ridker P M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2129-38.
- Dudeja V, Misra A, Pandey R M, Devina G, Kumar G, Vikram N K. BMI does not accurately predict overweight in Asian Indians in northern India. *Br J Nutr* 2001; 86: 105-12.
- Scott J M. Homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 333-4.
- Uysal O, Arkan E, Cakir B. Plasma total homocysteine level and its association with carotid intima-media thickness in obesity. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 928-34.
- Azizi F R M, Emmami H, Madjid M (2000) *Tehran Lipid and Glucose Study*. 3, 242-247.
- Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47: 408-26.
- Azizi F, Ghanbarian A, Momenan A A, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10: 5.
- Delavari A, Forouzanfar M H, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care* 2009; 32: 1092-7.
- Friedewald W T, Levy R I, Fredrickson D S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of

- the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
19. Stelzer I, Zelzer S, Raggam R B, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Translational Research* 2012; 159: 118-124.
20. Nakamura H, Ito H, Egami Y, Kaji Y, Maruyama T, Koike G, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 330-6.
21. Saijo Y, Kiyota N, Kawasaki Y, Miyazaki Y, Kashimura J, Fukuda M, et al. Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 249-58.
22. You T, Ryan A S, Nicklas B J. The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5517-22.
23. Yudkin J S, Stehouwer C D, Emeis J J, Coppel S W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
24. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz D R, Miles J M, Yudkin J S, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-200.
25. O'Brien K D, Brehm B J, Seeley R J, Bean J, Wener M H, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2244-9.
26. Belfki H, Ben Ali S, Bougatef S, Ben Ahmed D, Haddad N, Jmal A, et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in a Tunisian population. *Eur J Intern Med* 2012; 23: e5-9.
27. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 27.
28. Vaya A, Rivera L, Hernandez-Mijares A, de la Fuente M, Sola E, Romagnoli M, et al. Homocysteine levels in morbidly obese patients. Its association with waist circumference and insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;
29. Malavazos A E, Ermetici F, Corsi M M, Tufano A, Morricone L, Ambrosi B. Relation of visceral adiposity, homocysteine levels and left ventricular morphology. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 573-4.

ASSOCIATION BETWEEN ABDOMINAL OBESITY AND HS-CRP, IL-6 AND HCY IN TEHRANIAN ADULTS: TLGS

Bitam Faam¹, Maryam Zarkesh¹, Maryam Sadat Daneshpour¹, Fereidoun Azizi², Mehdi Hedayati^{*1}

1. Cellular and Molecular Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for endocrine sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Endocrine Research Center, Research Institute for endocrine sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: It is now evident that adipose tissue functions as an endocrine organ by releasing adipokines, and the levels of a number of inflammatory markers elevated in overweight and obese individuals. The objective of this study was to examine the association between inflammatory markers (IMs) including C-reactive protein (hs-CRP), Interleukin-6 (IL-6), Homocystein (Hcy) and obesity variables in Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) adults.

Methods: In this cross-sectional study, 352 individuals (132 men and 220 women), age ≥ 19 years, were randomly recruited from among TLGS population. Individuals were categorized based on the waist circumference. The serum levels of IMs were determined using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Results: The mean age of participants was 46.1 ± 16.1 years and Abdominal obesity were present in 199 (56.5%) individuals. The levels of hs-CRP and IL-6 were higher in abdominally obese group (1507 ± 3.3 vs. 577.8 ± 4.3 ng/mL $p < 0.001$) (3.6 ± 3.3 vs. 1.9 ± 3.8 pg/mL $p < 0.001$), and in the same group, the best predictors (based on the adjusted R²) for hs-CRP, IL-6 and Hcy were waist (WC), waist to height ratio (WHtR) and wrist, respectively. Hip and WHtR were the best predictors for Hcy and hs-CRP in normal group; there was no variable significantly correlated with IL-6, therefore it was not possible to consider an independent predictor for IL-6.

Conclusion: According to this study, obesity is associated with IM levels, and in abdominally obese group, the best predictor for Hcy, hs-CRP and IL-6 were Wrist, waist and WHtR respectively.

Keywords: hs-CRP, IL-6, Hcy, abdominal obesity, and TLGS

* No.24, Parvaneh St., Yemen St., Chamran Exp., Tehran, Iran. PO Box: 19395-4763, Tel: +98(21) 22432500 , Fax: +98(21) 22416264, E-mail: Hedayati@endocrine.ac.ir