مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۲، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۳
صفحه: ۱۶۶۴-۱۶۵۴

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 22, No.6, Jan-Feb 2015
Pages: 1654-1664

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

روش بررسی: در یک مطالعه همبستگی ۱۹ مرد چاق ($\geq$۳۰ kg/m^2 نمایه توده بدن) و ۱۹ مرد لاغر ($\leq$۱۸/۵ kg/m^2 نمایه توده بدن) به عنوان آزمودنی انتخاب شدند. پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، نمونه‌های خون جمع‌آوری و ویژگی‌های عمومی آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. جهت تحلیل داده‌ها از ضریب همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری $p<۰/۰۱$ استفاده گردید.

نتایج: سطح سرمی IL-18 با شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) (چاق: p=۰/۰۰۰، r=۰/۳۵ و لاغر: p=۰/۰۰۹، r=۰/۳۱) و تری‌گلیسرید (چاق: p=۰/۰۰۰، r=۰/۱۹ و لاغر: p=۰/۰۰۲، r=۰/۱۱) همبستگی مثبت و با لیپوپروتئین با چگالی بالا (چاق: p=۰/۰۰۳، r=-۰/۲۳ و لاغر: p=۰/۰۰۶، r=-۰/۱۴) همبستگی منفی داشت. هیچگونه رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی IL-18 با گرلین آسیل‌دار، هورمون رشد، کلسترول 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 آسیل‌دار، هورمون رشد، کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین رابطه‌ای داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: اینترلوکین-۱۸، گرلین آسیل‌دار، 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- مربی گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، تهران، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۸۷۴-۳۳۰۵۰۴۹، پست الکترونیکی: moradi_fatah@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۶/۲۷

مقدمه

اینترلوکین-۱۸ (IL-18) عضوی از خانواده سایتوکین‌های IL-1 است که در ابتدا به عنوان یک فاکتور القاءکننده اینترفرون-گاما معرفی شد(۱). این سایتوکین در انواع سلول‌های مختلفی همچون ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف عروقی، سلول‌های دندریتی و سلول‌های کوپفر تولید می‌شود(۲). IL-18 همچنین در سلول‌های چربی نیز تولید می‌شود(۳)، اما سلول‌های غیر چربی به عنوان منبع اصلی تولید IL-18 در بافت چربی معرفی شده‌اند(۴). برخلاف دیگر سایتوکین‌ها و البته به طور مشابه با IL-1β، 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 می‌یابد(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، آرتریت روماتوئید، سرطان و نیز سندروم متابولیکی و آترواسکلروز می‌باشد(۱۱).

برخی گزارشات حاکی از این است که گرلین اثرات مهاری روی بیان و تولید سایتوکین‌های التهابی IL-1β، IL-16 و عامل نکروز تومور-آلفا دارد(۱۲) و نیز اینکه گرلین آسیل‌دار (شکل فعال گرلین) بیان سایتوکین‌های پیش‌التهابی همچون عامل نکروز تومور-آلفا 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 آسیل‌دار و شاخص‌های التهابی (عامل نکروز تومور-آلفا، IL-6 و پروتئین واکنشگر C) وجود ندارد(۱۳). به هرحال در میان مطالعات صورت گرفته، یافته‌ای در مورد ارتباط سطوح در گردش IL-18 و گرلین آسیل‌دار 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-1β، IL-6 و INF-α توسط مونوسیت‌ها در کل خون را افزایش می‌دهد(۱۴) و نیز اینکه سایتوکین‌های پیش‌التهابی TNF، 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 پلاسما با شاخص مقاومت انسولینی (HOMA) و نمایه توده بدن (BMI: Body Max Index) همبسته است، اما به دنبال یک مداخله پانزده هفته‌ای سَبک زندگی (رژیم کم‌کالری و تمرین روزانه) که با کاهش IL-18، BMI 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 پلاسما 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.

اگر چه مطالعات پیشین به عدم ارتباط بین IL-18 و کلسترول تام (TC: Total Cholesterol) اشاره نموده‌اند(۲۱-۸،۱۸)، 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 ظاهراً سالم نشان داده‌اند(۲۰)، این در حالی است که Oda و همکاران در مطالعه

روی مردان با وزن طبیعی چنین ارتباطی را بیان نکرده‌اند(۲۲).

یافته‌های موجود در زمینه ارتباط سطوح در گردش IL-18 با گرلین آسیل‌دار 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 مناقص 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 آسیل‌دار، 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 اطلاع‌رسانی شد. پس از مراجعه داوطلبان، براساس BMI داوطلبان، افرادی که BMI آن‌ها بیش‌تر از ۳۰ (داوطلبان چاق) یا کم‌تر از ۱۸/۵ (داوطلبان 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، کم‌تحرک 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 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 ناشتایی شبانه و حدود ساعت ۸ صبح جهت ارزیابی‌ها حضور یابند(۲۳) ویژگی‌های 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 نظارت 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 آسیل‌دار پلاسما و غلظت سرمی IL-18، GH، انسولین، گلوکز و پروفایل لیپیدی (TC، HDL، LDL و TG) گرفته شد. بلافاصله جهت جداسازی پلاسما، یک نمونه ۵ سی‌سی به لوله‌های پروپیلنی محتوی EDTA و آپروتینین منتقل و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ شده و به‌همراه 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 Ws 80- ساخت سوئیس) و قد با بکارگیری قدسنج با حداقل دقت ۰/۱ سانتی‌متر و دارای صفحه بروکا (مدل Machinen AG- ساخت سوئیس) اندازه‌گیری گردید. BMI از طریق تقسیم وزن بدن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه شد. چگالی بدن از طریق اندازه‌گیری چربی زیر جلدی در سه نقطه از بدن (سینه، پشت بازو و تحت کتف)

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

چگالی بدن=۱/۱۱۲۵۰۲۵-۰/۰۰۱۳۱۲۵(X1)+۰/۰۰۰۰۰۵۵(X1)^{۲}-۰/۰۰۰۲۴۴۰(X2)

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).

درصد چربی بدن = (۴۹۵/چگالی بدن) – ۴۵۰

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، جنسیّت و مقدار فعالیت آزمودنی‌ها جهت برآورد کل انرژی مصرفی روزانه استفاده شد(۲۴):

میزان متابولیسم پایه (کیلوکالری) = ۶۶ + (وزن (کیلوگرم) × ۱۳/۷) + (قد (سانتی متر) × ۵) – (سن (سال) × ۱۶/۸)

کل انرژی مصرفی روزانه (کیلوکالری) = میزان متابولیسم پایه (کیلوکالری) × (۱/۲ یا ۱/۵۵)

سطح سرمی IL-18 (کیت Human IL-18 Platinum ELISA، CV درون ارزیابی ۶/۵٪، CV بین ارزیابی ۸/۱٪، حساسیت ۹ pg/ml، ساخت شرکت eBioscience- آمریکا) و گرلین آسیل‌دار پلاسما (کیت Ghrelin Acylated Human ELISA، CV درون ارزیابی ۷٪، CV بین ارزیابی ۸/۲٪، 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 برآورد گردید (۲۷):

HOMA-IR= [IF (μU/ml) × GF (mmol/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 ± میانگین)، جهت مقایسه میانگین‌های دو گروه از آزمون t مستقل و به منظور بررسی همبستگی‌ها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۱ 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.

جدول ۱: خصوصیات جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها

پارامتر	افراد لاغر (۱۹=تعداد) (میانگین ± انحراف معیار)	افراد چاق (۱۹=تعداد) (میانگین ± انحراف معیار)
سن (سال)	۲۶/۹ ± ۵/۶	۲۷/۵ ± ۵/۸
قد (سانتی‌متر)	۱۷۹ ± ۶/۱۲	۱۷۶ ± ۵/۰۵
وزن (کیلوگرم)	۶۴/۲۰ ± ۷/۵۴	†۹۳/۵۰± ۸/۹۵
چربی بدن (درصد)	۱۹/۵ ± ۲/۸	†۳۲/۸ ± ۳/۵
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۱۸/۴۷ ± ۲/۱۷	†۳۱/۰۳ ± ۳/۵۹

† نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار در سطح p<۰/۰۱

جدول ۲: ویژگی‌های فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها

پارامتر	افراد لاغر (میانگین ± انحراف معیار)	افراد چاق (میانگین ± انحراف معیار)
IL-18 (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۲۰۲/۴±۴۵/۳	†۳۴۵/۲±۵۳/۷
گرلین آسیل‌دار (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۳۰/۵±۶/۱	†۱۵/۰±۳/۹
GH (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۲/۰۸±۰/۲۶	†۱/۶۶±۰/۱۵
انسولین (میکروواحد در میلی‌لیتر)	۱۰/۵±۱/۳	†۱۴/۲±۱/۷
گلوکز ناشتایی (میلی‌مول در لیتر)	۴/۲±۰/۲	۴/۹±۰/۲
HOMA-IR	۲±۰/۳	†۲/۹±۰/۳
پروفایل چربی (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)		
TC	۱۳۹/۲±۲۱/۳	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 معنی‌دار در سطح p<۰/۰۱

جدول ۳: مقادیر r (ضریب همبستگی پیرسون) بین سطح سرمی IL-18 و متغیرهای بیوشیمیایی منتخب

پارامتر	لاغر	چاق
گرلین آسیل‌دار (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	- ۰/۱۱	- ۰/۱۶
GH (نانوگرم در میلی‌لیتر)	+ ۰/۱۷	+ ۰/۰۹
HOMA-IR	*+ ۰/۳۱	*+ ۰/۳۵
پروفایل چربی (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)		
TC	+ ۰/۰۵	+ ۰/۰۹
TG	*+ ۰/۱۱	*+ ۰/۱۹
HDL	*- ۰/۱۴	*- ۰/۲۳
LDL	+ ۰/۰۳	+ ۰/۱۱

* نشان‌گر همبستگی معنی‌دار در سطح P<۰/۰۱

نتایج آزمون همبستگی پیرسون نشان داد سطح سرمی IL-18 در مردان چاق با HOMA-IR (p=۰/۰۰۰) و TG (p=۰/۰۰۰) همبستگی مستقیم و با HDL (p=۰/۰۰۳) همبستگی معکوس داشت، اما هیچگونه رابطه معنی‌داری با گرلین آسیل‌دار (P=۰/۰۸۳)، GH (p=۰/۰۷۱)، TC (p=۰/۱۷۷) و LDL (p=۰/۱۸۹) نداشت. همچنین در مردان لاغر نیز سطح سرمی IL-18 با HOMA-IR (p=۰/۰۰۹) و TG (p=۰/۰۰۲) به طور مستقیم و با HDL (p=۰/۰۰۶) به طور معکوس همبسته بود، اما هیچگونه رابطه معنی‌داری بین سطوح در گردش IL-18 با گرلین آسیل‌دار (p=۰/۱۱۲)، GH (p=۰/۰۹۹)، TC (p=۰/۱۱۴) و LDL (p=۰/۲۲۱) مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه حاضر که بر روی مردان چاق و لاغر صورت گرفت، سطح سرمی IL-18 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

IL-18 از یک سو و سطوح در گردش 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-6، TNF-α، IL-1β، IL-12 و IL-17 دارد. آنها نتیجه گرفتند گرلین التهاب را مهار می‌کند(۲۸). Lao و همکاران نیز با مطالعه بر روی رده سلولی لوزالمعده‌ای نشان دادند، یک رابطه دوز-پاسخ بین گرلین و سایتوکین‌های پیش‌التهابی TNF-α و IL-6 وجود دارد، به گونه‌ای که در غلظت‌های بالای این سایتوکین‌ها، بیان mRNA و پروتئین گرلین تنظیم کاهشی می‌شود(۲۹). به علاوه، نشان داده شده است که گرلین می‌تواند سایتوکین‌های پیش‌التهابی تولیدشده از مونوسیت‌ها 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 گردش دیگر سایتوکین‌های پیش‌التهابی و گرلین پرداخته‌اند نیز عدم ارتباط بین آنها را نشان داده‌اند(۱۳،۳۱) که می توان گفت با یافته‌های مطالعه حاضر مشابه می باشد. یکی از این مطالعات مربوط به Barros و همکاران می‌باشد که عدم ارتباط بین غلظت‌های گرلین آسیل‌دار و سایتوکین‌های پیش‌التهابی TNF-α، IL-6 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 اندومتریوزیس صورت گرفت که دریافتند ارتباطی بین گرلین با IL-1β، IL-6 و TNF-α مایع صفاقی وجود ندارد(۳۱).

همچنین در مطالعه حاضر برای نخستین بار مشاهده شد که در مردان چاق و لاغر ارتباطی بین سطوح در گردش IL-18 و GH وجود ندارد. نشان داده شده است که تجویز GH در کودکان می‌تواند منجر به رهاسازی سایتوکین‌های IFN-γ، IL-1β، 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 کاردیومیوپاتی 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 IL-18 و گیرنده آن را بیان می‌کنند(۳۴). با این وجود مطالعه مشابهی که رابطه بین سطوح در گردش 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 گردش 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≤۲۵) و چاق (BMI≥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 سرم 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

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 یافته‌های 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 می‌باشد(۷). لازم به ذکر است اگرچه منشاء عمده تولید و ترشح IL-18 بافت چربی می‌باشد اما سلول‌های غیرچربی (سلول‌های التهابی) این بافت یعنی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها مسئول اصلی تولید IL-18 هستند(۴). از آنجا که چاقی یک وضعیت التهابی با درجه پایین مزمن می‌باشد که با توسعه مقاومت انسولینی همراه است(۳۸)، بنابراین در افراد چاق در مقایسه با افراد لاغر مقاومت انسولینی و تولید IL-18 توسط سلول‌های التهابی افزایش می‌یابد.

نهایتاً اینکه یافته‌های 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 TC و LDL ارتباطی ندارد. یافته‌های موجود در زمینه ارتباط سطح سرمی IL-18 و پروفایل چربی یکدست نمی‌باشد. همسو با یافته‌های این مطالعه، Evans و همکاران که روی زنان با وزن طبیعی و چاق مطالعه نمودند(۸) و Tso و همکاران که کودکان چاق ۱۲-۱۰ ساله را تحت بررسی قرار دادند نیز ارتباط IL-18 با سطوح در گردش TG و HDL را نشان دادند، اما به ارتباطی در مورد TC و LDL دست نیافتند(۳۷). البته برخلاف یافته‌های 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).

نتیجه‌گیری

مطابق با یافته‌های مطالعه حاضر، سطح سرمی IL-18 در هر دو گروه مردان چاق و لاغر با مقاومت انسولینی و سطوح تری‌گلیسرید 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، می‌تواند با اختلال در کنترل گلیسمیک و پروفایل چربی و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به دیابت، سندروم متابولیکی و بیماری‌های قلبی عروقی همراه باشد. به نظر نمی‌رسد سطوح در گردش IL-18 با گرلین آسیل‌دار، هورمون رشد، کلسترول تام و لیپوپروتئین با چگالی پایین رابطه‌ای داشته باشد.

سپاسگزاری

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

References:

1- Okamura H, Tsutsi 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, Selijeflot 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, Spinas 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 Interleukn-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]

[1]*Department of Exercise Physiology, Saghez Branch, Islamic Azad University, Saghez, Iran*
[2]*Department of Exercise Physiology, Mahabad Branch, Islamic Azad University, Mahabad, Iran*
[3]*Department 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 kg/m^2) and ninety lean men (body mass index $\leq$ 18.5 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 interleukn-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