

بررسی اثر محدودیت متوسط کربوهیدرات رژیم غذایی و جایگزینی آن با چربی‌ها بر سطح آدیپوسیتوکین‌ها، بیومارکرهای التهابی سرم و شاخص‌های مربوط به عملکرد آندوتلیال در زنان مبتلا به سندرم متابولیک

سمیه السادات رجایی^۱، دکتر لیلا آزادبخت^۲، پروانه صانعی^۱، دکتر مجید خزاعی^۳، دکتر احمد اسماعیل‌زاده^۲

نویسنده‌ی مسوول: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، گروه تغذیه‌ی جامعه esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir دریافت: ۹۱/۱/۲۸ پذیرش: ۹۱/۶/۶

چکیده

زمینه و هدف: محدودیت کربوهیدرات رژیم غذایی یکی از رویکردهای موثر در کنترل سندرم متابولیک است. لیکن اطلاعات محدودی در زمینه‌ی نقش فرایندهای التهابی در این خصوص ارایه شده است.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی مقطعی، ۳۰ زن دارای اضافه وزن یا چاقی (BMI بالای 25 kg/m^2) مبتلا به سندرم متابولیک، به‌طور تصادفی به دو گروه مصرف کننده رژیم پرکربوهیدرات (۶۰ تا ۶۵ درصد کربوهیدرات، ۲۰ تا ۲۵ درصد چربی) و رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات (۴۳ تا ۴۷ درصد کربوهیدرات، ۳۶ تا ۴۰ درصد چربی) به مدت ۶ هفته تقسیم شدند. پس از ۲ هفته دوره‌ی Wash out، مرحله‌ی دوم به مدت ۶ هفته با دریافت رژیم غذایی که در فاز اول دریافت نشده بود، ادامه یافت. در شروع و پایان هر مرحله بیومارکرهای التهابی (SAA ، $hs \text{ TNF-}\alpha$ ، $hs \text{ IL-6}$ ، $hs \text{ CRP}$)، شاخص‌های مربوط به عملکرد آندوتلیال ($sVCAM-1$ ، $sICAM-1$ ، $E\text{-selectin}$) و آدیپوسیتوکین‌ها (لپتین و آدیپونکتین) در حالت ناشتا اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: مصرف رژیم پرکربوهیدرات با افزایش سطح SAA ($2/27 \pm 1/22 \mu\text{g/mL}$) همراه بود، در حالی‌که رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات منجر به چنین اثرات نامطلوبی نشد ($P=0/04$). سطح سرمی لپتین و آدیپونکتین تنها به‌دنبال رژیم پرکربوهیدرات کاهش یافت ($P<0/05$). لیکن تفاوت معنی‌داری بین دو رژیم بر این مارکرها وجود نداشت ($P>0/05$). غلظت CRP ، $IL-6$ و $TNF-\alpha$ تحت تاثیر هیچ یک از رژیم‌های غذایی قرار نگرفت. مصرف رژیم‌های تجویز شده، تفاوت اثر معنی‌داری بر غلظت $sVCAM-1$ ، $sICAM-1$ و $E\text{-selectin}$ نداشتند.

نتیجه‌گیری: جایگزینی نسبی کربوهیدرات رژیم غذایی با چربی‌های غیراشباع در کوتاه مدت، تاثیر معنی‌داری بر سطح آدیپوسیتوکین‌ها، بیومارکرهای التهابی سرم و شاخص‌های مربوط به عملکرد آندوتلیال به‌جز سطح SAA در سندرم متابولیک ندارد.

واژگان کلیدی: کربوهیدرات، رژیم غذایی، چاقی، سندرم متابولیک، CRP ، آدیپونکتین، عملکرد آندوتلیال

۱- کارشناس ارشد، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- دکترای تخصصی تغذیه، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات امنیت غذایی

۳- دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه

در سال‌های اخیر سندرم متابولیک به دلیل شیوع روز افزون (۱) و نیز پیوستگی تنگاتنگ آن با دیگر بیماری‌های التهابی مزمن همچون چاقی، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و پرفشاری خون (۲) توجه زیادی را به خود جلب نموده است. بنابر آمار منتشر شده حدود ۳۴ درصد از بزرگسالان در آمریکا (۳)، ۳۵ درصد از بزرگسالان (۴) و ۱۰ درصد از کودکان (۵) در ایران مبتلا به این سندرم هستند. زنان ایرانی نیز در مقایسه با زنان سراسر دنیا، بیشترین شیوع سندرم متابولیک را دارند (۶). فرایندهای التهابی نقش اساسی در شروع و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های مزمن ناتوان کننده همچون آترواسکلروز، دیابت نوع دو، سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم متابولیک دارند (۷-۹). بنابر مطالعات متعدد، شاخص‌های التهابی بیان عوامل مداخله کننده در انتقال طبیعی سیگنال انسولین را افزایش می‌دهد (۱۰). این درحالی است که مقاومت انسولینی به عنوان نقص اصلی سندرم متابولیک معرفی شده است (۱۱). مناسب‌ترین رژیم غذایی برای مبتلایان به این سندرم هنوز به روشنی تعیین نشده است. مطالعات نشان می‌دهد مصرف رژیم‌های غذایی کم کربوهیدرات در مقایسه با رژیم‌های غذایی کم چرب، منجر به کنترل بهتر مقاومت انسولینی و تمامی اجزای سستی سندرم متابولیک می‌گردد (۱۱-۱۳). اما مشخص نیست که آیا فرایندهای التهابی و نحوه عملکرد آندوتلیال عوامل واسطه کننده این نتایج باشند. تاکنون مطالعات محدودی به بررسی تاثیر رژیم غذایی کم کربوهیدرات بر مارکرهای التهابی پرداخته‌اند (۱۴-۱۶). برخی از محققین مشاهده کردند که در مقایسه با رژیم غذایی کم چرب، مصرف رژیم غذایی کم کربوهیدرات سطح سیتوکین‌های التهابی را بیشتر کاهش می‌دهند (۱۴). این درحالی است که سایر مطالعات موفق به یافتن چنین اثر معنی‌داری نشده‌اند (۱۵). نکته‌ی قابل توجه آن است که اکثر مطالعات قبلی بر محدودیت شدید کربوهیدرات

مشابه رژیم غذایی کتوژنیک متمرکز شده‌اند (۱۷-۱۵). درحالی که پیروی مداوم و بلند مدت از چنین رویکردی برای افراد سالم، به ویژه در کشورهای جهان سوم که کربوهیدرات بیش از ۶۰ درصد از کالری دریافتی افراد را تشکیل می‌دهد، بسیار مشکل خواهد بود (۱۸)؛ به نظر می‌رسد محدودیت متوسط کربوهیدرات دریافتی انتخاب بهتری برای این جوامع باشد و به تبعیت بیشتر در درازمدت بیانجامد. از سویی دیگر، مطالعات قبلی بر روی افراد سالم با وضعیت التهابی طبیعی صورت گرفته است (۱۷-۱۵) هرچند به منظور فهم بهتر اثرات این رژیم غذایی بر میانجی‌های التهابی، افراد مبتلا به سندرم متابولیک که التهاب خفیف سیستمیک دارند (۹) کاندیداهای بهتری هستند. تنها دو مطالعه در دست است که اثرات رژیم‌های غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات را بر التهاب ارزیابی کرده‌اند که هر دو بر روی افراد سالم متمرکز شده‌اند (۱۹ و ۲۰). نکته‌ی دیگر آن‌که اکثر کارآزمایی‌های بالینی موجود در این زمینه از طراحی موازی استفاده کرده‌اند (۱۶-۱۴)؛ در حالی که در مداخلات تغذیه‌ای و رژیم‌های کاهش وزن، به منظور کنترل عوامل مخدوشگر همچون ژنتیک، طراحی متقاطع مناسب‌تر خواهد بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی اثرات محدودیت متوسط کربوهیدرات رژیم غذایی و جایگزینی آن با چربی‌های غیراشباع بر سطح سرمی آدیپوسیتوکین‌ها، بیومارکرهای التهابی و شاخص‌های مربوط به عملکرد آندوتلیال در میان زنان مبتلا به سندرم متابولیک صورت گرفت.

روش بررسی

کارآزمایی بالینی حاضر به روش متقاطع و تصادفی، بدون کورسازی (Randomized Cross-Over Clinical Trial)، بر روی زنان چاق و دارای اضافه وزن (نمایه‌ی توده بدنی بیش‌تر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع)، مبتلا به سندرم متابولیک بر اساس معیارهای برنامه آموزش کلسترول ملی - پانل درمانی

اصفهان مورد تأیید قرار گرفت و در وب سایت ایرانی ثبت کارآزمایی‌های بالینی (www.irct.ir) با کد (IRCT201105131485N3) به ثبت رسید.

در شروع، اطلاعات مربوط به خصوصیات دموگرافیک، سابقه‌ی پزشکی، مصرف داروها و مکمل‌ها جمع‌آوری شد. قبل از هرگونه مداخله تغذیه‌ای، تمامی شرکت کنندگان یک دوره ۲ هفته‌ای Run-in را پشت سر گذاشتند که در طی آن شرکت کنندگان هیچ تغییری در دریافت‌های عادی غذایی و سطوح فعالیت فیزیکی خود ایجاد نکردند. به افراد آموزش داده شد که چگونه دریافت‌های غذایی و فعالیت فیزیکی خود را ثبت کنند و هر فرد یک ثبت غذایی سه روزه (۲ روز عادی و ۱ روز تعطیل هفته) و یک ثبت دو روزه‌ی فعالیت فیزیکی را در این دوره تکمیل کرد. پس از دوره Run-in، شرکت کنندگان بر طبق طراحی مطالعات متقاطع تصادفی شده، برای مدت ۶ هفته به صورت تصادفی ساده به دو گروه دریافت کننده‌ی رژیم غذایی پرکربوهیدرات یا گروه دریافت کننده رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات (که در ذیل توضیح کامل آن آمده است) تقسیم شدند. دوره‌های درمانی با یک دوره‌ی ۲ هفته‌ای Wash-out (آگیری) از یکدیگر مجزا شدند. در طی مطالعه هر دو هفته یک بار، ثبت‌های غذایی و فعالیت فیزیکی توسط هر شرکت کننده تکمیل گردید. از افراد خواسته شده بود که میزان فعالیت فیزیکی و مصرف مکمل‌های غذایی خود را در طول مطالعه تغییر ندهند. اندازه‌گیری‌های آنروپومتریکی و بیوشیمیایی قبل و بعد از هر دوره مداخله در حالت ناشتا صورت گرفت.

از آنجایی که تمامی شرکت کنندگان چاق دچار اضافه وزن بودند، رژیم‌های غذایی با محدودیت کالری جهت کاهش وزن برای تمامی افراد در هر دو دوره تنظیم شد (۳۵۰ تا ۷۰۰ کیلوکالری کمتر از میزان انرژی مورد نیاز هر فرد). انرژی مورد نیاز هر فرد هم بر اساس مصرف انرژی در حالت استراحت با استفاده از معادله‌ی هریس-بندیکت و میزان

شماره سه بزرگسالان (ational Cholesterol Education Program -Adult Treatment Panel III یا NCEP-ATP III) صورت گرفت. شرکت کنندگان این مطالعه زنان غیر سیگاری ۲۰ تا ۶۵ ساله بودند که شیردهی یا حاملگی نداشتند؛ رژیم غذایی خاصی را در سه ماه قبل دنبال نمی‌کردند؛ مبتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، تیروئید، دستگاه گوارش، دیابت، آرتریت روماتوئید، لوپوس، عفونت شدید، تروما، جراحی و آلرژی نبودند؛ دریافت کننده‌ی داروهای مؤثر بر وزن، اشتها، فشارخون، التهاب و متابولیسم چربی و کربوهیدرات نبودند. حجم نمونه‌ی مورد نیاز برای مطالعه‌ی حاضر با استفاده از سطح سرمی پروتئین واکنشگر C-reactive protein (یا CRP) به‌عنوان متغیر وابسته‌ی کلیدی (۱۶)، سطح معنی داری ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰ درصد، در فرمول استاندارد برای کارآزمایی بالینی دو مرحله‌ای با طراحی متقاطع (۲۲) محاسبه شد. بر این اساس حجم نمونه مورد نیاز برای کل مطالعه (هر دو گروه با هم) ۲۰ نفر یعنی هر گروه ۱۰ نفر برآورد گردید. برای جذب بیماران واجد شرایط، آگهی‌های شرکت در طرح تحقیقاتی در اماکن عمومی، دانشگاه و کلینیک‌های وابسته به آن توزیع شد. با توجه به طراحی متقاطع و طولانی بودن مدت مطالعه، با در نظر گرفتن نزدیک به ۵۰ درصد ریزش افراد، از میان ۳۱۶ داوطلب غربالگری شده از نظر معیارهای ورود، ۳۹ زن شرایط ورود را داشتند و در مطالعه ثبت نام کردند. ۹ نفر از آن‌ها در مرحله‌ی اول به علت جراحی (۱ نفر)، شکستگی لگن (۱ نفر)، حاملگی (۱ نفر)، مراقبت از فرد حامله (۱ نفر) یا فرزند بیمار (۱ نفر)، مسافرت (۱ نفر)، و دیگر دلایل شخصی (۳ نفر) از مطالعه خارج شدند. لازم به ذکر است تمامی این بیماران قبل از شروع مرحله‌ی اول رژیم درمانی از مطالعه خارج شدند. سرانجام، مطالعه با ۳۰ نفر به پایان رسید. تمامی شرکت کنندگان فرم رضایت نامه‌ی آگاهانه را امضا کردند. این مطالعه به‌وسیله کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی

فعالیت فیزیکی آن فرد محاسبه شد. ترکیب درشت مغذی‌های رژیم غذایی پرکربوهیدرات مشابه با رژیم غذا معمول ایرانی‌ها (۱۸) بود (۶۰ تا ۶۵ درصد از انرژی از کربوهیدرات و ۲۰ تا ۲۵ درصد از چربی‌ها)؛ در حالی که در رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات، ۴۳ تا ۴۷ درصد کل انرژی دریافتی از کربوهیدرات و ۳۶ تا ۴۰ درصد از چربی حاصل می‌شد. به عبارتی دیگر در رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات، با روغن‌های گیاهی غیر هیدروژنه جایگزین شد. محتوای پروتئین هر دو رژیم غذایی ۱۵ تا ۱۷ درصد از کل انرژی را تشکیل می‌داد. رژیم‌های غذایی به صورت یک منوی غذایی ۷ روزه طراحی و در اختیار هر شرکت کننده قرار گرفت. برای تسهیل تبعیت افراد از رژیم‌های غذایی، لیست جانشین‌های گروه‌های غذایی به همراه تعداد واحد مورد نیاز روزانه از هر گروه غذایی هم به هر شرکت کننده داده شد و اهداف هر دوره مطالعه و لیست جانشینی به تک افراد آموزش داده شد. تبعیت از رژیم‌های غذایی با استفاده از ثبت‌های غذایی هر دو هفته یک بار مورد ارزیابی قرار گرفت. دریافت‌های غذایی ثبت شده توسط افراد با استفاده از نرم افزار Nutritionist-IV که برای غذاهای ایرانی تعدیل شده بود، برای محاسبه‌ی محتوای انرژی و درشت مغذی‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ده میلی‌لیتر نمونه‌ی خون سیاهرگی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد و سریعاً به مدت ۱۰ دقیقه در ۲۵۰۰ فریزر -۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد برای آنالیزهای بعدی نگهداری شد. غلظت‌های سرمی شاخص‌های التهابی [High Sensitive C-reactive Protein (hs-CRP)] High, High Sensitive Interleukin-6 (hs IL-6) Serum, Sensitive Tumor Necrosis Factor- α (hs TNF- α) [Amyloid A (SAA)], آدیپوسایتوکین‌ها (لپتین و آدیپونکتین)

و شاخص‌های مربوط به عملکرد آندوتلیال [Serum Inter-Cellular Adhesion, E-Selectin] Serum Vascular Cell Molecule (sICAM-1) و [Adhesion Molecule (sVCAM-1)] با استفاده از کیست‌های تجاری موجود و با روش (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ELISA مورد ارزیابی قرار گرفت. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون برای همه‌ی شاخص‌ها کمتر از ۱۰ درصد بودند. ارزیابی دیگر متغیرها: قد افراد با استفاده از متر نواری در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. ترکیب بدن شامل توده‌ی چربی و بدون چربی و همچنین وزن، با استفاده از روش آنالیز مقاومت بیوالکتریکی (BIA: Bioelectrical Impedance Analysis) و با استفاده از دستگاه اندازه‌گیری کننده‌ی ترکیب بدن TANITA-418MA (شرکت TANITA، توکیو، ژاپن) در حالت بدون جوراب و با لباس سبک اندازه‌گیری شد. وزن با دقت نزدیک به ۱۰۰ گرم ثبت گردید. شاخص توده‌ی بدنی از تقسیم وزن (برحسب کیلوگرم) بر مجذور قد (برحسب متر مربع) محاسبه شد. دور کمر و باسن با استفاده از یک متر نواری غیر قابل ارتجاع بدون تحمیل هرگونه فشاری به بدن فرد با دقت ۰/۵ سانتی‌متر، به ترتیب در محل ناف و در بیشترین محیط دور باسن اندازه‌گیری شد. همه اندازه‌گیری‌ها در حالت ناشتا و توسط یک فرد ثابت انجام شد. اطلاعات ثبت‌های فعالیت فیزیکی به صورت MET-h/d و با در نظر گرفتن معادل متابولیکی (Metabolic Equivalent: MET) بسته به نوع و مدت هر فعالیت و وزن فرد ارایه شد (۲۳). دیگر اطلاعات مربوط به مشخصات دموگرافیک، سابقه‌ی پزشکی و مصرف داروها و مکمل‌ها با استفاده از پرسش‌نامه جمع‌آوری شد.

روش‌های آماری: قبل از هرگونه آنالیز آماری، با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، هیستوگرام و P-P Plot از

نرمال بودن متغیرها اطمینان حاصل شد و در صورت نیاز مقادیر لگاریتمی متغیرها محاسبه شد. تمامی داده‌ها بر اساس روش Intention-to-Treat آنالیز گردید. مشخصات عمومی شرکت کنندگان با استفاده از مشخصه‌های آمار توصیفی (میانگین‌ها، SEMs و دامنه‌ی تغییرات) بیان شد. آزمون T مزدوج برای مقایسه‌ی دریافت‌های غذایی و فعالیت فیزیکی در طی مداخلات استفاده شد. تغییرات نسبت به شروع مطالعه برای هر متغیر وابسته، با کسر کردن مقادیر ابتدایی مطالعه از مقادیر پایانی مطالعه به دست آمد. تغییرات بین گروهی و داخل گروهی شاخص‌های بیوشیمیایی با استفاده از آزمون T مزدوج نمونه‌ها مقایسه شدند. همچنین معنی‌داری اثرات درمانی و اثرات انتقالی برای تمامی متغیرها مورد ارزیابی قرار گرفت. اثرات انتقالی با استفاده از نرم‌افزار STATA، آزمون Carry Over Effect بررسی شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری مد نظر قرار گرفت.

یافته‌ها

خصوصیات ابتدایی شرکت کنندگان در جدول یک آمده است. محدوده‌ی سنی افراد ۲۴ تا ۵۷ سال بود. در شروع مطالعه، تمامی افراد مبتلا به اضافه وزن و چاقی شکمی بودند. میانگین شاخص توده‌ی بدنی و دور کمر آن‌ها به ترتیب ۳۳ کیلوگرم بر متر مربع و ۱۰۷ سانتی‌متر بود. میانگین درصد چربی بدنی هم ۳۹/۵ درصد بود. به طور کلی ۷۰ و ۵۳ درصد از افراد به ترتیب، سابقه‌ی خانوادگی سکنه و دیابت داشتند. شکل ۱ سطح فعالیت فیزیکی شرکت کنندگان را در طی مطالعه نشان می‌دهد. میانگین سطح فعالیت فیزیکی در دوره‌ی رژیم پرکربوهیدرات $37/8 \pm 3/5$ MET-h/d و در دوره‌ی رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات $37/2 \pm 3/1$ MET-h/d بود. با توجه به درخواست مان از افراد مورد بررسی مبنی بر عدم تغییر فعالیت بدنی در طول مطالعه، همان‌طور که انتظار می‌رفت سطوح فعالیت فیزیکی شرکت کنندگان در طول

مطالعه ثابت بود و تفاوت میان دو دوره مداخله معنی‌دار نبود ($P=0/17$). دریافت‌های غذایی افراد مورد مطالعه در طی مداخلات در جدول ۲ خلاصه شده است. بر اساس ثبت‌های غذایی صورت گرفته توسط افراد، تفاوت میانگین انرژی دریافتی در طی دو مرحله رژیم پرکربوهیدرات و رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات معنی‌دار نبود. (1750 ± 58) در برابر (1730 ± 52 کیلوکالری در روز، $P=0/84$) درصد انرژی حاصل از کربوهیدرات در مرحله‌ی رژیم پرکربوهیدرات ۵۸ درصد و در طی مرحله‌ی رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات ۴۶ درصد بود. چربی هم ۲۸ درصد انرژی دریافتی رژیم پرکربوهیدرات و ۴۰ درصد رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات را تشکیل می‌داد. همان‌طور که توصیه شده بود درصد انرژی به دست آمده از پروتئین در دو گروه یکسان بود. محدودیت متوسط کربوهیدرات با دریافت کمتر غلات و میوه‌ها و همچنین فیبر غذایی، پتاسیم و فولات همراه بود. در مقابل، در دوره‌ی رژیم پرکربوهیدرات، شرکت کنندگان سروینگ‌های کمتری از روغن و گوشت در مقایسه با دوره‌ی رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات دریافت کرده بودند. میانگین دریافت لبنیات، سبزیجات و دیگر ریزمغذی‌ها (به جز فولات و پتاسیم) در میان دو دوره رژیم غذایی تفاوتی نداشت. پیروی از رژیم پرکربوهیدرات و رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات در طی ۶ هفته به کاهش یکسانی در وزن بدن افراد منجر شد ($1/7 \pm 0/4$ و $1/7 \pm 0/4$ - کیلوگرم، $P=0/96$). اثرات دو رژیم غذایی بر سطوح سرمی بیومارکرهای التهابی و آدیپوسایتوکین‌ها در جدول ۳ آمده است. غلظت hs-CRP، hs-IL-6 و hs-TNF- α تحت تاثیر هیچ یک از رژیم‌های غذایی قرار نگرفت. به علاوه، تفاوت میان تغییرات دو رژیم غذایی نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود. مصرف رژیم غذایی پرکربوهیدرات با افزایش سطح SAA و کاهش سطح آدیپونکتین همراه بود، درحالی‌که مصرف رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات منجر به

چنین اثرات نامطلوبی نشد ($P=0/04$ برای SAA، و $P=0/08$ برای آدیپونکتین)، در میان آدیپوسایتوکین‌ها، سطح سرمی لپتین به دنبال پیروی از رژیم غذایی پرکربوهیدرات کاهش یافت ($P=0/02$)؛ درحالی‌که طی مصرف رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات تغییر معنی‌داری نداشت. به‌علاوه تغییرات ایجاد شده در سطح سرمی لپتین، تفاوت معنی‌داری بین دو نوع رژیم غذایی نداشت ($P=0/09$). پاسخ شاخص‌های عملکرد آندوتلیال به رژیم‌های غذایی تجویز شده در جدول ۴ آمده است. مصرف رژیم غذایی پرکربوهیدرات و رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات به

ترتیب منجر به $25/60 \pm 9/08$ و $23/00 \pm 9/57$ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش سطح سرمی sICAM-1 شد (به ترتیب $P=0/01$ و $P=0/02$)؛ با این وجود تفاوت معنی‌داری میان دو رژیم غذایی یافت نشد ($P=0/87$). سطح سرمی sVCAM-1 هم توسط هیچ یک از دو رژیم غذایی تحت تأثیر قرار نگرفت. تبعیت از هر یک از دو رژیم غذایی، سطح سرمی E-selectin را حدود ۹ نانوگرم در میلی‌لیتر کاهش داد ($P<0/05$)؛ با این حال تفاوت میان دو رژیم غذایی از این نظر معنی‌دار نبود ($P=0/94$). لازم به ذکر است اثرات انتقالی برای هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی معنی‌دار نبود.

جدول ۱؛ مشخصات عمومی افراد مورد بررسی قبل از شروع مطالعه ($n=30$)

متغیرهای کمی	میانگین	انحراف معیار	دامنه تغییرات
سن (سال)	۴۲/۴	۷/۲	۲۴-۵۷
وزن (kg)	۸۰/۸	۱۴/۸	۵۵/۹-۱۰۴/۸
قد (cm)	۱۵۷/۶	۵/۶	۱۴۷-۱۷۲
BMI (kg/m^2) ^۱	۳۳/۰	۴/۶	۲۵-۴۱/۱
دور کمر (cm)	۱۰۷/۲	۱۵/۷	۸۸-۱۵۴
دور باسن (cm)	۱۱۶/۱	۱۰/۳	۱۰۰-۱۴۰
WHR	۰/۹۱	۰/۰۶	۰/۸۰-۱/۰۳
چربی بدن (kg)	۳۲/۴	۸/۷	۱۸/۸-۴۸/۹
درصد چربی بدن (%)	۳۹/۵	۳/۹	۳۰/۷-۴۷/۰
توده‌ی بدون چربی بدن (%)	۶۰/۵	۳/۹	۵۳/۰-۶۹/۳
متغیرهای کیفی			(%)
متاهل			۹۶/۷
سابقه‌ی فامیلی دیابت			۵۳/۳
سابقه‌ی فامیلی سکته			۷۰/۰
مصرف مکمل			۳۳/۷
داشتن فعالیت منظم ^۲			۴۶/۷
یائسگی			۲۶/۷

BMI: Body Mass Index; WHR: Waist to Hip Ratio

^۲ داشتن برنامه‌ی فعالیت فیزیکی ثابت برای روزهای هفته

^۱ $n=29$

جدول ۲: دریافت‌های غذایی افراد مورد مطالعه در طی مداخله^۱

رژیم غذایی پرکربوهیدرات ^۲ (n=۳۰)	رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات ^۳ (n=۳۰)	تفاوت ^۴	۵p	
گروه های غذایی (سهم در روز)				
لبنیات	۱/۶۳±۰/۱۰	۱/۶۵±۰/۱۲	-۰/۲۲±۰/۱۲	۰/۸۶
سبزی ها	۳/۶۹±۰/۲۶	۳/۲۳±۰/۲۳	۰/۴۶±۰/۲۴	۰/۰۷
میوه ها	۵/۱۱±۰/۳۱	۳/۳۱±۰/۱۵	۱/۸۰±۰/۳۰	<۰/۰۰۰۱
نان و غلات	۹/۱۶±۰/۴۰	۷/۴۶±۰/۲۳	۱/۷۰±۰/۴۳	<۰/۰۰۰۱
گوشت ها	۲/۸۲±۰/۱۹	۳/۵۶±۰/۱۵	-۰/۷۴±۰/۱۷	<۰/۰۰۰۱
چربی ها	۵/۲۴±۰/۳۱	۹/۷۲±۰/۵۶	-۴/۴۷±۰/۴۸	<۰/۰۰۰۱
درشت مغذی ها				
انرژی (kcal)	۱۷۴۰/۲±۵۸/۰	۱۷۲۹/۹±۵۱/۶	۱۰/۳±۵۰/۲	۰/۸۴
کربوهیدرات (% از انرژی)	۵۷/۸±۰/۶	۴۵/۹±۰/۷	۱۲/۰±۰/۹	<۰/۰۰۰۱
پروتئین (% از انرژی)	۱۵/۶±۰/۳	۱۵/۶±۰/۳	۰/۰±۰/۴	۰/۹۶
چربی (% از انرژی)	۲۷/۷±۰/۶	۳۹/۵±۰/۸	-۱۱/۸±۰/۹	<۰/۰۰۰۱
ریزمغذی ها				
کلسترول (mg)	۱۶۵/۴±۱۵/۸	۱۶۳/۰±۱۴/۹	۲/۴±۱۴/۳	۰/۸۷
فیبر (g)	۲۲/۷±۱/۲	۱۸/۵±۰/۹	۴/۲±۱/۳	<۰/۰۰۰۴
کلسیم (mg)	۱۰۹۳/۵±۵۵/۴	۱۰۲۸/۱±۴۸/۵	۶۵/۴±۵۰/۲	۰/۲۰
فسفر (mg)	۱۱۵۶/۲±۵۳/۵	۱۱۴۹/۵±۴۵/۶	۶/۷±۴۸/۴	۰/۸۹
سدیم (mg)	۱۱۹۸/۶±۱۴۸/۲	۱۰۴۶/۴±۱۱۵/۶	۱۵۲/۲±۹۸/۵	۰/۱۳
پتاسیم (mg)	۳۵۶۳/۵±۱۸۰/۴	۳۱۱۴/۱±۱۱۳/۵	۴۴۹/۴±۱۶۴/۲	<۰/۰۰۰۱
روی (mg)	۷/۶±۰/۴	۸/۰±۰/۴	-۰/۵±۰/۵	۰/۲۶
فولات (μg)	۳۳۵/۱±۲۳/۴	۲۸۵/۷±۱۴۳/۰	۴۹/۴±۲۲/۱	۰/۰۳
ویتامین B6 (mg)	۱/۶±۰/۱	۱/۶±۰/۱	-۰/۰±۰/۱	۰/۹۱

^۱ مقادیر گزارش شده میانگین ± خطای معیار هستند.^۲ رژیم غذایی پرکربوهیدرات: رژیم غذایی کاهش وزن، به طوری که ۶۵-۶۰ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۲۵-۲۰ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می شود.^۳ رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات: رژیم غذایی کاهش وزن، به طوری که ۴۷-۴۳ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۴۰-۳۶ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می شود.^۴ تفاوت بین دو دوره با استفاده از کم کردن مقادیر دوره رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات از مقادیر دوره رژیم غذایی پرکربوهیدرات محاسبه شده است.^۵ با استفاده از آزمون T مزدوج جهت مقایسه میانگین دریافت های غذایی دو دوره به دست آمده است.

جدول ۳، تاثیر مصرف رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات بر سطح سرمی آدیپوسیتوکین ها و بیومارکهای التهابی در افراد مورد مطالعه^۱

νP	رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات ^۴ (n=۳۰)				رژیم غذایی پرکربوهیدرات ^۳ (n=۳۰)			
	$\bar{P}$	تغییرات ^۵	انتها	ابتدا	$\bar{P}$	تغییرات ^۵	انتها	ابتدا
۰/۲۴	۰/۱۱	-۰/۲۹±۰/۴۸	۱/۰۸±۱/۲۶	۱/۴۰±۱/۲۸	۰/۴۲	-۱/۰۹±۰/۴۳	۱/۱۵±۱/۲۴	۱/۳۸±۱/۲۹
۰/۹۹	۰/۱۹	-۰/۱۰±۲/۱۲	۰/۵۱±۱/۵۸	۰/۱۸±۲/۰۱	۰/۱۶	-۰/۱۳±۲/۰۳	۰/۴۶±۱/۴۲	۰/۲۱±۱/۹۱
۰/۵۷	۰/۷۰	۰/۱۱±۰/۱۷	۰/۱۶±۱/۹۰	۰/۱۰±۲/۰۰	۰/۲۱	-۰/۰۵±۰/۲۴	۰/۰۴±۲/۲۸	۰/۱۵±۱/۹۰
۰/۰۴	۰/۳۸	۰/۲۰±۰/۷۹	۴/۵۷±۱/۱۲	۴/۰۱±۱/۱۵	<۰/۰۱	۳/۲۷±۱/۲۲	۶/۶۲±۱/۱۳	۲/۶۱±۱/۳۹
۰/۰۹	۰/۶۲	۲/۶۸±۵/۳۰	۷۳/۷±۴/۴	۷۱/۰±۵/۶	۰/۰۲	-۱۱/۱۴±۴/۴۷	۶۷/۲±۶/۱۱	۷۸/۳±۵/۵
۰/۰۸	۰/۲۵	-۰/۴۶±۲/۱۷	۹/۸±۰/۲	۱۰/۳±۰/۳	<۰/۰۰۱	-۱/۶۸±۲/۳۰	۸/۹±۰/۳	۱۰/۶±۰/۳

^۱ مقادیر گزارش شده برای ابتدا و انتهای دوره‌ها میانگین هندسی $\pm$ انحراف معیار و مقادیر گزارش شده برای تغییرات میانگین $\pm$ خطای معیار می‌باشند.

^۲ مقادیر گزارش شده میانگین $\pm$ خطای معیار می‌باشند.

^۳ رژیم غذایی پرکربوهیدرات: رژیم غذایی کاهش وزن، به‌طوری‌که ۶۵-۶۰ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۲۵-۲۰ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می‌شود.

^۴ رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات: رژیم غذایی کاهش وزن، به‌طوری‌که ۴۷-۴۳ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۴۰-۳۶ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می‌شود.

^۵ تغییرات هر دوره با استفاده از کم کردن مقادیر ابتدایی از مقادیر انتهایی هر متغیر به‌دست آمده است.

^۶ تغییرات درون گروهی با استفاده از آزمون T مزدوج

^۷ تغییرات بین گروهی با استفاده از آزمون T مزدوج

جدول ۴: تاثیر مصرف رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات بر سطح سرمی شاخص‌های مربوط به عملکرد آندوتلیال در زنان مبتلا به سندرم متابولیک^۱

P ^۶	رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات ^۳ (n=۳۰)				رژیم غذایی پرکربوهیدرات ^۲ (n=۳۰)				
	ابتدا	انتها	تغییرات ^۴	P ^۵	ابتدا	انتها	تغییرات ^۴	P ^۵	
	۱۹۳/۷±۵/۷	۲۱۹/۳±۸/۲	۲۵/۶۰±۹/۰۸	۰/۰۱	۱۸۸/۷±۵/۵	۲۱۱/۷±۸/۷	۲۳/۰۰±۹/۵۷	۰/۰۲	sICAM-1 (ng/mL)
	۱۱۵۹/۴±۷۲/۸	۱۲۳۳/۲±۵۱/۹	۷۳/۸۳±۹۲/۷۶	۰/۴۳	۱۱۵۵/۴±۸۰/۸	۱۳۰۲/۹±۴۶/۵	۱۴۷/۴۷±۸۳/۶۰	۰/۰۹	sVCAM-1 (ng/mL)
	۲۴/۵۳±۱/۱۳	۱۸/۱۷±۱/۱۰	-۸/۷۱±۳/۹۲	۰/۰۲	۲۴/۵۳±۱/۱۰	۱۸/۱۷±۱/۰۸	-۹/۱۶±۳/۸۷	۰/۰۱	E-selectin ^۷ (ng/mL)

^۱ مقادیر گزارش شده میانگین ± خطای معیار می باشند.

^۲ رژیم غذایی پرکربوهیدرات: رژیم غذایی کاهش وزن، به طوری که ۶۵-۶۰ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۲۵-۲۰ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می شود.

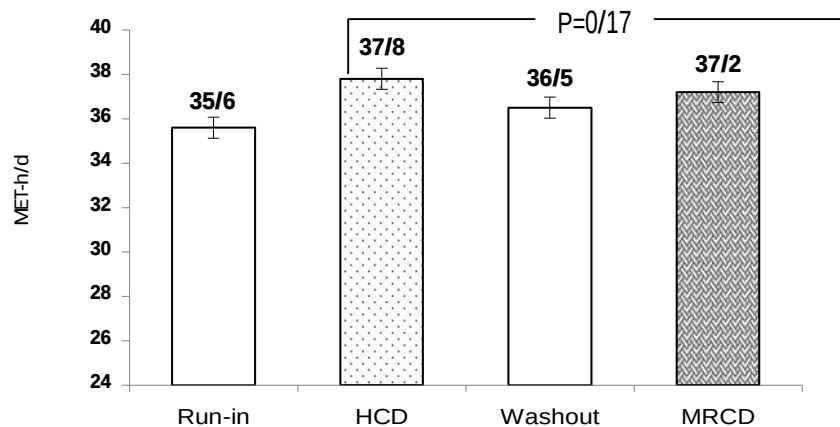
^۳ رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات: رژیم غذایی کاهش وزن، به طوری که ۴۷-۴۳ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۴۰-۳۶ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می شود.

^۴ تغییرات هر دوره با استفاده از کم کردن مقادیر ابتدایی از مقادیر انتهایی هر متغیر به دست آمده است.

^۵ تغییرات درون گروهی با استفاده از آزمون T مزدوج

^۶ تغییرات بین گروهی با استفاده از آزمون T مزدوج

^۷ مقادیر گزارش شده برای E-selectin مربوط به ابتدا و انتهای دوره‌ها میانگین هندسی ± خطای معیار و مقادیر گزارش شده برای تغییرات میانگین ± خطای معیار می باشند.



شکل ۱: میزان فعالیت فیزیکی افراد مورد بررسی در طول مطالعه ($n=30$)؛ **MET-h/d: Metabolic Equivalent-Hour/Day**؛ **HCD (High Carbohydrate Diet)** یا رژیم غذایی پرکربوهیدرات؛ رژیم غذایی کاهش وزن، به طوری که ۶۵-۶۰ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۲۵-۲۰ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می شود. **MRCD (Moderate Restricted Carbohydrate Diet)** یا رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات؛ رژیم غذایی کاهش وزن، به طوری که ۴۷-۴۳ درصد انرژی آن از کربوهیدرات، ۴۰-۳۶ درصد آن از چربی و ۱۷-۱۵ درصد آن از پروتئین تامین می شود. مقدار **P** ارایه شده در شکل با استفاده از آزمون **T** مزدوج و با مقایسه میانگین فعالیت فیزیکی افراد در طول مصرف دو نوع رژیم فوق الذکر به دست آمده است.

بحث

الگوی خاص سندرم متابولیک، امتیاز ویژه‌ای از مطالعه‌ی حاضر را نمایان می‌سازد. همچنین بر خلاف اکثر مطالعات قبلی (۱۷-۱۵)، در این مطالعه به منظور افزایش تبعیت افراد در درازمدت از محدودیت متوسط کربوهیدرات استفاده شد. مقادیر یکسان محتوای پروتئینی دو رژیم غذایی نیز نقطه‌ی قوت دیگر این مطالعه بود.

SAA یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های فاز حاد در انسان است که غلظت پلاسمایی آن در پاسخ به استرس‌های مختلف همچون عفونت، تروما، جراحی و التهاب، ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد (۲۴ و ۲۵). کبد مکان اصلی سنتز **SAA** است (۲۴ و ۲۵). طی پاسخ فاز حاد، **IL-1** و **IL-6** مترشح از ماکروفاژها، بر روی سلول‌های کبدی اثر کرده و تولید و ترشح **SAA** را القا می‌نماید (۲۴). **SAA** به دلیل سرعت و

اصلی‌ترین یافته‌ی حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات، بر خلاف رژیم غذایی پرکربوهیدرات، موجب افزایش سطح **SAA** نمی‌شود؛ هرچند در این مطالعه موفق به یافتن تفاوت اثر معنی‌داری بر دیگر شاخص‌های التهابی نشدیم. طبق دانش ما، این پژوهش اولین مطالعه‌ای است که به بررسی تاثیر محدودیت متوسط کربوهیدرات رژیم غذایی بر عوامل التهابی طی طراحی متقاطع پرداخته است. اغلب مطالعات قبلی از طراحی موازی استفاده کرده بودند (۱۶-۱۴). به علاوه انجام این مطالعه بر روی زنان مبتلا به سندرم متابولیک، با توجه به نقش این سندرم در مستعدسازی ابتلا به دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی^۲، به خصوص در کشورهای خاورمیانه با شیوع بالا و

متوسط کربوهیدرات اثرات مطلوب‌تری بر غلظت SAA در مقایسه با رژیم غذایی پرکربوهیدرات دارد. همچنین مطالعه‌ی قبلی در جمعیت حاضر دال بر بهبود بیشتر چاقی شکمی، اختلالات آتروژنیک چربی‌های خون و نیز پرفشاری خون طی رژیم با محدودیت متوسط کربوهیدرات در مقایسه با رژیم غذایی پرکربوهیدرات بود (۳۲)؛ که این یافته‌ها با مطالعات قبلی هم راستا بودند (۳۴ و ۳۳، ۱۴). در یک کارآزمایی بالینی تصادفی با طراحی موازی، فورسیت و همکاران نشان دادند که رژیم غذایی بسیار کم کربوهیدرات (۱۲ درصد انرژی از کربوهیدرات) در مقایسه با رژیم کم چرب، به کاهش بیشتری در شاخص‌های التهابی می‌انجامد (۱۴). در کارآزمایی بالینی دیگری، محدودیت متوسط کربوهیدرات در مقایسه با محدودیت چربی، به سطوح پایین‌تر E-selectin در میان افراد مبتلا به مقاومت انسولینی منجر شد (۳۳).

در این مطالعه با جایگزینی متوسط کربوهیدرات و چربی رژیم غذایی، تفاوت اثر معنی‌داری بر غلظت اکثر سیتوکین‌های پیش التهابی و مولکول‌های چسبنده‌ی سلولی مشاهده نشد. همانند مطالعه‌ی حاضر بسیاری از تحقیقات قبلی حاکی از آن است که پیروی از رژیم غذایی کم کربوهیدرات در مقایسه با رژیم کم چرب برای ۲ هفته تا ۶ ماه تغییرات یکسانی در سطوح سرمی hs-CRP (۳۶ و ۱۵، ۱۷، ۱۹، ۳۵ و ۱۵، ۱۷، ۱۹، ۳۵ و ۳۶)، hs-IL-6 (۳۶ و ۱۷، ۲۰ و ۱۷، ۲۰)، hs-TNF- α (۳۶ و ۱۷، ۲۰ و ۱۷، ۲۰) و sICAM-1 (۳۶ و ۱۷) ایجاد می‌کند. محققین در این مطالعات معتقدند که میزان کاهش وزن و نه ترکیب درشت مغذی‌های رژیم غذایی تعیین کننده‌ی اصلی کنترل فرایندهای التهابی است.

بر خلاف انتظار ما، برخی از شاخص‌های التهابی با وجود کاهش وزن، افزایش یافتند. برخی دیگر از مطالعات هم به چنین یافته‌ای دست پیدا کردند (۱۶ و ۳۷). ستادری و همکاران مشاهده کردند که علی‌رغم کاهش وزن معنی‌دار طی ۶ ماه مصرف رژیم غذایی بسیار کم کربوهیدرات، سطح hs-CRP

شدت پاسخ دهی بالا به محرک‌ها و نیز نیمه عمر کوتاه، از جمله شاخص‌های ایده آل فاز حاد التهاب محسوب می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد SAA به طور مستقیم در پاتوژنز آترواسکلروز و آرتریت روماتوئید نقش دارد (۲۴ و ۲۶)؛ افزایش غلظت سرمی SAA طی پاسخ فاز حاد، منجر به تغییر شکل HDL-C می‌شود، به‌طوری‌که آپولیپوپروتئین اصلی HDL یعنی Apo A1 تخلیه و به جای آن SAA قرار می‌گیرد (۲۷). این تغییر شکل با کاهش توانایی اتصال HDL به سلول‌های کبدی و در عین حال تسهیل اتصال آن به ماکروفاژها همراه است. بدین طریق سلول‌های ماکروفاژ بقایای چربی سلولی را در محل‌های نکروز برداشت می‌نمایند (۲۷). از سوی دیگر SAA، آنزیم آسیل کوآ کلسترول آسیل ترانسفراز را مهار و فعالیت آنزیم کلسترول استراز را افزایش می‌دهد (۲۶). یافته‌های حاصل از متآنالیز Zhao و همکاران نیز حاکی از ارتباط بسیار قوی سطح SAA و BMI افراد می‌باشد (ضریب همبستگی: ۰/۲۳، $P < ۰/۰۵$) (۲۸). مطالعات آینده‌نگر نیز نشان می‌دهند کاهش وزن با کاهش معنی‌دار سطح SAA همراه است (۲۸). امروزه SAA به عنوان شاخص حساس برای تشخیص زودهنگام سرطان و تعیین مراحل پیشروی آن پیشنهاد می‌گردد (۲۹-۳۱). این نکته برای سرطان‌های ریه، سینه، کلیه، رحم، تخمدان و پوست به ثبت رسیده است (۲۹-۳۱). یافته‌های اخیر نشان می‌دهند سلول‌های سرطانی قادر به تولید SAA هستند (۳۱). SAA تولید IL-10 توسط نوتروفیل‌های مهارکننده‌ی سیستم ایمنی را تحریک می‌نماید. IL-10 عملکرد لنفوسیت‌های T را مهار می‌کند. بنابراین توانایی سلول‌های سرطانی در تولید SAA منجر به مقاومت تومور در مقابل ایمنی سلولی بدن می‌گردد (۳۱). فرضیه‌ی مطالعه‌ی حاضر، بهبود سطح سرمی عوامل التهابی، آدیپوسایتوکین‌ها و عملکرد آندوتلیال به دنبال جایگزینی متوسط کربوهیدرات رژیم غذایی با چربی‌ها بود. یافته‌های مطالعه حاکی از آن است که رژیم با محدودیت

سرم در افرادی که hs-CRP ابتدایی پایین یا متوسطی داشتند (مساوی یا بیشتر از ۳ میلی گرم در دسی لیتر)، به طور معنی داری افزایش یافت (۳۸). به نظر می رسد سطح سرمی hs-CRP در ابتدای مطالعه تعیین کننده پاسخ عوامل التهابی به کاهش وزن می باشد (۳۷ و ۳۸). افزایش سطح hs-CRP به دنبال کاهش وزن، بیشتر در افرادی که hs-CRP ابتدایی در محدوده طبیعی دارند به چشم می خورد، در حالی که در میان افرادی که در شروع مطالعه سطح hs-CRP بالایی دارند، کاهش وزن منجر به کاهش این شاخص التهابی می شود (۳۸). در این مطالعه هم زمانی که اطلاعات بر اساس سطوح ابتدایی hs-CRP مورد آنالیز قرار گرفت، این یافته تأیید شد. هرچند یافته‌ی مذکور در این مطالعه نیاز به تحقیقات بیشتر دارد و به نظر می رسد عوامل دیگری به جز کاهش وزن بر التهاب سیستمیک اثرگذار باشند. مکانیسم‌های بسیاری در توضیح چگونگی اثر دریافت کربوهیدرات بر افزایش عوامل التهابی مطرح شده است (۳۹-۴۳). افزایش قند خون و افزایش تری گلیسرید خون به دنبال دریافت مقادیر زیاد کربوهیدرات با فعال کردن آنزیم‌های مسوول تولید گونه‌های فعال اکسیژن سبب افزایش استرس اکسیداتیو می شوند (۳۹ و ۴۰). شواهد متعددی نشان می دهند که دریافت گلوکز، عوامل نسخه برداری حساس به احیا در هسته‌ی سلول همچون NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) و AP-1 (Activated Protein 1) و Egr-1 (Early Growth Response 1) را فعال و به دنبال آن بیان پروتئین‌های پیش التهابی را افزایش می دهد (۴۱ و ۴۲). به علاوه فعال شدن مستقیم لکوسیت‌ها، به خصوص لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها و همچنین سیستم کمپلمان توسط لیپوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید ممکن است در پاتورژن التهاب دخیل باشد (۴۳). بسیاری از مطالعات هم فرضیه‌ی مهار انتقال سیگنال انسولین و اختلال عملکرد طبیعی انسولین به دنبال دریافت کربوهیدرات را به عنوان مکانیسم اصلی در پیشروی فرایندهای التهابی مطرح می نمایند

(۴۲). ضمن تفسیر یافته‌های مطالعه‌ی حاضر توجه به برخی از محدودیت‌های احتمالی در این مطالعه حایز اهمیت خواهد بود. در این مطالعه به منظور ارزیابی وضعیت التهابی افراد، سطح سرمی شاخص‌های التهابی تنها یک بار در انتهای هر مرحله اندازه گیری شد؛ حال آن که التهاب سیستمیک تحت تأثیر تغییرات روز به روز است و تکرار اندازه گیری این شاخص‌ها در طول هر مرحله بهتر می تواند منعکس کننده‌ی وضعیت التهاب افراد باشد. به علاوه، با وجود داشتن سندرم متابولیک، تنها ۴ نفر از شرکت کنندگان در شروع مطالعه مبتلا به مقاومت انسولینی بودند (۴۴). برخی مطالعات نشان می دهند که رژیم‌های غذایی کم کالری تنها سبب کاهش التهاب در افراد مبتلا به مقاومت انسولینی می شوند و در دیگر افراد چاق اثری بر التهاب ندارد (۴۵). دیگر مطالعات هم مشخص کرده‌اند مداخلات کاهش وزن در افرادی که سطوح ابتدایی عوامل التهابی در آن‌ها پایین است، چندان مفید نخواهد بود (۳۸).

نتیجه گیری

در مجموع یافته‌های حاصل از این مطالعه تفاوت اثر قابل توجهی میان رژیم غذایی پرکربوهیدرات و متوسط کربوهیدرات بر سطح اکثر بیومارکرهای التهابی نشان نداد. با این وجود بنابر محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر و تفاوت اثر معنی دار مشاهده شده در مورد سطح SAA، ممکن است جایگزینی نسبی کربوهیدرات رژیم غذایی با چربی‌های غیراشباع بتواند از افزایش سطح بیومارکرهای التهابی در مراحل پیشرفته‌ی سندرم متابولیک پیشگیری نماید. هرچند برای تأیید این یافته‌ها نیاز به مطالعات بیشتر، به خصوص بر روی افراد با سطوح بالاتر عوامل التهابی می باشد. همچنین افزایش طول دوره‌ی مداخلات و حجم نمونه‌ها در مطالعات آتی، اندازه گیری بیومارکرهای التهابی بیشتر و تعیین مناسب‌ترین شاخص التهابی و نیز شناسایی

پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات امنیت غذایی برای حمایت‌های مالی این مطالعه تشکر می‌کنند. بدینوسیله اعلام می‌گردد نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی نداشتند و شماره‌ی ثبت طرح در شورای تحقیقات بالینی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۱۸۹۰۴۷ می‌باشد.

دقیق مکانیسم‌های مربوط جهت مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از شورای تحقیقات بالینی دانشگاه علوم

References

- 1- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci*. 2007; 333: 362-71.
- 2- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1769-78.
- 3- Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010; 2: 180-93.
- 4- Delavari A, Forouzanfar MH, 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.
- 5- Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Etemadi A, Azizi F. High prevalence of the metabolic syndrome in Iranian adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14: 377-82.
- 6- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33: 351-75.
- 7- Wu W, Wang M, Sun Z, Wang X, Miao J, Zheng Z. The predictive value of TNF-alpha and IL-6 and the incidence of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2012; 49: 3-7.
- 8- Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011; 22: 83-9.
- 9- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 677-685.
- 10- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008; 118: 2992-3002.
- 11- Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*. 2009; 44: 297-309.
- 12- Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, Sommariva

- D, Branchi A. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 946-51.
- 13- Feinman RD, Volek JS, Westman EC. Dietary carbohydrate restriction in the treatment of diabetes and metabolic syndrome. *Clin Nutr Insight*. 2008; 12: 1-5.
- 14- Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids*. 2008; 43: 65-77.
- 15- O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, 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.
- 16- Rankin JW, Turpyn AD. Low carbohydrate, high fat diet increases C-reactive protein during weight loss. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26: 163-9.
- 17- Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 107: 365-9.
- 18- Kimiagar SM, Ghaffarpour M, Houshiar-Rad A, Hormozdyari H, Zellipour L. Food consumption pattern in the Islamic Republic of Iran and its relation to coronary heart disease. *East Mediterr Health J*. 1998; 4: 539-47.
- 19- Koren MS, Purnell JQ, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Weigle DS. Plasma C-reactive protein concentration is not affected by isocaloric dietary fat reduction. *Nutrition*. 2006; 22: 444-8.
- 20- Hudgins LC, Baday A, Hellerstein MK, et al. The effect of dietary carbohydrate on genes for fatty acid synthase and inflammatory cytokines in adipose tissues from lean and obese subjects. *J Nutr Biochem*. 2008; 19: 237-45.
- 21- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109: 433-8.
- 22- Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. London: John Wiley and Sons; 1986.
- 23- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32: S498-504.
- 24- Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem*. 1999; 265: 501-23.
- 25- Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol*. 2000; 7: 64-9.
- 26- King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22: 302-7.
- 27- Banka CL, Yuan T, de Beer MC, Kindy M, Curtiss LK, de Beer FC. Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res*. 1995; 36: 1058-65.

- 28- Zhao Y, He X, Shi X, et al. Association between serum amyloid A and obesity: a meta-analysis and systematic review. *Inflamm Res*. 2010; 59: 323-34.
- 29- Fischer K, Theil G, Hoda R, Fornara P. Serum amyloid A: a biomarker for renal cancer. *Anticancer Res*. 2012; 32: 1801-4.
- 30- Zhang G, Sun X, Lv H, Yang X, Kang X. Serum amyloid A: A new potential serum marker correlated with the stage of breast cancer. *Oncol Lett*. 2012; 3: 940-4.
- 31- Moshkovskii SA. Why do cancer cells produce serum amyloid a acute-phase protein? *Biochemistry (Mosc)*. 2012; 77: 339-41.
- 32- Rajaie S, Azadbakht L, Khazaei M, Esmailzadeh A. Effect of moderately-restricted carbohydrate diet on cardiovascular risk factors among women with metabolic syndrome. *J Isfahan Med School*. 2012; 29: 1-17 (In Persian).
- 33- McLaughlin T, Carter S, Lamendola C, et al. Effects of moderate variations in macronutrient composition on weight loss and reduction in cardiovascular disease risk in obese, insulin-resistant adults. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 813-21.
- 34- Seshadri P, Samaha FF, Stern L, Ahima RS, Daily D, Iqbal N. Adipocytokine changes caused by low-carbohydrate compared to conventional diets in obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005; 3: 66-74.
- 35- Tay J, Brinkworth GD, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 59-67.
- 36- Al-Sarraj T, Saadi H, Calle MC, Volek JS, Fernandez ML. Carbohydrate restriction, as a first-line dietary intervention, effectively reduces biomarkers of metabolic syndrome in Emirati adults. *J Nutr*. 2009; 139: 1667-76.
- 37- Peairs AT, Rankin JW. Inflammatory response to a high-fat, low-carbohydrate weight loss diet: effect of antioxidants. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 1573-8.
- 38- Seshadri P, Iqbal N, Stern L, et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med*. 2004; 117: 398-405.
- 39- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*. 2005; 111: 1448-54.
- 40- Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2970-3.
- 41- Deopurkar R, Ghanim H, Friedman J, et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care*. 2010; 33: 991-7.

- 42- Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 51-7.
- 43- Klop B, Proctor SD, Mamo JC, Botham KM, Castro Cabezas M. Understanding postprandial inflammation and its relationship to lifestyle behaviour and metabolic diseases. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 947417.
- 44- Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005; 54: 333-9.
- 45- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 2002; 106: 2908-12.

The Effect of Moderate Substitution of Dietary Carbohydrates by Fats on Serum Levels of Adipocytokines, Inflammatory Indices, and Biomarkers of Endothelial Function among Women with Metabolic Syndrome

Rajaie S¹, Azadbakht L², Saneei P¹, Khazaei M³, Esmailzadeh A²

¹Dept. of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

²Food Security Research Center, Dept. of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³Dept. of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Esmailzadeh A, Food Security Research Center, Dept. of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

E-mail: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir

Received: 16 Apr 2012 **Accepted:** 27 Aug 2012

Background and Objective: Dietary carbohydrate restriction is one of the most effective approaches in the management of metabolic syndrome. However, there is little information available on the role of inflammatory processes.

Materials and Methods: In a randomized cross-over clinical trial, thirty overweight or obese (BMI>25 kg/m²) women with metabolic syndrome were randomly allocated into two groups, to follow either a high-carbohydrate (HC) (60-65% carbohydrates, 20-25% fats) or a moderately-restricted carbohydrate (MRC) (43-47% carbohydrate, 36-40% fats) diet for 6 weeks. After a 2-week washout period, individuals were switched to the alternate diet for an additional 6 week period. At the beginning and the end of each period, markers of inflammation (hs-CRP, hs IL-6, hs TNF- α and SAA), endothelial function (E-selectin, sICAM-1 and sVCAM-1), and adipocytokines (leptin and adiponectin) were measured in both study groups at baselines (*i.e.*, fasting state).

Results: Consumption of the HC diet was associated with increased levels of SAA (3.27 ± 1.22 μ g/ml), while consumption of MRC diet did not result in such unfavorable effects ($P=0.04$). Serum concentrations of leptin and adiponectin were reduced by the HC diet ($P<0.02$), but these changes were not significant between the two diets ($P>0.05$). Serum concentrations of hs-CRP, hs TNF- α and IL-6 were not influenced by either diet. There were also no significant differences observed between the two diets in terms of their effects on serum sICAM-1, sVCAM-1, and E-selectin concentrations.

Conclusion: Short-term substitution of dietary carbohydrates by unsaturated fats seems to have no significant effects on serum levels of adipocytokines, biomarkers of inflammation, and endothelial function except for SAA.

Keywords: Carbohydrate, Diet, Obesity, Metabolic syndrome, CRP, Adipocytokines, Endothelial function