

## Original Article

### Determine effect of weight loss on serum level of inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, CRP and TNF- $\alpha$ in obese patients with fatty liver disease

Mohammad Hossein Somi<sup>1</sup>, Kamal Boostani<sup>1\*</sup>, Saleh Azadbakht<sup>1</sup>, Mohammad Alizadeh<sup>2</sup>, Amir Taher Eftekharsadat<sup>3</sup>,  
Morteza Ghojzadeh<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>School of Health and Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup>School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\*Corresponding author; E-mail: Kamal\_Boostani@yahoo.com

Received: 4 June 2014    Accepted: 30 July 2014    First Published online: 9 July 2017

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 August;39(3):61-69

#### Abstract

**Background:** Obesity results in a chronic inflammatory state leading to long term adverse effects. The aim of this study is to evaluate effect of low calorie diet and weight loss on serum level of inflammatory markers in patients with fatty liver disease in Iranian population.

**Methods:** In a clinical trial, 40 patients with fatty liver disease in Gastro-hepatothology clinic of Tabriz Imam Reza hospital were introduced to receive a low calorie diet. Serum level of proinflammatory factors (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and Hs-CRP) were measured and compared before and after an 8 week trial of diet.

**Results:** The mean age of the patients was 45.36 $\pm$ 10.51 years (range: 23-70). Nine (22.5%) patients were male and 41 (77.5%) was females. The mean value of weight and body mass index of participants decreased significantly after 8 weeks (a mean decrease of 6.47 $\pm$  3.40 percent in weight). Weight loss in men was significantly more than women.

The mean level of IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and Hs-CRP was significantly decreased after weight loss in both men and women. There was no correlation between amount of weight loss with degree of decrease in inflammatory markers. Decrease of TNF- $\alpha$  was significantly more in younger patients.

**Conclusion:** Weight loss with low calorie diet can decrease the level of IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and Hs-CRP of patients with fatty liver during 8 weeks independent from gender and degree of weight loss.

**Keywords:** Obesity, Cytokines, weight loss, fatty liver.

**How to cite this article:** Somi MH, Boostani K, Azadbakht S, Alizadeh M, Eftekharsadat AT, Ghojzadeh M. [Determine effect of weight loss on serum level of inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, CRP and TNF- $\alpha$  in obese patients with fatty liver disease]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 August;39(3):61-69. Persian.

## مقاله پژوهشی

اثر کاهش وزن بر میزان سرمی سیتو کین های التهابی  $IL-1\beta$ ،  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  و  $CRP$  در افراد چاق  
مبتلا به کبد چربمحمد حسین صومی<sup>۱</sup>، کمال بوستانی<sup>۲\*</sup>، صالح آزاد بخت<sup>۳</sup>، محمد علیزاده<sup>۴</sup>، امیرطاهر افتخار سادات<sup>۴</sup>، مرتضی قوجزاده<sup>۵</sup><sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران<sup>۳</sup> دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران<sup>۴</sup> بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران<sup>۵</sup> دانشکده علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

\*نویسنده رابط؛ ایمیل: Kamal\_Boostani@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۳/۴/۹ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۴/۱۸

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، مرداد و شهریور ۱۳۹۶؛ ۳۹(۳): ۶۱-۶۹

## چکیده

زمینه: چاقی وضعیت التهابی خفیف و مزمنی در بدن ایجاد می کند که عوارض طولانی مدت خواهد داشت. هدف این مطالعه بررسی اثر رژیم غذایی کم کالری و کاهش وزن بر سطوح سرمی مارکرهای التهابی در افراد مبتلا به کبد چرب در جامعه ایرانی است.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی، ۴۰ بیمار مبتلا به بیماری کبد چرب مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی گوارش و کبد مرکز آموزشی- درمانی امام رضا (ع) تبریز، جهت دریافت رژیم کم کالری به درمانگاه تغذیه معرفی شدند. سطوح سرمی فاکتورهای پیش التهابی ( $IL-1\beta$ ،  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  و  $Hs-CRP$ ) قبل از شروع مداخله و پس از ۸ هفته رعایت رژیم غذایی مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران مورد بررسی،  $10/51 \pm 45/36$  سال بود که در محدوده سنی ۷۰-۲۳ سال قرار داشتند. ۹ نفر (۲۲/۵ درصد) مرد و ۴۱ نفر (۷۷/۵ درصد) زن بودند. پس از مدت ۸ هفته، میانگین وزن و میانگین BMI افراد شرکت کننده در این مطالعه بطور معنی داری (بطور میانگین  $3/40 \pm 6/47$  درصد) کاهش پیدا کرده بود. درصد کاهش وزن در مردان بطور معنی داری بیشتر از زنان شرکت کننده بود. میانگین سطح سرمی  $IL-1\beta$ ،  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  و  $Hs-CRP$  پس از کاهش وزن بطور معنی داری در زنان و مردان کاهش پیدا کرد. رابطه معنی داری بین مقدار کاهش وزن با مقدار کاهش فاکتورهای التهابی بدست نیامد. مقدار کاهش  $TNF-\alpha$  در افراد جوانتر بطور معنی داری بیشتر بود.

نتیجه گیری: کاهش وزن توسط رژیم غذایی کم کالری باعث کاهش فاکتورهای پیش التهابی ( $IL-1\beta$ ،  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  و  $Hs-CRP$ ) بیماران مبتلا به کبد چرب در مدت ۸ هفته می شود که این اثر مستقل از جنسیت و مقدار کاهش وزن است.

کلید واژه‌ها: چاقی، سیتوکین ها، کاهش وزن، کبد چرب

نحوه استناد به این مقاله: صومی م، بوستانی ک، آزاد بخت ص، علیزاده م، افتخار سادات، قوجزاده م. اثر کاهش وزن بر میزان سرمی سیتو کین های التهابی  $IL-1\beta$ ،  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  و  $CRP$  در افراد چاق مبتلا به کبد چرب. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۳۹(۳): ۶۱-۶۹

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

چاقی به عنوان اختلال در ترکیب فیزیکی بدن بصورت افزایش نسبی یا مطلق مقدار بافت چربی بدن تعریف می شود. این وضعیت حاصل برهم‌کنش پیچیده بین عوامل محیطی، استعداد ژنتیکی و الگوی رفتار و سبک زندگی انسان است (۱).

چاقی با طیف متنوعی از اختلالات عملکردی و هورمونی مرتبط شناخته شده است که باعث پیشرفت به سمت مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی می‌گردد و نتیجه نهایی آن سندرم متابولیک، ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) و افزایش موربیدیتی و مورتالیتی است. مطالعات مختلف پیشنهاد می‌کنند که این التهاب خفیف ناشی از چاقی، احتمالاً منجر به عوارض طولانی مدتی مثل مقاومت به انسولین (و در نتیجه سندرم متابولیک)، اختلال در کارکرد اندوتلیوم و آترواسکلروز می‌شود و همچنین میانجی مهمی در بروز استئاتوهپاتیت در نمونه حیوانی به شمار می‌رود (۲-۴).

به عبارتی بافت چربی بدن انسان نه تنها محلی برای ذخیره انرژی مازاد، بلکه ارگان اندوکرین فعالی است که مولد تعدادی از پروتئین‌های فعال شناخته می‌شود از جمله: Leptin, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, C-reactive protein (CRP). تظاهر کبدی سندرم متابولیک، به عبارت دیگر کبد چرب، در برگرفته طیف وسیعی از وضعیت‌های کلینیکی و پاتولوژیکی از استئاتوز ساده، استئاتوز با التهاب غیر اختصاصی تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی است و می‌تواند به سمت سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما پیشرفت کند. شیوع کبد چرب غیر الکلی در جمعیت عمومی ۲۵٪ تخمین زده می‌شود که در بین افراد چاق بیش از این است (۵).

با توجه به اهمیت این فاکتورهای التهابی و پیش التهابی در پاتوژنز کبد چرب، مطالعات مختلف به بررسی امکان توقف این روند، راه‌های کاهش این فاکتورها و عوامل موثر بر آنها پرداخته‌اند. تا نتیجه‌گیری نهایی از این مطالعات فعال راه زیادی در پیش است چرا که مطالعات انجام شده علاوه بر تفاوت در نمونه‌های مورد مطالعه، در روش انجام کار، از نظر نوع مداخله، طول زمان و همچنین فاکتورهای اندازه‌گیری شده تفاوت‌های اساسی با هم دارند. توجه به اهمیت موضوع و اینکه علاوه بر نیاز به مطالعات بیشتر در این موضوع، اغلب نتایج موجود مربوط به جوامع غربی هستند و نمونه‌های مورد مطالعه چه از نظر نژاد و چه از نظر رژیم غذایی معمول و سبک زندگی با جامعه ما متفاوت هستند، و همچنین اغلب مطالعات حاضر معطوف به افراد چاق صرف نظر از ابتلا به کبد چرب است، این مطالعه با هدف بررسی اثر رژیم غذایی کم کالری و تغییر وزن بر سطوح سرمی مارکرهای التهابی در افراد مبتلا به کبد چرب در جامعه ایرانی طراحی و انجام شده است.

## روش کار

در این کارآزمایی بالینی، ۴۰ بیمار بالغ مبتلا به بیماری کبد چرب کبدی و  $BMI \geq 30$  مراجعه کننده به درمانگاه‌های تخصصی گوارش و کبد و تغذیه مرکز آموزشی - درمانی امام رضا(ع)، مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از توضیح اهداف مطالعه، جهت انجام طرح از بیماران رضایت نامه کتبی اخذ شده است که شامل اجازه استفاده از اطلاعات ثبت شده و همچنین اخذ نمونه خون در دو نوبت می‌باشد. روش مطالعه به تایید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و روش انجام کار این کارآزمایی بالینی در سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران تحت شماره IRCT2014030515105N2 به ثبت رسیده است. کلیه بیماران مبتلا به کبد چرب که تشخیص آنها توسط فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد تایید شده پس از اخذ شرح حال، معاینه فیزیکی، آزمایشات مربوط به کارکرد کبد و سونوگرافی کبد وارد مطالعه شدند. پس از توضیح اهداف مطالعه و تکمیل فرم رضایت نامه و فرم جمع آوری اطلاعات در مورد مشخصات فردی و دموگرافیک، خونگیری از ورید محیطی در حال ناشتا جهت اندازه‌گیری CRP و سطح سیتوکین‌های  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  انجام گرفت. کلیه بیماران توسط مشاور تغذیه مورد تن سنجی قرار گرفتند. وزن بیماران با ترازوی سکا با دقت ۰/۱ کیلو گرم و با لباس سبک و بدون کفش اندازه‌گیری شد. قد بیماران با متر نواری استاندارد با دقت ۰/۱ سانتیمتر و بدون کفش و به صورتی که پاشنه پاها کاملاً به دیوار تکیه داده شده و سر در صفحه افقی فرانکفورت قرار گرفته بود اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی با استفاده از تقسیم وزن (کیلو گرم) برمجذور قد (متر) محاسبه شد. کلیه بیماران از رژیم کم کالری، فهرستی از فعالیت‌های فیزیکی و نیز فهرست جانشین مواد غذایی دریافت کردند. میزان کاهش وزن مورد انتظار معادل ۳ کیلوگرم در ماه و طول دریافت برنامه غذایی معادل ۸ هفته تنظیم شد. در پایان ۸ هفته، با تمام بیماران تماس گرفته شد و از آنها برای اندازه‌گیری مجدد وزن و خونگیری بار دوم (بصورت ناشتا) دعوت بعمل آمد. نتایج بدست آمده با نتایج ثبت شده در بار اول مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماریهای متابولیک یا التهابی سیستمیک، مصرف فعال داروهای ضدالتهابی، تضعیف کننده ایمنی یا موثر بر وضعیت متابولیک بدن، داروهای مربوط به کاهش وزن یا اشتها بود. کلیه بیماران مبتلا به کبد چرب که تشخیص آنها توسط فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد و پس از اخذ شرح حال، معاینه فیزیکی، آزمایشات مربوط به کارکرد کبد و سونوگرافی کبد در طی مدت مطالعه مسجل شده بود وارد مطالعه شدند. تشخیص کبد چرب بر مبنای رد کردن سایر علل شناخته شده اختلالات کبدی، از جمله مصرف قابل توجه الکل،

صد و کمترین کاهش  $0.5\%$  (درصد). درصد کاهش وزن در مردان بطور میانگین  $3.29 \pm 0.39$  و در زنان بطور میانگین  $3.11 \pm 0.73$  بود. درصد کاهش وزن در مردان بطور معنی داری بیشتر از زنان شرکت کننده بود ( $p=0.026$ ).

همچنین میانگین BMI افراد در زمان اتمام مطالعه و پس از ۸ هفته رژیم غذایی کم کالری  $4.41 \pm 31.46$  بود که بیشترین آن  $44.37$  و کمترین آن  $25.56$  اندازه گیری شد. میانگین BMI افراد شرکت کننده نیز مطالعه بطور معنی داری کاهش پیدا کرده بود ( $p < 0.005$ ) میانگین کاهش BMI نیز در مردان بیشتر از زنان شرکت کننده بود ( $p=0.029$ ).

میانگین  $\pm$  انحراف معیار سطح سرمی  $IL-1\beta$  در ابتدای مطالعه  $1.52 \pm 0.24$  پیکوگرم در میلی لیتر بود که به  $1.40 \pm 0.30$  پیکوگرم در میلی لیتر رسید. بر اساس نتایج آنالیز آماری میانگین سطح سرمی  $IL-1\beta$  پس از کاهش وزن بطور معنی داری کاهش پیدا کرده است ( $p=0.008$ ). میانگین  $\pm$  انحراف معیار سطح سرمی  $IL-6$  در ابتدای مطالعه  $3.46 \pm 1.10$  پیکوگرم در میلی لیتر بود که به  $2.67 \pm 0.64$  رسید و این کاهش پس از کاهش وزن معنی دار ( $p < 0.005$ ) بود. میانگین  $\pm$  انحراف معیار سطح سرمی  $TNF-\alpha$  در ابتدای مطالعه  $14.40 \pm 14.86$  بود که با کاهش معنی داری به  $12.08 \pm 12.69$  پیکوگرم در میلی لیتر بر رسید ( $p < 0.005$ ). میانگین  $\pm$  انحراف معیار سطح سرمی Hs-CRP نیز بطور معنی داری کاهش پیدا کرد و از  $34.81/0.0$   $\pm 50.14/0.2$  به  $26.84/22$   $\pm 32.14/0.9$  پیکوگرم در میلی لیتر رسید ( $p < 0.005$ ). این مقادیر برای مقایسه بهتر در شکل های ۱ و ۲ نشان داده شده اند.

رابطه معنی داری بین مقدار وزن اولیه با مقدار کاهش  $IL-1\beta$  ( $p=0.545$ )، مقدار کاهش  $IL-6$  ( $p=0.844$ )، مقدار کاهش  $TNF-\alpha$  ( $p=0.115$ ) یا مقدار کاهش Hc-CRP ( $p=0.818$ ) بدست نیامد. BMI اولیه نیز رابطه معنی داری با مقدار کاهش  $IL-1\beta$  ( $p=0.557$ )، مقدار کاهش  $IL-6$  ( $p=0.931$ )، مقدار کاهش  $TNF-\alpha$  ( $p=0.189$ ) یا مقدار کاهش Hc-CRP ( $p=0.497$ ) نشان نداد.

رابطه معنی داری بین مقدار کاهش وزن با مقدار کاهش  $IL-1\beta$  ( $p=0.443$ )، مقدار کاهش  $IL-6$  ( $p=0.694$ )، مقدار کاهش  $TNF-\alpha$  ( $p=0.575$ ) یا مقدار کاهش Hc-CRP ( $p=0.227$ ) بدست نیامد. درصد کاهش وزن نیز رابطه معنی داری با مقدار کاهش  $IL-1\beta$  ( $p=0.323$ )، مقدار کاهش  $IL-6$  ( $p=0.565$ )، مقدار کاهش  $TNF-\alpha$  ( $p=0.893$ ) یا مقدار کاهش Hc-CRP ( $p=0.459$ ) نشان نداد.

رابطه معنی داری بین مقدار سن افراد با مقدار کاهش  $IL-1\beta$  ( $p=0.276$ )، مقدار کاهش  $IL-6$  ( $p=0.943$ )، مقدار کاهش Hc-CRP ( $p=0.924$ ) بدست نیامد. مقدار کاهش  $TNF-\alpha$  ( $p=0.022$ ) با سن افراد رابطه معنی داری داشت به این صورت که در افراد جوانتر، سطح  $TNF-\alpha$  پس از کاهش وزن، کاهش چشم گیرتری می یابد ( $\text{pearson correlation}=0.360$ ).

سوء تغذیه، مصرف دارو و استئاتوز مرتبط با حاملگی انجام شد. همچنین وجود هپاتیت های A و B و C و بیماریهای مزمن کبدی مثل هپاتیت اتوایمیون و هماکروماتوزیس رد شدند. روش بررسی علاوه بر شرح حال کامل فردی، شامل سابقه خانوادگی بیماری ویلسون، بیماریهای تیروئید، سلیاک، کمبود  $\alpha_1$ -antitrypsin، سندرم بودکیاری و همچنین مجموعه ای از آزمایشات از جمله موارد زیر بوده است:

Anti-HCV antibody, Hepatitis A IgG, HBS antigen, surface antibody, core antibody, Plasma iron, ferritin, total iron binding capacity, Serum gammaglobulin level, antinuclear antibody, anti smooth muscle antibody, anti-liver/kidney microsomal antibody-1.

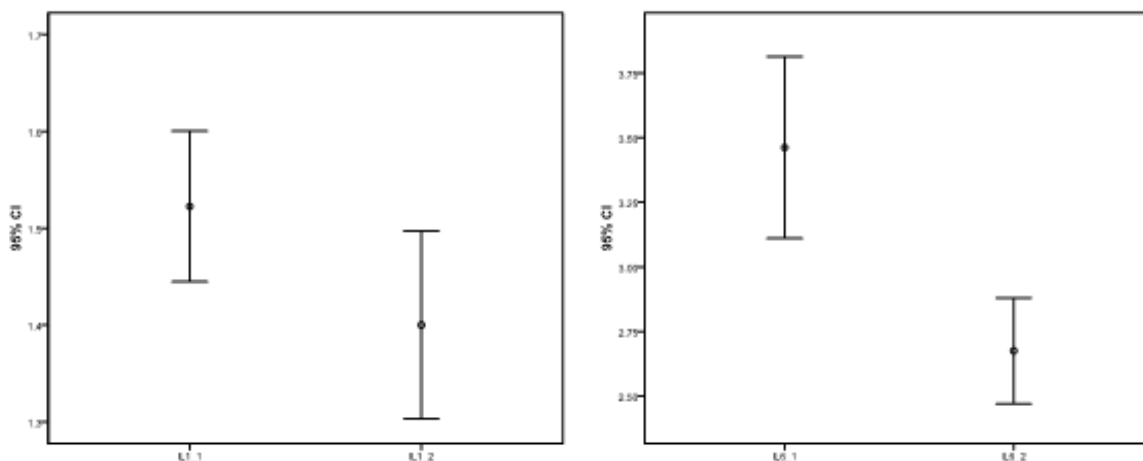
نتایج به دست آمده بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SD) میانه و در مورد متغیرهای کیفی فراوانی و درصد بیان شده است. نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از نمودار Q-Q مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی جفت شده و یا آزمون ویلکاکسون استفاده شد. همچنین رابطه بین متغیرها کمی (سن، مقادیر کاهش وزن و مقادیر کاهش فاکتورهای التهابی) از آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد. در تمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

## یافته‌ها

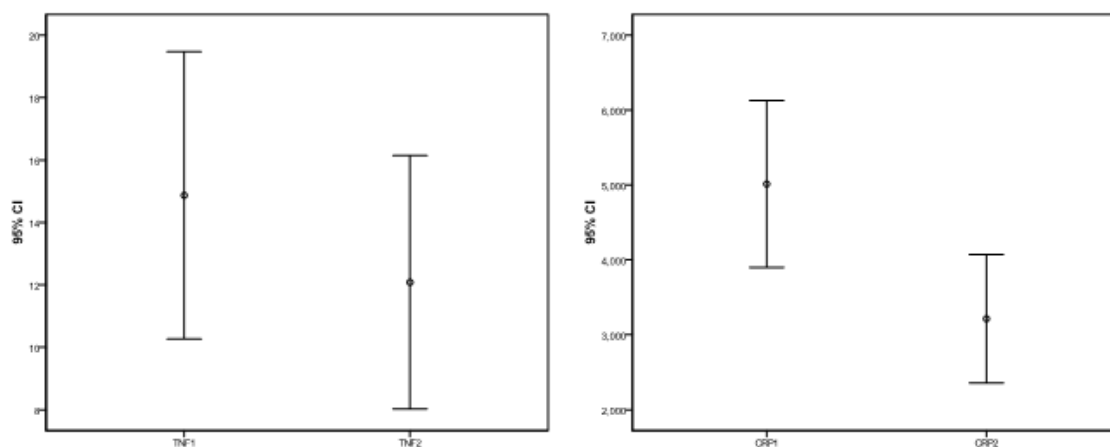
میانگین سنی بیماران مورد بررسی  $45.36 \pm 10.51$  سال بود که جوانترین فرد ۲۳ و مسن ترین فرد ۷۰ سال سن داشتند. ۹ نفر (۲۲/۵ درصد) مرد و ۴۱ نفر (۷۷/۵ درصد) زن بودند. از بین شرکت کنندگان طرح، ۱۳ نفر (۳۲/۵ درصد) دارای تحصیلات زیر دیپلم، ۱۶ نفر (۴۰/۰ درصد) دارای مدرک دیپلم، ۸ نفر (۲۰/۰ درصد) دارای مدرک کارشناسی و ۳ نفر (۷/۵ درصد) دارای مدرک کارشناسی ارشد بودند. میانگین وزن افراد در زمان شروع مطالعه  $14.14 \pm 86.80$  کیلوگرم بود که بیشترین وزن ۱۴۳ کیلوگرم و کمترین وزن ۶۸ کیلوگرم توزین شد. میانگین BMI افراد در زمان شروع مطالعه  $33.66 \pm 3.89$  کیلوگرم بر متر بود که بیشترین آن  $44.37$  و کمترین آن (که توسط معیارهای ورود به مطالعه تعیین شده بود)  $30.0$  اندازه گیری شد. میانگین BMI تفاوت معنی داری بین مردان ( $31.64 \pm 2.82$ ) و زنان ( $37.99 \pm 3.25$ ) شرکت کننده نداشت ( $p=0.054$ ). میانگین وزن افراد شرکت کننده در این مطالعه بطور معنی داری کاهش پیدا کرده بود ( $p < 0.001$ ). میانگین وزن افراد در زمان اتمام مطالعه و پس از ۸ هفته رژیم غذایی کم کالری  $14.25 \pm 81.28$  کیلوگرم بود که بیشترین وزن  $133.0$  و کمترین وزن  $61.0$  کیلوگرم اندازه گیری شد. به عبارت دیگر وزن افراد شرکت کننده بطور میانگین  $3.40 \pm 6.47$  درصد کاهش پیدا کرده بود (بیشترین کاهش  $14.74$

مقدار کاهش IL-1 $\beta$  ( $p=0/809$ )، مقدار کاهش IL-6 ( $p=0/770$ ) مقدار کاهش Hc-CRP ( $p=0/089$ ) همچنین مقدار کاهش TNF- $\alpha$  ( $p=0/437$ ) بدست نیامد.

علی رغم کاهش بیشتر وزن و BMI در مردان، میانگین کاهش شاخص های التهابی در زنان و مردان تفاوت معنی داری نداشت. به عبارت دیگر رابطه معنی داری بین جنسیت افراد با مقدار کاهش



شکل شماره ۱: تغییرات سطح سرمی اینترلوکین ۱ و ۶ قبل و بعد از مداخله



شکل شماره ۲: تغییرات سطح سرمی TNF- $\alpha$  و Hs-CRP قبل و بعد از مداخله

جدول: تغییرات متغیرها قبل و بعد از مطالعه

P.Value	بعد	قبل	متغیر
$P<0/008$	۱/۳۵۰ (۰/۵-۲/۶)	۱/۵۰۰ (۱/۰-۲/۱)	اینتروکین $\beta$
$P<0/001$	۲/۵۰۰ (۱/۴-۴/۶)	۳/۱۰۰ (۲/۲-۶/۶)	اینتروکین ۶
$P<0/001$	۹/۱۵۰ (۶/۵-۱۵/۳)	۱۱/۰۵۰ (۷/۱-۹۰/۰)	TNF- $\alpha$
$P<0/001$	۲۴۹۹/۰۰۰ (۱۶۸/۹-۱۱۷۴۵/۰)	۳۷۵۹/۵۰۰ (۱۳۲/۴-۱۲۵۶۷/۰)	Hs-CRP
$P<0/001$	۸۰/۰۰۰ (۶۱/۰-۱۳۳/۰)	۵۸/۵۰۰ (۶۸/۰-۱۴۳/۰)	وزن

• اعداد به صورت میانه (Min-Max) نمایش داده شده است.

## بحث

شود، می‌تواند اثر چاقی را در بروز مقاومت به انسولین کاهش دهد (۱۱، ۱۲). در مطالعه ما (با توجه به اهداف مطالعه) شاخص‌های مقاومت به انسولین بطور مستقیم مورد بررسی قرار نگرفتند ولی نتایج کلی آن این نتیجه را که کاهش وزن باعث کاهش فاکتورهای التهابی می‌شود تأیید می‌کند. نتایج ما با نتایج این مطالعات از این نظر نیز همخوانی دارد که کاهش فاکتورهای التهابی منحصر به کاهش وزن بواسطه افزایش فعالیت و مصرف انرژی نیست و با کاهش وزن بواسطه کاهش مقدار کالری نیز قابل دسترسی است.

کاهش وزن با روش‌هایی غیر از کاهش دریافت کالری و افزایش مصرف کالری نیز مورد توجه محققان بوده است. در مطالعه‌ای کاهش وزن بسیار زیاد پس از عمل جراحی، باعث کاهش  $CRP$  شد ولی تغییری در سطح ایترلوکین ها و فاکتور نکروز دهنده تومور ایجاد نکرد (۱۳). این مطالعه چنین نتیجه می‌گیرد که بافت چربی به خودی خود در تولید این فاکتور التهابی نقش دارد. تفسیر نتایج این مطالعات باید با در نظر گرفتن روابط پیچیده آبشار التهابی نیز باشد. علاوه بر اینکه تولید  $CRP$  و  $TNF-\alpha$  (همانطور که پیشتر توضیح داده شده است) با وضعیت بافت چربی بدن مرتبط هستند،  $IL-6$  اصلی ترین القاء کننده تولید  $CRP$  در کبد است (۱۴) و تولید  $IL-6$  نیز تا حد زیادی تحت تأثیر القائی  $TNF-\alpha$  است (۴). با در نظر گرفتن اینکه کاهش بافت چربی توسط عمل جراحی، منجر به کاهش تمام این فاکتورها نمی‌شود و از طرفی مطالعاتی مثل مطالعه ما نشان می‌دهند که کاهش وزن بر روی اغلب فاکتورهای التهابی اثر کاهنده دارد، به نظر می‌رسد اثر کاهش وزن پس از کاهش مقدار کالری نتیجه بهتری در پی داشته باشد. علاوه بر این، وجود میانجی‌های دیگری نیز در این روند التهابی دور از انتظار نیست که ممکن است بر کلیت وضعیت التهابی موثر باشند. دسته دیگری از مطالعات نیز اثر کاهش وزن تنها توسط رژیم های غذایی کم کالری را بر کاهش وضعیت التهابی بدن بررسی کرده اند. اهمیت این مطالعات با توجه به این نکته که کاهش وزن از درمان های اصلی بیماری کبد چرب است، کاربرد بالینی بیشتری پیدا می‌کند (۱۵).

البته نتایج این مطالعات بدیل تفاوت هایی در روش کار، در برخی موارد با هم متفاوت هستند. نتایج چند مطالعه که بر روی کودکان و نوجوانان انجام شده است نشان داده‌اند که فعالیت بدنی بعلاوه رژیم غذایی کم کالری (به مدت ۲ هفته) قادر به کاهش مقادیر سرمی  $IL-6$ ،  $IL-8$  و  $TNF-\alpha$  است (۱۶-۱۸). یکی از محدودیت های مطالعات ذکر شده (که در مطالعه ما نیز وجود دارد) عدم پیگیری طولانی مدت پس از اتمام دوره مداخله است تا مشخص شود اثرات مفید تا چه مدت پس از قطع روند کاهش وزن، پایدار هستند. نتایج مطالعه حاضر و اکثر مطالعات مشابه، رابطه خاصی بین مقدار کاهش وزن و نتایج ضد التهابی این روند گزارش نمی-

نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش وزن پس از رعایت ۸ هفته رژیم غذایی کم کالری، منجر به کاهش معنی دار سطح سرمی  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  و  $Hs-CRP$  در مردان و زنان مبتلا به کبد چرب می‌شود. این تغییرات با مقدار کاهش وزن و کاهش  $BMI$  رابطه‌ای نداشتند. این تغییرات با سن افراد نیز رابطه خاصی نداشتند جز اینکه در افراد جواتن، سطح  $TNF-\alpha$  پس از کاهش وزن، کاهش چشم‌گیرتری یافت. نتایج این مطالعه به روشن تر شدن اثرات کاهش وزن به عنوان روند درمان بیماری کبد چرب کمک می‌کند. ابتلا به کبد چرب و وجود معیارهای سندرم متابولیک رابطه بسیار نزدیکی باهم دارند (۶). انباشت چربی در سلولهای کبدی، مقاومت به انسولین، افزایش کسیداسیون چربی و افزایش تولید کبدی فاکتورهای التهابی، چرخه‌ای منجر به یک حالت التهابی مزمن در بدن را ایجاد می‌کند (۷). مطالعات مختلفی وجود این حالت التهابی را در بیماران مبتلا به کبد چرب نشان داده‌اند که با افزایش فاکتورهای التهابی اثبات شده‌است (۸). در پی یافتن راه حلی برای این حالت التهابی مزمن مطالعات مختلفی انجام شده‌اند. برخی مطالعات به بررسی اثر مصرف مواد آنتی اکسیدان پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای بر روی بیش از صد دانشجوی دارای اضافه وزن، مصرف لیکوپن (از دسته کاروتنوئیدها) باعث کاهش مقدار ایترلوکین ۶ شد ولی تغییری در سطح  $TNF-\alpha$  و ایترلوکین ۸ بوجود نیامد (۹). در مطالعه طولانی‌تری، استفاده از رژیم غذایی مدیترانه‌ای که غنی از فیبر، روغن زیتون، میوه و سبزیجات است در مقایسه با رژیم معمول غربی، پس از مدت دو سال منجر به کاهش معنی دار وزن و همچنین کاهش سطح ایترلوکین ۷ و ۶ و  $Hs-CRP$  شد (۱۰). روش کاهش وزن در این مطالعه شباهت بسیاری با مطالعه ما دارد با این تفاوت اصلی که محدودیت خاصی در مقدار کالری دریافت شده لحاظ نشده است. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، رژیم غذایی منجر به کاهش وزن (که بطور معمول شامل مقدار متناسبی از گروه های مختلف غذایی است)، علاوه بر داشتن اثرات مفید بصورت کاهش مقدار فاکتورهای التهابی در مقایسه با رژیم غذایی مدیترانه‌ای باعث حصول این نتیجه در مدت کوتاهی می‌شود.

دسته دیگر مطالعات، اثر کاهش وزن بواسطه فعالیت بدنی و ورزش را بر روی سطح فاکتورهای التهابی بررسی کرده‌اند. در اغلب این مطالعات دیده می‌شود که با اینکه افراد چاق نسبت به افراد لاغر، دارای سطوح بالاتر ایترلوکینها و پروتئین التهابی سرم هستند، هیچ تفاوتی در سطح نشانگرهای التهابی در افراد لاغر فعال و لاغر غیرفعال از نظر بدنی دیده نمی‌شود (۱۱). بنابراین چاقی عامل قویتری نسبت به بی تحرکی جسمانی در بروز مقاومت انسولین شناخته شده است و از طرف دیگر، فعالیت بدنی دارای اثر ضد التهابی دانسته شده و در صورتی که باعث کاهش وزن

فاکتورها شده است (۲۳، ۲۴). البته این مطالعه نیز Hs-CRP را اندازه گیری نکرده است. یکی از نقاط تمایز مطالعه حاضر با اغلب مطالعات ذکر شده، اثبات وجود کبد چرب در افراد شرکت کننده است. در اغلب مطالعات مربوط به اثر درمانی کاهش وزن، به وضعیت کبدی افراد چاق توجهی نشده است (۲۳-۲۵) و ممکن است نمونه‌ها از این نظر تفاوت‌های زیادی با یکدیگر داشته باشند. بنابراین نتایج مطالعه اخیر از این امتیاز برخوردار است که نمونه مورد بررسی همگی بیماران مبتلا به کبد چرب هستند و با توجه به اینکه کاهش وزن جزء مهمی از درمان این بیماران است، نتایج مطالعه حاضر بیشتر کاربرد بالینی واضح تری پیدا می کنند.

همچنین مطالعات بسیار معدودی درباره اثر کاهش وزن بر فاکتورهای التهابی در جامعه ایرانی در دست است و اغلب مطالعات مربوط به جوامع غربی هستند. هیچ کدام مطالعات مربوط به جامعه ایرانی، وضعیت کبدی افراد شرکت کننده را گزارش نکرده اند. با توجه به تفاوت‌های سرشتی و همچنین تفاوت در سبک زندگی و رژیم غذایی جمعیت ایرانی و غربی، نتایج چنین مطالعاتی جایگاه خاص خود را خواهند داشت.

### نتیجه‌گیری

کاهش وزن پس از رعایت ۸ هفته رژیم غذایی کم کالری، منجر به کاهش معنی دار  $\text{Hs-CRP}$  و  $\text{TNF-}\alpha$ ،  $\text{IL-6}$ ،  $\text{IL-1}\beta$  در مردان و زنان مبتلا به کبد چرب شد. این تغییرات با مقدار کاهش وزن و کاهش BMI رابطه ای نداشتند. این تغییرات با سن افراد نیز رابطه خاصی نداشتند جز اینکه در افراد جوانتر، سطح  $\text{TNF-}\alpha$  پس از کاهش وزن، کاهش چشم‌گیرتری یافت.

### قدردانی

این مطالعه از نظر علمی و مالی از طرف مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز حمایت شده است.

کنند (۱۴-۱۸). برخلاف این مطالعات، در یک بررسی که کاهش وزن با استفاده از رژیم غذایی بسیار کم کالری حاصل شده است، کاهش وزن بیش از ۱۰ درصد برای کاهش فاکتورهای التهابی (CRP و فیبرینوژن) و استمرار طولانی مدت (۳ ساله) این روند لازم دانسته شده است (۱۹). همانطور که ذکر شد، در مطالعه ما و اغلب مطالعات دیگر چنین مقداری برای حصول نتایج ضد التهابی گزارش نشده است. در افراد شرکت کننده در مطالعه ما تنها ۵ نفر (۱۲/۵ درصد) بیش از ۱۰ درصد کاهش وزن داشتند که با توجه به نوع رژیم غذایی قابل انتظار است و آنالیز داده‌ها نشان داد که رابطه خاصی بین مقدار کاهش وزن یا کاهش BMI با کاهش فاکتورها در کوتاه مدت وجود ندارد. یکی از دلایل این تفاوت می تواند این نکته باشد که مقدار CRP به عنوان یک نشانگر وضعیت حاد، پس از رعایت رژیم غذایی بسیار کم کالری کاهش نیافته است، یا کاهش ناچیزی داشته که تحت تاثیر وضعیت حاد بدن بوده است. چنین توجیهی با توجه به حصول نتایج مشابه پس از عمل جراحی جهت کاهش وزن (۲۰) بسیار محتمل به نظر می‌رسد. علاوه بر این، با در نظر گرفتن مطالعات دیگری که کاهش ۵-۲/۵ درصدی وزن را برای بهبود سندرم متابولیک و حساسیت به انسولین موثر می دانند (۲۱) می‌توان نتیجه گرفت که کاهش وزن در هر مقدار بر کاهش فاکتورهای التهابی موثر است ولی ممکن است این رابطه حالت دوز-پاسخ داشته باشد و کاهش وزن بیشتر اثرات مفید بیشتری داشته باشد.

از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به اندازه گیری همزمان مقادیر سرمی  $\text{Hs-CRP}$ ،  $\text{IL-6}$ ،  $\text{IL-1}\beta$  و  $\text{TNF-}\alpha$  اشاره کرد که در اکثر مطالعات انجام نشده است. وجود اثرات القائی این فاکتورهای التهابی بر روی هم (۲۲) تفسیر نتایج را در مواردی که فقط برخی از آنها اندازه گیری شده‌اند مشکل می‌کند و در دست داشتن مقادیر تمام این فاکتورها نمای صحیح تری از روند التهابی بدست می‌دهد. الگوی کلی مشاهده شده در مطالعه ما (کاهش در هر چهار فاکتور) در معدود مطالعاتی که تمام این فاکتورها را اندازه گیری کرده اند نیز گزارش شده است. در مطالعه ای بر روی مردان چاق، کاهش وزن بواسطه رژیم غذایی کم کالری باعث کاهش این

## References

- Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. *Int J Endocrinol* 2013; 678159. doi: 10.1155/2013/678159
- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2004; 28: 852-857. doi: 10.1038/sj.ijo.0802539
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00463-3
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity Research* 2003; 11: 1278-1289. doi: 10.1038/oby.2003.174
- Nobili V, Marcellini M, Devito R. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and

- effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006; **44**(2): 458-465. doi: 10.1002/hep.21262
6. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; **143**(10): 722-728. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009
  7. Cencello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *B J O G* 2006; **113**(10): 1146-1147. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x
  8. Nigam P, Bhatt SP, Misra A, Vaidya M, Dasgupta J, Chadha DS. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Closely Associated with Sub-Clinical Inflammation: A Case-Control Study on Asian Indians in North India. *PLoS One* 2013; **8**(1): e49286. doi: 10.1371/journal.pone.0049286
  9. Ghavipour M, Saedisomeolia A, Djalali M, Sotoudeh G, Eshraghyan M R. The effect of tomato juice on serum concentrations of IL-6, IL-8, CRP and TNF- $\alpha$  of over-weight or obese girl students of Tehran University of Medical Science. *Scientific Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research* 2012; **10**(2): 29-38. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.08.184
  10. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Guigliano F, Guigliano G, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. *JAMA* 2004; **292**(12): 1440-1446. doi: 10.1001/jama.292.12.1440
  11. Amani Shalamzari S, Agha Alinejad H, Gharakhanlou R, Molanouri Shamsi M, Talebi Badrabadi. The effect of Body Composition and Physical Activity on Basal Levels of Insulin, Glucose, IL-18, IL-6 & CRP and Their Relationship with Insulin Resistance. *Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism* 2010; **11**(6): 669-706.
  12. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**(8): 3864-3866. doi: 10.1210/jcem.87.8.8781
  13. Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, et al. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obesity* 2002; **26**(5): 659-662. doi: 10.1038/sj/ijo/0801970
  14. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obes Rev* 2007; **8**(1): 31-36. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00314.x
  15. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. For the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; **377**(15): 557-567. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5
  16. Kopp HP, Krzyzanowska K, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer AF, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005; **29**(7): 766-771.
  17. Heinrich PC, Horn F, Graeve L, Dittrich E, Kerr I, Müller-Newen G. Interleukin-6 and related cytokines: effect on the acute phase reaction. *Z Ernahrungswiss* 1998; **37**(1): 43-49. doi: 10.1042/bj3340297
  18. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *ArteriosclerThrombVascBiol* 1999; **19**: 972-978. doi: 10.1161/01.ATV.19.4.972
  19. Izadpanah A, Barnard RJ, Almeda AJ, Baldwin GC, Bridges SA, Shellman ER, et al. A short-term diet and exercise intervention ameliorates inflammation and markers of metabolic health in overweight/obese children. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; **303**(4): E542-550. doi: 10.1152/ajpendo.00190.2012
  20. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 2007; **191**(1): 98-106. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.011
  21. Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. *Metabolism* 2006; **55**(7): 871-878. doi: 10.1016/j.metabol.2006.03.001
  22. Cencello r, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *B J O G* 2006; **113**(10): 1146-1147. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01004.x
  23. VanDielen FMH, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**(8): 4062-4068. doi: 10.1210/jc.2003-032125



24. Lofgren IE, Herron KL, West KL, Zern TL, Brownbill RA, Ilich JZ, et al. Weight loss favorably modifies anthropometrics and reverses the metabolic syndrome in premenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005; **24**(6): 486-493. doi: 10.1080/07315724.2005.10719494
25. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Effect of weight loss in obese men. *Eu J Endocrinology* 2003; **148**(5): 535-542.