

ارتباط سطح سرمی IL-18 با گرلین آسیل دار، هورمون رشد، مقاومت انسولینی و پروفایل چربی در مردان چاق و لاغر

فتاح مرادی^۱، سیروان آتشک^۲، ویان وثوقی^۳

چکیده:

مقدمه: اینترلوکین-۱۸ (IL-18) یک سایتوکین پیش‌التهابی قوی است که افزایش سطوح آن با چاقی، سندروم متابولیکی، مقاومت انسولینی، دیسلیپیدمیا و آترواسکلروزیس همراه است. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط سطح سرمی IL-18 با گرلین آسیل دار، هورمون رشد، مقاومت انسولینی و پروفایل چربی در مردان چاق و لاغر است.

روش بررسی: در یک مطالعه همبستگی ۱۹ مرد چاق ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) و ۱۹ مرد لاغر ($\leq 18/\text{kg/m}^2$) نمایه توده بدن) به عنوان آزمودنی انتخاب شدند. پس از ۱۲ ساعت ناشتابی، نمونه‌های خون جمع‌آوری و ویژگی‌های عمومی آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. جهت تحلیل داده‌ها از ضریب همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری $p < 0.01$ استفاده گردید.

نتایج: سطح سرمی IL-18 با شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) (چاق: $r = 0.35$, $p = 0.000$ و لاغر: $r = 0.31$, $p = 0.009$) و تری‌گلیسرید (چاق: $r = 0.19$, $p = 0.000$ و لاغر: $r = 0.11$, $p = 0.002$) همبستگی مثبت و با لیپوپروتئین با چگالی بالا (چاق: $r = -0.23$, $p = 0.003$ و لاغر: $r = -0.14$, $p = 0.006$) همبستگی منفی داشت. هیچگونه رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی IL-18 با گرلین آسیل دار، هورمون رشد، کلستروول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: سطح سرمی IL-18 در هر دو گروه مردان چاق و لاغر با مقاومت انسولینی و تری‌گلیسرید سرم رابطه مستقیم و با لیپوپروتئین با چگالی بالا رابطه معکوس دارد که این در افراد چاق که از سطح سرمی IL-18 بالاتری برخوردارند، می‌تواند با اختلال در کنترل گلیسمیک و پروفایل چربی و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیکی همراه باشد. به نظر نمی‌رسد سطح سرمی IL-18 با گرلین آسیل دار، هورمون رشد، کلستروول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین رابطه‌ای داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: اینترلوکین-۱۸، گرلین آسیل دار، هورمون رشد، مقاومت انسولینی، پروفایل چربی

۱- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سقز، سقز، ایران

۲- دکترای فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مهاباد، مهاباد، ایران

۳- مریبی گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۰۰۵۰۴۹-۳۳۰۸۷۴، پست الکترونیکی: moradi_fatah@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۶/۲۷ تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۴

مقدمه

(عامل نکروز تومور-آلfa، IL-6 و پروتئین واکنشگر C) وجود ندارد(۱۳). به هر حال در میان مطالعات صورت گرفته، یافته‌های در مورد ارتباط سطوح در گردش IL-18 و گرلین آسیل دار به چشم نمی‌خورد. همچنین، در مورد ارتباط IL-18 و هورمون رشد (GH: Growth Hormone) نیز اطلاعاتی در دسترس نیست. البته بیان شده است که GH تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1 β ، IL-6 و INF- α توسط مونوцит‌ها در کل خون را افزایش می‌دهد(۱۴) و نیز اینکه سایتوکین‌های پیش‌التهابی TNF-1، IL-1 و IL-6 در چندین سطح بر سیستم GH/IGF1 اثر می‌گذارند(۱۵).

Mabrouk و همکاران معتقدند IL-18 می‌تواند یک پیش‌بین‌گر مقاومت انسولینی باشد(۱۶). Bruun و همکاران نیز دریافتند سطوح پایه IL-18 پلاسمما با شاخص مقاومت BMI: Body Max (HOMA) و نمایه توده بدن (Index) همبسته است، اما به دنبال یک مداخله پانزده هفته‌ای سبک زندگی (رزیم کم کالری و تمرين روزانه) که با کاهش سطوح IL-18 و HOMA همراه بود، تغییرات در سطوح پلاسمایی IL-18 فقط با تغییرات HOMA و نه با تغییرات BMI مرتبط بود(۷). آنها بیان نمودند کاهش وزن مشهود در این مطالعه و دیگر مطالعات مشابه ممکن است IL-18 پلاسمما را از طریق بهبود در حساسیت انسولینی کاهش دهد تا از طریق کاهش در چاقی(۷). اگرچه در مقایسه با افراد چاق سطوح IL-18 در افراد لاغر پایین‌تر است(۷،۱۷،۱۸)، اما یافته‌های اندکی در زمینه ارتباط سطوح IL-18 سرم و مقاومت انسولینی در افراد لاغر وجود دارد.

اگرچه مطالعات پیشین به عدم ارتباط بین IL-18 و کلسترول تام (TC: Total Cholesterol) اشاره نموده‌اند(۲۱،۸،۲۱)، اما یافته‌ها در مورد ارتباط IL-18 و دیگر اجزای پروفایل چربی یکدست نمی‌باشد، Sun و همکاران همبستگی IL-18 با لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL: High Density Lipoprotein) و تری‌گلیسرید (TG: Triglycerides) را در افراد ظاهرآ سالم نشان داده‌اند(۲۰)، این در حالی است که Oda و همکاران در مطالعه

اینترلوکین-۱۸ (IL-18) عضوی از خانواده سایتوکین‌های IL-1 است که در ابتدا به عنوان یک فاکتور القاء‌کننده اینترفرون-گاما معروفی شد(۱). این سایتوکین در انواع سلول‌های مختلفی همچون ماکروفاژها، سلول‌های اندوتیال، سلول‌های عضله صاف عروقی، سلول‌های دندربیتی و سلول‌های کوپفر تولید می‌شود(۲). همچنین در سلول‌های چربی نیز تولید می‌شود(۳)، اما سلول‌های غیر چربی به عنوان منبع اصلی تولید IL-18 در بافت چربی معروفی شده‌اند(۴). برخلاف دیگر سایتوکین‌ها و البته به طور مشابه با IL-1 β ، IL-18 به صورت پیش‌سازی به نام Pro-IL-18 بیان می‌شود و تا زمانی که به وسیله آنزیم Caspase-1 شکافته نشود، غیرفعال است(۵).

IL-18 یک سایتوکین پیش‌التهابی قوی است که بلوغ سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی و نیز تولید سایتوکین‌ها، کموکین‌ها و مولکول‌های چسبنده سلولی را افزایش می‌دهد(۶). ارتباط IL-18 با چاقی(۷،۸)، مقاومت انسولینی(۹)، پرفشارخونی(۱۰) و دیسلیپیدمیا(۸) در مطالعات متعددی گزارش شده است. سطح سرمی IL-18 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو افزایش می‌باید(۹). علاوه بر این، پیشنهاد شده است که IL-18 ممکن است با اختلالات وابسته به التهاب متعددی مرتبط بوده و یا در آنها نقش داشته باشد. این اختلالات شامل عفونت‌ها، بیماری‌های خودایمنی، آرتربیت روماتوئید، سرطان و نیز سندروم متابولیکی و آتروواسکلروز می‌باشد(۱۱).

برخی گزارشات حاکی از این است که گرلین اثرات مهاری روی بیان و تولید سایتوکین‌های التهابی IL-1 β و IL-16 و عامل نکروز تومور-آلfa دارد(۱۲) و نیز اینکه گرلین آسیل دار (شکل فعال گرلین) بیان سایتوکین‌های پیش‌التهابی همچون عامل نکروز تومور-آلfa و IL-6 را مهار می‌کند(۱۲). با این وجود، Barros و همکاران با مطالعه بر روی بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مزمن که دارای التهاب مزمن هستند و فرایندهای التهابی در آنها با آنورکسیا مرتبط است، نشان دادند که ارتباطی بین سطوح پلاسمایی گرلین آسیل دار و شاخص‌های التهابی

میان داوطلبان چاق باقیمانده ۲۰ نفر برای گروه چاق و از میان داوطلبان لاغر باقیمانده نیز ۲۰ نفر برای گروه لاغر انتخاب شدند که البته یک نفر از گروه چاق و یک نفر از گروه لاغر اندازه‌گیری‌ها را کامل نکردند و از مطالعه خارج شدند. ابتدا طی یک جلسه توجیهی، اهداف تحقیق، طرح و روش‌شناسی تحقیق و ارزیابی‌های آزمایشگاهی (مثلاً نمونه‌گیری خون) و زمان‌بندی تحقیق به طور مفصل برای داوطلبان تشریح گردید. از آزمودنی‌ها خواسته شد که پس از ناشتاپی شبانه و حدود ساعت ۸ صبح جهت ارزیابی‌ها حضور یابند^(۲۳) و بیشگاهی عمومی آزمودنی‌ها همچون سن، قد، وزن، BMI و درصد چربی بدن در باشگاه آمادگی جسمانی ثبت گردید. سه روز قبل از نمونه‌گیری، آزمودنی‌ها از لحاظ خودداری در مصرف دارو، سیگار، کافئین و فعالیت بدنی مازاد بر فعالیت‌های زندگی روزمره، و همچنین جهت رعایت نمودن خواب کافی و مصرف رژیم غذایی ایزوکالریک تحت نظرات قرار گرفتند^(۲۴). در ساعت ۸ صبح نمونه خون استراحت آزمودنی‌ها (به روش Venopuncture ورید آرنجی) در محل آزمایشگاه تشخیص طبی شفا شهرستان بوکان گرفته شد. از هر فرد ۱۰ سی‌سی (۲ نمونه ۵ سی‌سی) خون جهت تعیین غلظت گرلین آسیل دار پلاسما و غلظت سرمی IL-18، GH، انسولین، گلوکز و پروفایل لیپیدی (TC، HDL و TG) گرفته شد. بلافضله جهت جداسازی پلاسما، یک نمونه ۵ سی‌سی به لوله‌های پروفیلنی محتوی EDTA و آپروتینین منتقل و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شده و به همراه ۵ سی‌سی نمونه سرم، تا زمان اندازه‌گیری‌ها در دمای ۲۰-درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس در باشگاه آمادگی جسمانی، وزن آزمودنی‌ها با استفاده از وزن‌سنج دیجیتالی با حداقل دقت ۰/۱ کیلوگرم و با قابلیت کالیبره شدن (مدل ۸۰-Ws-ساخت سوئیس) و قد با بکارگیری قدسنج با حداقل دقت ۰/۱ سانتی‌متر و دارای صفحه بروکا (مدل AG-Machinen AG) ساخت سوئیس) اندازه‌گیری گردید. BMI از طریق تقسیم وزن بدن (کیلوگرم) بر محدوده قد (متر مربع) محاسبه شد. چگالی بدن از طریق اندازه‌گیری چربی زیر جلدی در سه نقطه از بدن (سینه، پشت بارو و تحت کتف)

روی مردان با وزن طبیعی چنین ارتباطی را بیان نکرده‌اند^(۲۲). یافته‌های موجود در زمینه ارتباط سطوح در گردش IL-18 با گرلین آسیل دار و GH اندک می‌باشد. همچنین، این سوال مطرح می‌شود که آیا BMI می‌تواند بر رابطه IL-18 و مقاومت انسولینی اثرگذار باشد. چنین مساله‌ای در مورد ارتباط IL-18 و پروفایل چربی نیز مطرح است، به ویژه آنکه نتایج مطالعات پیشین در خصوص رابطه این دو با یکدیگر منافق است. بنابراین و با توجه به محدود بودن یافته‌های موجود به ویژه در مورد افراد لاغر، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی IL-18 با گرلین آسیل دار، هورمون رشد، مقاومت انسولینی و پروفایل چربی در مردان چاق و لاغر صورت گرفت.

روش بررسی

تحقیق حاضر از نوع همبستگی بود و جامعه مطالعه، مردان سالم جوان دانشگاهی ۲۰ تا ۳۰ ساله بود. جهت مشارکت داوطلبانه آزمودنی‌ها در این تحقیق، در بین موسسات آموزش عالی و دانشگاه‌ها، مراکز آموزشی و فرهنگی بزرگسالان و انجمن‌ها و هیات‌های ورزشی شهرستان‌های بوکان و سقز BMI اطلاع‌رسانی شد. پس از مراجعه داوطلبان، براساس داوطلبان، افرادی که BMI آن‌ها بیشتر از ۳۰ (دواوطلبان چاق) یا کمتر از ۱۸/۵ (دواوطلبان لاغر) بود در تحقیق مانده و بقیه از جریان تحقیق خارج گردیدند (این شرط ورود در پوستر فراخوان تحقیق ذکر شده بود). بر اساس اطلاعات پرسشنامه تاریخچه سلامتی، داوطلبانی پذیرش شدند که از لحاظ وضعیت تمرین قبلی، کم تحرک بودند (در ۶ ماه قبل از شروع تحقیق فعالیت جسمانی منظم نداشتند). پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از داوطلبان، به منظور تأیید سلامت آنها، تحت معاینه پزشکی قرار گرفتند. داوطلبانی که سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، بیماری‌های تیروئیدی و هرگونه وضعیت بیمارگونه شناخته شده را داشته و یا در حال مصرف هرگونه دارو (با یا بدون تجویز پزشک) یا تحت هر نوع رژیم غذایی یا درمانی دیگری بودند، از جریان تحقیق خارج گردیدند. اعتیاد به هرگونه ماده مخدر، سیگار، مصرف الکل و کافئین از دیگر معیارهای خروج از مطالعه بود. در نهایت، به‌طور تصادفی از

٪/۲ ارزیابی درون CV، ELISA حساسیت ۰/۳ pg/ml، ساخت شرکت BioVendor آلمان) به روش الایزا و غلظت سرمی GH (کیت Growth Hormone CIATM ساخت شرکت MONOBIND, INC-آمریکا) و انسولین (کیت Insulin CIATM ساخت شرکت MONOBIND, INC-آمریکا) به روش کِمی لومینسانس اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت انسولینی نیز از طریق فرمول HOMA-IR بدستور گردید (۲۷):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{IF} (\mu\text{U}/\text{ml}) \times \text{GF} (\text{mmol}/\text{l})]/22.5$$

IF = انسولین ناشتا

GF = گلوکز ناشتا

با عنایت به فاصله‌ای بودن مقیاس داده‌ها، آزمون‌های پارامتریک جهت تجزیه و تحلیل‌های آماری به کار برده شد. جهت بررسی نرمال بودن توزیع جامعه از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف استفاده گردید. برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی (انحراف معیار \pm میانگین)، جهت مقایسه میانگین‌های دو گروه از آزمون t مستقل و به منظور بررسی همبستگی‌ها از ضربیب همبستگی پیرسون استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰ در نظر گرفته شد.

نتایج

ویژگی‌های عمومی آزمودنی‌ها در جدول ۱ و ویژگی‌های فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی آنها در جدول ۲ ارائه شده است. همچنین مقادیر r (ضریب همبستگی پیرسون) بین سطوح سرمی IL-18 و متغیرهای بیوشیمیایی منتخب در جدول ۳ گزارش شده است.

به وسیله کالیپر با حداقل دقیق ۱ میلی‌متر (مارک Harpenden-انگلیس) و محاسبه چگالی بدن با استفاده از فرمول جکسون و پولاک برآورد گردید (۲۵).

$$\text{چگالی بدن} = \frac{0.055(X1) + 0.000055(X2)}{0.0002440}$$

X_1 = مجموع چربی‌های سینه، پشت بازو و تحت کتف

X_2 = سن

سپس درصد چربی بدن با به کارگیری فرمول Siri محاسبه گردید (۲۶):

$$\text{چگالی بدن} = 495 - 450$$

رژیم غذایی ایزوکالریک مشتمل بر مصرف ۱۵ درصد پروتئین، ۳۰ درصد چربی و ۵۵ درصد کربوهیدرات بود که با توجه به میزان متابولیسم پایه برآورد شده و مقدار فعالیت آزمودنی هدایت می‌گردید. برای این منظور از فرمول استاندارد هریس بندیکت با فاکتور فعالیت ۱/۲ بر اساس سن، جنسیت و مقدار فعالیت آزمودنی‌ها جهت برآورد کل انرژی مصرفی روزانه استفاده شد (۲۴):

$$(\text{کیلوگرم}) \text{ وزن} = 66 + (13/7) \times (\text{کیلوکالری}) \text{ میزان متابولیسم پایه} - (16/8) \times (\text{سانتی متر}) \text{ قد} \times 5$$

(کیلوکالری) میزان متابولیسم پایه = (کیلوکالری) کل انرژی مصرفی روزانه $\times 1/2$ یا $1/55$

سطح سرمی IL-18 Platinum (کیت Human IL-18 Platinum)، ELISA حساسیت ۰/۶/۵ pg/ml، ساخت شرکت eBioscience-آمریکا) و Ghrelin Acylated Human (کیت آسیل‌دار پلاسما (کیت

جدول ۱: خصوصیات جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها

| پارامتر | سن (سال) | قد (سانتی‌متر) | وزن (کیلوگرم) | چربی بدن (درصد) | (کیلوگرم بر مترمربع) BMI |
|------------------------------|----------------|----------------|------------------|-----------------|--------------------------|
| افراد چاق ($n=19$) | 26.9 ± 5.6 | 179 ± 6.12 | 64.20 ± 7.54 | 19.5 ± 2.8 | 18.47 ± 2.17 |
| افراد لاغر ($n=19$) | 27.5 ± 5.8 | 176 ± 5.05 | 64.50 ± 8.95 | 19.8 ± 3.5 | 18.03 ± 3.59 |
| (میانگین \pm انحراف معیار) | | | | | |

* نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار در سطح $p < 0.01$

جدول ۲: ویژگی های فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی آزمودنی ها

| پارامتر | افراد لاغر (میانگین ± انحراف معیار) | افراد چاق (میانگین ± انحراف معیار) |
|---|--|---------------------------------------|
| IL-18 (پیکوگرم در میلی لیتر) | ۲۰۲/۴±۴۵/۳ | ۳۴۵/۲±۵۳/۷ |
| گرلین آسیل دار (پیکوگرم در میلی لیتر) | ۳۰/۵±۶/۱ | ۱۵/۰±۳/۹ |
| GH (نانوگرم در میلی لیتر) | ۲۰/۸±۰/۲۶ | ۱/۶۶±۰/۱۵ |
| انسولین (میکرو واحد در میلی لیتر) | ۱۰/۵±۱/۳ | ۱۴/۲±۱/۷ |
| گلوکز ناشتاپی (میلی مول در لیتر) | ۴/۲±۰/۲ | ۴/۹±۰/۲ |
| HOMA-IR | ۲±۰/۳ | ۲/۹±۰/۳ |
| پروفایل چربی (میلی گرم در صد میلی لیتر) | | |
| TC | ۱۳۹/۲±۲۱/۷ | ۱۵۴/۵±۲۰/۹ |
| TG | ۷۸/۶±۳۹/۶ | ۱۲۶/۹±۴۵/۷ |
| HDL | ۵۴/۱±۱۲/۴ | ۴۷/۶±۱۰/۹ |
| LDL | ۸۲/۱±۲۰/۵ | ۸۸/۴±۱۸/۴ |

* نشانه‌ی تفاوت معنی دار در سطح $P < 0.01$ جدول ۳: مقادیر β (ضریب همبستگی پیرسون) بین سطح سرمی ۱۸-IL و متغیرهای بیوشیمیایی منتخب

| پارامتر | لاغر | چاق |
|---|----------|----------|
| گرلین آسیل دار (پیکوگرم در میلی لیتر) | - ۰/۱۱ | - ۰/۱۶ |
| GH (نانوگرم در میلی لیتر) | + ۰/۱۷ | + ۰/۰۹ |
| HOMA-IR | * + ۰/۳۱ | * + ۰/۳۵ |
| پروفایل چربی (میلی گرم در صد میلی لیتر) | | |
| TC | + ۰/۰۵ | + ۰/۰۹ |
| TG | * + ۰/۱۱ | * + ۰/۱۹ |
| HDL | * - ۰/۱۴ | * - ۰/۲۳ |
| LDL | + ۰/۰۳ | + ۰/۱۱ |

* نشان گر همبستگی معنی دار در سطح $P < 0.01$

بود، اما هیچگونه رابطه معنی داری بین سطوح در گردش IL-18 با گرلین آسیل دار ($p=0.112$)، GH ($p=0.099$)، TC ($p=0.099$) و LDL ($p=0.221$) مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه حاضر که بر روی مردان چاق و لاغر صورت گرفت، سطح سرمی ۱۸-IL در هر دو گروه با شاخص مقاومت انسولینی و تری‌گلیسرید رابطه مستقیم و با لیپوپروتئین با چگالی بالا رابطه معکوس داشت. اما رابطه‌ای بین سطح سرمی

نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد سطح سرمی IL-18 در مردان چاق با HOMA-IR ($p=0.000$) و TG ($p=0.003$) همبستگی مستقیم و با HDL ($p=0.000$) همبستگی معکوس داشت، اما هیچگونه رابطه معنی داری با گرلین آسیل دار ($p=0.083$)، GH ($p=0.071$)، TC ($p=0.177$) و LDL ($p=0.189$) نداشت. همچنین در مردان لاغر نیز سطح سرمی ۱۸-IL با HOMA-IR ($p=0.009$)، TG ($p=0.002$) و TG ($p=0.009$) به طور مستقیم و با HDL ($p=0.006$) به طور معکوس همبسته

IL-1 β , IL-2, IL-12 و TNF- α گردد که این بیانگر اثر مستقیم GH روی سیستم ایمنی است(۳۲). همچنین، در مطالعه دیگری مشخص شد که تجویز GH در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی ثانویه به کار迪ومیوپاتی دیلاته ایدیوپاتیک منجر به کاهش سطوح پلاسمایی TNF- α و IL-6 می‌شود(۳۳). Nagai و همکاران نیز نشان دادند که سلول‌های پایه‌ای هیپوفیز قدامی در گاو و گیرنده آن را بیان می‌کنند(۳۴). با این وجود مطالعه مشابهی که رابطه بین سطوح در گرددش IL-18 و GH را مورد بررسی قرار داده باشد، یافت نشد. اگرچه اثرات متقابل GH و برخی سایتوکین‌ها در مطالعات پیشین گزارش شده است(۱۴, ۱۵, ۲۳, ۳۳) و آزمایش‌های خارج از بدن موجود زنده نشان داده‌اند که عمل GH روی سلول‌های ایمنی و تولید سایتوکین‌ها از طریق IGF-1 وساطت می‌شود(۳۵)، اما به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتری جهت بررسی ارتباط GH با IL-18 و نقش آن در تغییرات سطوح در گرددش IL-18 نیاز باشد.

یافته دیگر مطالعه حاضر این بود که سطح سرمی IL-18 در مردان چاق و لاغر با مقاومت انسولینی (HOMA-IR) همبستگی مستقیم دارد. این یافته با یافته‌های محققان پیشین همخوانی دارد(۷-۹, ۲۰, ۳۶, ۳۷). Ficher و همکاران بیان نمودند، IL-18 بطور مستقل از چاقی با مقاومت انسولینی همبستگی نزدیک دارد(۹). Evans و همکاران ارتباط بین سطح سرمی IL-18 و مقاومت انسولینی را در زنان با وزن طبیعی (BMI \leq ۲۵) و چاق ($BMI\geq$ ۳۰) در دو حالت قبل از تنظیم بر اساس سن و چربی و به طور مستقل از سن و چربی بررسی نمودند. به طور جالب توجهی دریافتند نه تنها بین IL-18 سرمی و مقاومت انسولینی همبستگی وجود دارد، بلکه مقدار این همبستگی در دو حالت یکسان بود(۸). Sun و همکاران نیز میزان همبستگی تقریباً مشابهی را بین سطح سرمی IL-18 و مقاومت انسولینی در افراد با وزن طبیعی و افراد چاق نشان دادند(۲۰). به طور کلی، یافته‌های این محققان حاکی از این است که رابطه بین سطح سرمی IL-18 و مقاومت انسولینی مستقل از BMI و چربی بدن می‌باشد و بنابراین قابل انتظار

IL-18 از یک سو و سطوح در گرددش گرلین آسیل‌دار، هورمون رشد، کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین، از سوی دیگر مشاهده نشد.

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، سطح سرمی IL-18 در هیچ‌کدام از گروه‌های مردان چاق و لاغر با سطوح گرلین آسیل‌دار رابطه‌ای ندارد. Dixit و همکاران دریافتند گرلین مشتق از سلول‌های T انسان که بیش از ۷۰ درصد آن به صورت اسیله شده است، نقش مهمی در مهار سایتوکین‌های پیش‌التهابی همچون IL-17، IL-12، IL-1 β , TNF- α , IL-6 و Lao و همکاران نیز با مطالعه بر روی رده سلولی لوزالمعده‌ای نشان دادند، یک رابطه دوز-پاسخ بین گرلین و سایتوکین‌های پیش‌التهابی در IL-6 وجود دارد، به گونه‌ای که در غلظت‌های بالای این سایتوکین‌ها، بیان mRNA و پروتئین گرلین تنظیم کاوشی می‌شود(۲۸). به علاوه، نشان داده شده است که گرلین می‌تواند سایتوکین‌های پیش‌التهابی تولیدشده از مونوکیت‌ها را در پاسخ به تحریک لیپوپلی‌ساکاریدها مهار کند(۳۰). با این وجود، تاکنون هیچ‌گونه اثر متقابلی بین IL-18 و گرلین آسیل‌دار گزارش نشده است و مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین سطوح در گرددش دیگر سایتوکین‌های پیش‌التهابی و گرلین پرداخته‌اند نیز عدم ارتباط بین آنها را نشان داده‌اند(۱۳, ۳۱) که می‌توان گفت با یافته‌های مطالعه حاضر مشابه می‌باشد. یکی از این مطالعات مربوط به Barros و همکاران می‌باشد که عدم ارتباط بین غلظت‌های گرلین آسیل‌دار و سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-6, TNF- α و CRP را در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیوی نشان دادند(۱۳). مطالعه دیگر نیز توسط Dziunycz و همکاران بر روی زنان غیرچاق دارای اندومرتیوزیس صورت گرفت که دریافتند ارتباطی بین گرلین با TNF- α و IL-1 β , IL-6 و IFN- γ مایع صفاتی وجود ندارد(۳۱). همچنین در مطالعه حاضر برای نخستین بار مشاهده شد که در مردان چاق و لاغر ارتباطی بین سطوح در گرددش IL-18 و GH وجود ندارد. نشان داده شده است که تجویز GH در کودکان می‌تواند منجر به رهاسازی سایتوکین‌های

مورد TC و LDL دست نیافتند(۳۷). البته برخلاف یافته های مطالعه حاضر، Oda و همکاران که بر روی مردان با وزن طبیعی مطالعه نمودند عدم ارتباط سطوح در گردش IL-18 با TG و HDL را نشان دادند(۲۲). همچنین Bernes و همکاران دریافتند در زنان پیش از یائسگی، افزایش سطح سرمی IL-18 به طور مستقل از دیگر عوامل خطر التهابی و متابولیکی با کاهش اندازه LDL همراه است(۳۹).

نتیجه گیری

مطابق با یافته های مطالعه حاضر، سطح سرمی IL-18 در هر دو گروه مردان چاق و لاغر با مقاومت انسولینی و سطوح تری گلیسرید سرم رابطه مستقیم و با سطوح لیپوپروتئین با چگالی بالای سرم رابطه معکوس دارد که این در افراد چاق که از سطح سرمی IL-18 بالاتری برخوردارند، می تواند با اختلال در کنترل گلیسمیک و پروفایل چربی و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به دیابت، سندروم متابولیکی و بیماری های قلبی عروقی همراه باشد. به نظر نمی رسد سطوح در گردش IL-18 با گرلین آسیل دار، هورمون رشد، کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین رابطه ای داشته باشد.

سباسگزاری

از همه همکاران و داوطلبان عزیزی که محققان را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می آید.

است که در افراد لاغر نیز همچون افراد چاق بین سطح سرمی IL-18 و مقاومت انسولینی رابطه مستقیم وجود داشته باشد که این با یافته های Bruun و همکاران نیز همخوانی دارد که دریافتند تغییرات IL-18 پلاسما به دنبال کاهش وزن بدن با تغییرات در حساسیت انسولینی، ولی نه با تغییرات BMI مرتبط می باشد(۷). لازم به ذکر است اگرچه منشاء عمدۀ تولید IL-18 بافت چربی می باشد اما سلول های غیر چربی (سلول های التهابی) این بافت یعنی مونوکوپیت ها و ماکروفاکت ها مسئول اصلی تولید IL-18 هستند(۴). از آنجا که چاقی یک وضعیت التهابی با درجه پایین مزمن می باشد که با توسعه مقاومت انسولینی همراه است(۳۸)، بنابراین در افراد چاق در مقایسه با افراد لاغر مقاومت انسولینی و تولید IL-18 توسط سلول های التهابی افزایش می یابد.

نهایتاً اینکه یافته های مطالعه حاضر نشان داد که در هر دو گروه مردان چاق و لاغر سطح سرمی IL-18 با TG رابطه مستقیم و با HDL رابطه معکوس دارد، اما با LDL و TC ارتباطی ندارد. یافته های موجود در زمینه ارتباط سطح سرمی IL-18 و پروفایل چربی یکدست نمی باشد. همسو با یافته های این مطالعه، Evans و همکاران که روی زنان با وزن طبیعی و چاق مطالعه نمودند(۸) و Tso و همکاران که کودکان چاق ۱۰-۱۲ ساله را تحت بررسی قرار دادند نیز ارتباط IL-18 با سطوح در گردش TG و HDL را نشان دادند، اما به ارتباطی در

References:

- 1- Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. *Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells*. Nature 1995; 378(6552): 88-91.
- 2- Dinarello CA. *Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases*. Semin Nephrol 2007; 27(1): 98-114.
- 3- Skurk T, Kolb H, Muller-Scholze S, Rohrig K, Hauner H, Herder C. *The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes*. Eur J Endocrinol 2005; 152(6): 863-68.

- 4-** Fain JN, Tichansky DS, Madan AK. *Most of the interleukin 1 receptor antagonist, cathepsin S, macrophage migration inhibitory factor, nerve growth factor, and interleukin 18 release by explants of human adipose tissue is by the non-fat cells, not by the adipocytes.* Metabolism 2006; 55(8): 1113-21.
- 5-** Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H: *Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu.* Cytokine Growth Factor Rev 2001; 12(1): 53-72.
- 6-** Dinarello CA. *Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process.* Am J Clin Nutr 2006; 83(2): 447S-55S.
- 7-** Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, Richelsen B. *Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss.* Eur J Endocrinol 2007; 157(4): 465-71.
- 8-** Evans J, Collins M, Jennings C, van der Merwe L, Soderstrom I, Olsson T, et al. *The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease.* Eur J Endocrinol 2007; 157(5): 633-40.
- 9-** Fischer CP, Perstrup LB, Berntsen A, Eskildsen P, Pedersen BK. *Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans.* Clin Immunol 2005; 117(2): 152-60.
- 10-** Rabkin SW. *The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease.* Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009; 6(3): 192-99.
- 11-** Park S, Cheon S, Cho D. *The dual effects of interleukin-18 in tumor progression.* Cell Mol Immunol 2007; 4(5): 329-335.
- 12-** Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. *Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells.* J Clin Invest 2004; 114(1): 57-66.
- 13-** Barros Ade F, Moraes C, Pinto MB, Lobo JC, Mafra D. *Is there association between acyl-ghrelin and inflammation in hemodialysis patients?* J Bras Nefrol 2013; 35(2): 120-26.
- 14-** Uronen-Hansson H, Allen ML, Lichtarowicz-Krynska E, Aynsley-Green A, Cole TJ, Höidén-Guthenberg I, et al. *Growth hormone enhances proinflammatory cytokine production by monocytes in whole blood.* Growth Horm IGF Res 2003; 13(5): 282-86.
- 15-** Wolf M, Bohm S, Brand M & Kreyman G. *Proinflammatory cytokines interleukin-1b and tumor necrosis factor-a inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor-I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells.* Eur J Endocrinol 1996; 135: 729-35.
- 16-** Mabrouk R, Ghareeb H, Shehab A, Omar K, El-Kabarity RH, Soliman DA, et al. *Serum visfatin, resistin and IL-18 in A group of Egyptian obese diabetic and non diabetic individuals.* Egypt J Immunol 2013; 20(1): 1-11.
- 17-** Trøseid M, Seljeflot I, Arnesen H. *The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome.* Cardiovascular

- Diabetol 2010; 9:11.
- 18- Kim H, Cho SO, Kim SY, Kim SH, Chung WS, Chung SH, et al. *Association of interleukin-18 gene polymorphism with body mass index in women*. Reprod Biol Endocrinol 2012; 10: 31.
- 19- Jung C, Gerdes N, Fritzenwanger M, Figulla HR. *Circulating levels of Interleukin-18 family cytokines in overweight adolescents*. Mediators of Inflammation 2010; doi: 1155/2010/958403.
- 20- Sun L, Hu FB, Yu Z, Li H, Liu H, Wang X, et al. *Lean Body Mass, Interleukin 18, and Metabolic Syndrome in Apparently Healthy Chinese*. PLoS ONE 2011; 6(3): e18104.
- 21- Negi SI, Pankow JS, Fernstrom K, Hoogeveen RC, Zhu N, Couper D. *Racial differences in association of elevated interleukin-18 levels with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2012; 35(7): 1513-18.
- 22- Oda K, Miyatake N, Sakano N, Saito T, Miyachi M, Tabata I, et al. *Serum interleukin-18 levels are associated with physical activity in Japanese men*. PLOS ONE 2013; 8(12):e81497.
- 23- Wunder DM, Yared M, Bersinger NA, Widmer D, Kretschmer R, Birkhäuser MH. *Serum leptin and C-reactive protein levels in the physiological spontaneous menstrual cycle in reproductive age women*. Eur J Endocrinol 2006; 155(1):137-42.
- 24- Rahmani-nia F, Rahnama N, Hojjati Z, Soltani B. *Acute effects of aerobic and resistance exercises on serum leptin and risk factors for coronary heart disease in obese females*. Sport Sci Health 2008; 2(3):118-124. [Persian]
- 25- Jackson AS, Pollock ML. *Generalized equations for predicting body density of men*. Br J Nutr 1978; 40 (3): 497-504.
- 26- Siri WE. *Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods*. Nutrition 1993; 9(5):480-91.
- 27- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia 1985; 28(7): 412-9.
- 28- Dixit VD, Yang H, Cooper-Jenkins A, Giri BB, Patel K, Taub DD. *Reduction of T cell-derived ghrelin enhances proinflammatory cytokine expression: implications for age-associated increases in inflammation*. Blood 2009; 113(21): 5202-5.
- 29- Lao KM, Lim WS, Ng DL, Tengku-Muhammad TS, Choo QC, Chew CH. *Molecular regulation of ghrelin expression by pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 in rat pancreatic AR42J cell line*. J Biol Life Sci 2013; 4(1): 32-40.
- 30- Waseem T, Duxbury M, Ito H, Ashley SW, Robinson MK. *Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways*. Surgery 2008; 143(3): 334-42.
- 31- Dziunycz P, Milewski Ł, Radomski D, Barcz E, Kamiński P, Roszkowski PI, et al. *Elevated ghrelin levels*

- in the peritoneal fluid of patients with endometriosis: associations with vascular endothelial growth factor (VEGF) and inflammatory cytokines.* Fertil Steril 2009; 92(6): 1844-9.
- 32- Bozzola M, de Benedetti F, de Amici M, Jouret B, Travaglino P, Pagani S, et al. *Stimulating effect of growth hormone on cytokine release in children.* European Journal of Endocrinology 2003; 149(5): 397-401.
- 33- Adamopoulos S, Parissis JT, Paraskevaidis I, Karatzas D, Livanis E, Georgiadis M, et al. *Effects of growth hormone on circulating cytokine network, and left ventricular contractile performance and geometry in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.* Eur Heart J 2003; 24(24): 2186-96.
- 34- Nagai Y, Ogasawara H, Taketa Y, Aso H, Tanaka S, Kanaya T, et al. *Bovine anterior pituitary progenitor cell line expresses interleukin (IL)-18 and IL-18 receptor.* J Neuroendocrinol 2008; 20(11): 1233-41.
- 35- Reiner G, Clement I, Desfaits AC, Lambert A. *Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor alpha production.* Endocrinology 1996; 137(11): 4611-18.
- 36- Akbarzadeh M, Eftekhari MH, Dabbaghmanesh MH, Hasanzadeh J, Bakhshayeshkaram M. *Serum IL-18 and hsCRP correlate with insulin resistance without effect of calcitriol treatment on type 2 diabetes.* Iran J Immunol 2013; 10(3): 167-76.
- 37- Tso TK, Huang W, Chang C. *The association of circulating interleukin-18 with fasting insulin and weight loss in obese children.* Health 2010; 2(7): 676-81.
- 38- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes.* Trends Immunol 2004; 25(1): 4-7.
- 39- Berneis K, Rizzo M, Evans J, Rini GB, Spinias GA, Goedecke JH. *Interleukin-18 levels are associated with low-density lipoproteins size.* Eur J Clin Invest 2010; 40(1): 54-5.

Relationships Between Serum Interleukin-18 Concentration with Acylated Ghrelin, Growth Hormone, Insulin Resistance, and Lipid Profile in Obese and Lean Men

Moradi F(PhD)^{*1}, Atashak S(PhD)², Vosouqi V(MSc)³

¹Department of Exercise Physiology, Saghez Branch, Islamic Azad University, Saghez, Iran

²Department of Exercise Physiology, Mahabad Branch, Islamic Azad University, Mahabad, Iran

³Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: 24 Apr 2014

Accepted: Sep 2014

Abstract

Introduction: Interleukin-18 (IL-18) is a strong proinflammatory cytokine that its increased levels are associated with obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, and atherosclerosis. Thus, the purpose of this study was to investigate the relationships between serum interleukin-18 concentration with acylated ghrelin, growth hormone, insulin resistance, and lipid profile in obese and lean men.

Methods: In this semi-experimental study, ninety obese (body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) and ninety lean men (body mass index $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$) were selected. After 12 h fasting, blood samples were collected and general characteristics of subjects were assessed. The study data was then analyzed by Pearson's correlation coefficient with the significance level of $P < 0.01$.

Results: Serum levels of IL-18 were positively correlated with insulin resistance index (HOMA-IR) (obese: $r = 0.35$, $p = 0.000$, lean: $r = 0.31$, $p = 0.009$) and triglyceride (obese: $r = 0.19$, $p = 0.000$, lean: $r = 0.11$, $p = 0.002$), while negatively correlated with high-density lipoprotein (obese: $r = -0.23$, $p = 0.003$, lean: $r = -0.14$, $p = 0.006$). No significant correlations were observed between serum IL-18 levels with acylated ghrelin, growth hormone, total cholesterol, and low-density lipoprotein.

Conclusions: The study findings revealed that in both groups of obese and lean men, serum levels of IL-18 positively correlated with insulin resistance and triglyceride, and negatively correlated with high-density lipoprotein. Furthermore, within obese individuals that have elevated IL-18 levels, this can be associated with disorder in glycemic control and lipid profile, and thus, with increased risk of cardiovascular and metabolic disorders. IL-18 levels do not appear to have any correlations with acylated ghrelin, growth hormone, total cholesterol, and low-density lipoprotein.

Keywords: Acylated ghrelin; Growth hormone; Insulin resistance; Interleukin; Lipid profile

This paper should be cited as:

Moradi F, Atashak S, Vosouqi V. ***Relationships between serum interleukin-18 concentration with acylated ghrelin, growth hormone, insulin resistance, and lipid profile in obese and lean men***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 22(6): 1654-64.

***Corresponding author:** Tel: +98 874 3305049, Email: moradi_fatah@yahoo.com