

مقاله مروری

تأثیر توزیع درشت‌مغذی‌های رژیم غذایی بر فرایندهای التهابی مزمن در سندروم متابولیک: یک مطالعه مروری

سمیه السادات رجایی^۱، احمد اسماعیل زاده^۲

۱- کارشناس ارشد علوم تغذیه، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲- نویسنده مسئول: دانشیار مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
پست الکترونیکی: esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۱/۶/۲۳

تاریخ دریافت: ۹۱/۲/۲۰

چکیده

سابقه و هدف: فرایندهای التهابی نقش ویژه‌ای در پاتوژن و پیشروی دیابت نوع ۲، آتروسکلروز، بیماری‌های قلبی‌عروقی و سندروم متابولیک ایفا می‌کنند. با وجود شیوع قابل توجه سندروم متابولیک و ارتباط تنگاتنگ آن با سایر بیماری‌های التهابی مزمن، تاکنون مناسب‌ترین نسبت توزیع درشت‌مغذی‌ها برای کنترل فرایندهای التهابی در سندروم متابولیک مشخص نشده است. هدف این مطالعه، مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه‌ی تأثیر توزیع درشت‌مغذی‌های رژیم غذایی بر فرایندهای التهابی مزمن در سندروم متابولیک بود.

مواد و روش‌ها: کلیدواژه‌های macronutrient, high/low-carbohydrate,-fat,-protein, ketogenic, chronic inflammation, metabolic syndrome و هر یک از بیومارکرهای التهابی در پایگاه PubMed/MedLine طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۱ جستجو شد. مطالعات حیوانی و انسانی که به صورت مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی انجام شده بودند، در این پژوهش وارد شدند.

یافته‌ها: در بین انواع چربی‌ها، دریافت اسیدهای چرب ترانس با افزایش سطح سرمی بیومارکرهای التهابی همراه بود. محدودیت متوسط کربوهیدرات‌رژیم غذایی تفاوت اثر معنی‌داری با رژیم‌های غذایی کم‌چرب بر فرایندهای التهابی مزمن نداشت. در حالی که ارجحیت رژیم‌های غذایی کتوژنیک بر رژیم‌های غذایی کم‌چرب در کاهش فرایندهای التهابی مزمن در سندروم متابولیک قابل توجه بوده است. با توجه به تحمیل بار بیش از حد بر کلیه و کبد به دنبال مصرف رژیم‌های غذایی پرپروتئین، به نظر نمی‌رسد که این رژیم‌های غذایی گزینه‌ی مناسبی برای کاهش فرایندهای التهابی باشند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که برای تأثیر گذاشتن بر فرایندهای التهابی مزمن در سندروم متابولیک، محدودیت شدید کربوهیدرات‌های دریافتی مشابه رژیم‌های کتوژنیک ضروری است. محدود کردن متوسط این درشت‌مغذی تأثیر چندانی بر این فرایندها نخواهد داشت. در مجموع، تعداد کم مطالعات و نقص‌های موجود در طراحی مطالعات انجام شده، لزوم پرداختن به تحقیقات بیشتر در این زمینه را تأیید می‌کند.

واژگان کلیدی: درشت‌مغذی، کربوهیدرات، چربی، پروتئین، التهاب، سندروم متابولیک

• مقدمه

یکی از پاسخ‌های فیزیولوژیک بدن در مقابل ورود عوامل بیگانه التهاب است که با افزایش فعالیت سیستم ایمنی، کبد و بافت چربی آغاز می‌شود (۴-۶). فعالیت سلول‌های ماکروفاز با ترشح سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروزدهنده‌ی بافتی (TNF-α) tumor necrosis factor-α یا (TNF-α)، اینترلوکین ۱ (IL-1) یا اینترلوکین ۶ (IL-6) و اینترلوکین ۱ (IL-1) همراه است. TNF-α و IL-1 بیان ملکول‌های چسبنده‌ی عروق و پروتئین‌های فاز حاد کبد را افزایش می‌دهند. از سوی دیگر، ترشح برخی آدیپوکین‌ها

سندروم متابولیک به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک شامل چاقی شکمی، دیس‌لیپیدمی، اختلال در هموستاز قند خون و پرفشاری خون اطلاق می‌شود (۱). حضور توأم اجزای سندروم متابولیک که همگی به عنوان عوامل خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی اثبات شده‌اند، افزایش خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی را دو چندان می‌کند. یافته‌های حاصل از مطالعات متعدد حاکی از شیوع بسیار بالای سندروم متابولیک در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه است (۳، ۴).

HDL-C خطر سندروم متابولیک، موجب کاهش (high density lipoprotein cholesterol) و افزایش سطح تری‌گلیسرید می‌شوند (۲۲). اخیراً نسبت تری‌گلیسرید به HDL-C به عنوان شاخص مقاومت انسولینی و خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی (۲۳) مورد توجه خاصی قرار گرفته است. به علاوه، بروز اثرات مفید رژیم‌های غذایی کم‌چرب نیازمند کاهش وزن است (۲۲). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که رژیم‌های کم‌چرب در صورتی که با کاهش وزن همراه نباشند، نمی‌توانند باعث بهبودی در اجزای سندروم متابولیک شوند. درحالی که محدودیت کربوهیدرات‌رژیم غذایی باعث بهبود دیس‌لیپیدمی آتروژنیک، پروفشاری خون، دیابت و سندروم متابولیک حتی در غیاب کاهش وزن می‌شود (۲۴-۲۶). به علاوه، رژیم‌های کم‌کربوهیدرات به دلیل بهبود سطح انسولین و دفع اجسام کتونی از طریق ادرار و تنفس، بیش از رژیم‌های کم‌چرب موجب کاهش وزن و بافت چربی بدن می‌شوند (۲۴-۲۶). چون محدودیت کربوهیدرات با بهبود تمام اجزای سندروم متابولیک همراه است، برخی محققان پیشنهاد می‌کنند که سندروم متابولیک را می‌توان بر اساس پاسخگویی به محدودیت کربوهیدرات‌تعریف کرد (۲۲). رژیم‌های غذایی پرپروتئین نیز به دلیل احتمال ایجاد نقص در عملکرد کلیوی به مدت طولانی توصیه نمی‌شوند (۲۷). در مجموع به نظر می‌رسد که محدودیت متوسط کربوهیدرات‌رژیم غذایی و جایگزینی نسبی آن با چربی‌های غیراشبع، مناسب‌ترین رژیم غذایی برای کاهش وزن و حفظ آن در راستای بهبود اجزای "ستنتی" سندروم متابولیک باشد.

با وجود مطالعات گسترده در زمینه‌ی تأثیر درشت‌مغذی‌های مختلف در بهبود اجزای سنتی سندروم متابولیک، اطلاعات موجود در زمینه‌ی تأثیر این رژیم‌های غذایی بر فرایندهای التهابی این سندروم محدود است. برخی محققان گزارش کرده‌اند که راهکارهای درمانی به واسطه‌ی کاهش سطح بیومارکرهای التهابی و شاخص‌های مربوط به عملکرد اندوتیال باعث بهبود اجزای سندروم متابولیک می‌شوند (۲۸). طبق بررسی ما هنوز مطالعه‌ی مروری جامعی درباره‌ی تأثیر درشت‌مغذی‌ها بر فرایندهای التهابی سندروم متابولیک منتشر نشده است. هدف مطالعه حاضر، مروری بر پژوهش‌های صورت گرفته در زمینه‌ی نقش ترکیب درشت‌مغذی‌ها در این فرایندهای التهابی بود. برای این منظور، مجموع مطالعات منتشر شده در این زمینه به صورت زیر بررسی و ارائه شد: ۱. کربوهیدرات‌های مقابل

مثل TNF- α و IL-6 از بافت چربی، ترشح پروتئین‌های فاز حاد کبد را تحریک می‌کند. CRP (C-reactive protein) یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های فاز حاد کبد است که افزایش آن موجب افزایش ترشح TNF- α , IL-6 و ملکول‌های چسبنده عروق می‌شود (۴-۶). در نهایت، مطالعات نشان می‌دهند که افزایش مضاعف سطح بیومارکرهای التهابی فوق از طریق اختلال در مسیر انتقال سیگنال انسولین، آپوپتوز سلول‌های بتای پانکراس، افزایش نفوذپذیری غشای اندوتیال، کاهش ساخته شدن نیتریک اکساید، تحریک لیپولیز و مهار لیپوپروتئین لیپاز در پانژن و پیشروی بیماری‌های متعدد نقش دارند (۷-۹). چنان که امروزه چاقی، دیابت، آترواسکلروز، سلطان، بیماری‌های قلبی‌عروقی و سندروم متابولیک از بیماری‌های التهابی قلمداد می‌شوند (۱۰-۱۳). با توجه به ماهیت مزمن و پیشرونده‌ی تمامی بیماری‌های فوق، کنترل فرایندهای التهابی در طولانی مدت از تغییرات حاد (پس از جذب غذا) سطح بیومارکرهای التهابی مهم‌تر است. مشاهده شده است که در افراد مبتلا به سندروم متابولیک سطح بیومارکرهای التهابی و شاخص‌های مربوط به عملکرد اندوتیال به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۱۴). با توجه به این که فرایندهای التهابی موجود در سندروم متابولیک جایگاه ویژه‌ای از مطالعات اخیر را به خود اختصاص داده‌اند، برخی محققان از چاقی شکمی، دیس‌لیپیدمی، اختلال در هموستانز قند خون و پروفشاری خون به عنوان "اجزای سنتی سندروم متابولیک" یاد می‌کنند.

چاقی و تجمع چربی در بدن زمینه‌ساز اکثر بیماری‌های التهابی مزمن مثل دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی‌عروقی و سندروم متابولیک است. بنابراین، کاهش وزن به عنوان اولین گام در فرایند درمان چنین مواردی پیشنهاد شده است (۱۵). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کاهش وزن از طریق مداخلات جراحی (۱۶)، رژیم‌های غذایی (۱۷، ۱۸) یا افزایش فعالیت فیزیکی (۱۸) موجب کاهش معنی‌دار بیومارکرهای التهابی می‌شود. یکی از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده‌ی موفقیت رژیم کاهش وزن در درمان و کاهش خطر اجزای سندروم متابولیک، ترکیب درشت‌مغذی‌های تشکیل دهنده‌ی آن است (۱۹، ۲۰). با این که محدودیت چربی راهکار معمول برای کاهش وزن افراد بوده است (۲۱) اما مطالعات متعدد نشان داده‌اند که رژیم‌های غذایی کم‌چرب با وجود اثرات مفید بر برخی عوامل

سال ۲۰۰۷ طی مطالعه‌ای روی ۳ گروه هشت‌تایی موش سالم تأثیر رژیم‌های غذایی کم چرب-پرکربوهیدرات (۸۱٪ کربوهیدرات، ۵٪ چربی)، کم کربوهیدرات-پرچرب (۵۵٪ کربوهیدرات، ۳۰٪ چربی) و معمولی (۶۸٪ کربوهیدرات، ۹٪ چربی) بر سطح عوامل التهابی را مقایسه کردند. با وجود افزایش وزن مشابه در ۳ گروه طی ۱۲ هفته، تشکیل سلول‌های کفی شکل طی رژیم پرکربوهیدرات به طور معنی‌داری کمتر از رژیم پرچرب بود، اما افزایش سطح TNF- α در این دو رژیم مشابه بود. مطالعه حیوانی دیگری نشان داد که رژیم کم کالری-پرکربوهیدرات موجب کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن میتوکندریایی می‌شود؛ اما چنین کاهشی طی رژیم کم کالری پرچرب مشاهده نشد (۳۰). یکی دیگر از مطالعات مشابه اخیر که سال ۲۰۱۰ روی موش‌ها انجام شد ۳ نوع رژیم غذایی استاندارد، پرچرب (۴۵٪ کربوهیدرات، ۲۸٪ چربی، ۱۷٪ پروتئین) و پرکربوهیدرات (۶۴٪ کربوهیدرات، ۱۱٪ چربی، ۱۹٪ پروتئین) را به مدت ۸ هفته تجویز کرد (۳۱). در این بررسی، وزن بدن و سطح MCP-1 در پلاسمای بافت چربی و بافت کبدی پس از هر دو رژیم هایپرکالریک (پرکربوهیدرات و پرچرب) در مقایسه با رژیم کنترل افزایش یافت؛ ضمن این که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. غلظت پلاسمایی TNF- α در هر دو رژیم نیز افزایش یافت، اما این افزایش در رژیم پرچرب به طور معنی‌داری بیشتر از رژیم پرکربوهیدرات بود. با این که منشاً ترشح TNF- α بافت چربی است، غلظت TNF- α در بافت چربی گروه‌های آزمایشی و گروه کنترل تفاوتی نداشت. از سوی دیگر، غلظت TNF- α در بافت کبد در پاسخ به رژیم پرکربوهیدرات ۳ برابر افزایش یافت، در حالی که تغییر معنی‌داری پس از رژیم پرچرب در TNF- α کبد مشاهده نشد. بنابراین، به نظر می‌رسد که نوع درشت‌مغذی‌ها تولید سیتوکین‌های التهابی را به صورت انتخابی تنظیم می‌کند (۳۱). *Borst* و همکاران (۳۲) هم گزارش کردند مصرف رژیم پرچرب به مدت ۳۹ روز با افزایش غلظت TNF- α در بافت چربی و ماهیچه‌ها بدون افزایش محسوس TNF- α پلاسمای همراه بود. به علاوه، بیان TNF- α در کبد این موش‌ها تحت تأثیر رژیم پرچرب قرار نگرفت.

چربی و تأثیر بر فرایندهای التهابی: ۱-۱. رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات در مقابل رژیم غذایی کم چرب، ۲-۱. رژیم غذایی با محدودیت شدید کربوهیدرات در مقابل رژیم غذایی کم چرب، ۳-۱. تأثیر انواع اسیدهای چرب رژیم غذایی بر فرایندهای التهابی و ۲. کربوهیدرات در مقابل پروتئین و تأثیر بر فرایندهای التهابی. لازم به ذکر است از آن جا که هیچ مطالعه‌ای به مقایسه‌ی نسبت چربی و پروتئین رژیم غذایی نپرداخته بود، عنوان مربوط به این موضوع ارائه نشده است.

• مواد و روش‌ها

به منظور بررسی مطالعات انجام شده در زمینه‌ی تأثیر توزیع درشت مغذی‌های رژیم غذایی بر فرایندهای التهابی مزمن سندروم متابولیک با کلید واژه‌های Macronutrient, high/low-carbohydrate,-fat,-protein, ketogenic, chronic inflammation, metabolic syndrome و هر یک از بیومارکرهای التهابی طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۱ در پایگاه PubMed/MedLine جستجو شد. مطالعات حیوانی و انسانی که به صورت مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی انجام شده بودند، در این مطالعه وارد شدند. از آن جا که هدف اصلی این مطالعه، بررسی تأثیر دریافت "طولانی مدت" درشت مغذی‌ها و به دنبال آن، پاسخ التهابی "مزمن" در سندروم متابولیک بود، مقالاتی که در زمینه اجزای سنتی سندروم متابولیک و اثرات حاد دریافت درشت مغذی‌ها بر سطح بیومارکرهای التهابی بدن بودند، از بررسی حذف شدند. برای تکمیل جستجوی مطالعات، فهرست منابع مقالات مرتبط نیز بررسی شد. در مجموع حدود ۲۵ عنوان از میان مقالات بررسی شد.

• یافته‌ها

کربوهیدرات‌های در مقابل چربی و تأثیر بر فرایندهای التهابی: در بسیاری از مطالعات تأثیر نسبت کربوهیدرات و چربی رژیم غذایی بر فرایندهای التهابی بررسی شده است. این مطالعات را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: محدودیت متوسط کربوهیدرات (جدول ۱) و محدودیت شدید کربوهیدرات (جدول ۲).

رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات در مقابل رژیم غذایی کم چرب: *Haidar* و همکاران (۳۹) در

جدول ۱. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در زمینه اثر رژیمهای غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات بر فرایندهای التهابی مزمن

یافته اصلی	رژیم غذایی	داده‌گیری			مدت زمان	گروه هدف	گوش سالم	موش سالم	ی	نوع	تعداد افراد	مطالعه	نام نویسنده، سال انتشار (شماره منبع)	
		رژیم	غذایی	بیوپتیزین(٪)										
	تغییر وزن													
نوع درشت مغذی‌ها تولید سیتوکین‌های التهابی در بافت هجری و کبد را به صورت انتخابی تنظیم می‌کنند.	۲۱٪ +	۲۱	۱۰	۶۸	استاندارد	۸ هفته	پرکربوهیدرات	۱۱	۷	مواری	۷	۷	Ferreira و همکاران، ۲۰۱۱ (۳۱)	
mRNA محدودیت چربی رژیم غذایی تأثیر معنی‌داری بر سیتوکین‌های ندارد.	۱۹٪ +	۱۹	۱۱	۶۴	پرکربوهیدرات	۷ هفته	پرکربوهیدرات	۴۵	۷	مواری	۷	۷	Hudgins و همکاران، ۲۰۰۸ (۳۶)	
هر دو رژیم فرایندهای التهابی، تشکیل سلول‌های کتفی شکل و عوامل خطر انسکروز را افزایش می‌دهند.	۱۷٪ +	۱۷	۲۸	۴۵	پرکربوهیدرات	۴ هفته	پرکربوهیدرات	۷۰	۷	متقطع	۷	۷	Haidar و همکاران، ۲۰۰۷ (۳۹)	
تشکیل سلول‌های کتفی شکل به دنبال رژیم کم کربوهیدرات به طور معنی‌داری کمتر از رژیم پرچرب بود.	۱۵٪ +	۱۵	۱۰	۷۰	پرکربوهیدرات	۴ هفته	پرکربوهیدرات	۵۰	۷	مواری	۷	۷	Koren و همکاران، ۲۰۰۶ (۳۳)	
محدودیت چربی رژیم غذایی بدون کاهش وزن، وضعيت التهاب در افراد سالم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.	-۴/۱ kg	۲۱	۹/۷	۶۸	استاندارد	۱۲ هفته	پرکربوهیدرات	۸۱	۷	مواری	۷	۷	Haidar و همکاران، ۲۰۰۷ (۳۹)	
نسبت کربوهیدرات به پروتئین رژیم غذایی تأثیر معنی‌داری بر سطح بیوماکرهای التهابی (CRP)، هایپوت‌کلوبین و ترانس‌فرین، ندارد.	-۵/۹ kg	۱۲	۳۰	۵۸	پرکربوهیدرات	۶ ماه	پرکربوهیدرات	۴۵	۷	مواری	۷	۷	Due و همکاران، ۲۰۰۵ (۴۴)	

جدول ۲. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در زمینه اثر رژیم‌های غذایی با محدودیت شدید کروهیدرات در مقابل رژیم غذایی کم چرب بر فرایندهای التهابی مزمن

نام نویسنده، سال انتشار (شماره منبع)	نوع معداد فرد مطالعه مدت مطالعه	نوع معداد فرد مطالعه مدت کروه هدف	نوع معداد فرد مطالعه مدت کروه هدف	نام نویسنده، سال انتشار (شماره منبع)					
نام نویسنده، سال انتشار (شماره منبع)	نوع معداد فرد مطالعه مدت مطالعه	نوع معداد فرد مطالعه مدت کروه هدف	نوع معداد فرد مطالعه مدت کروه هدف	نام نویسنده، سال انتشار (شماره منبع)					
یافته‌ی اصلی	رژیم غذایی	کروهیدرات(٪) جرنی(٪) بیوتئین(٪) تغییر وزن	کاهش	۲۸	۵۹	۱۲	کتوزیپک	۴۰	موازی
TNF- <i>a</i> , IL6, IL8, MCP1, ICAM1, Eselectin و افراش نسبت ارشیدوپیک اسید شد.	رژیم سپیار کم کروهیدرات بیش از رژیم کم چرب موجب کاهش غلظت، کاهش	۲۰	۲۴	۵۶	۱۳	۱۲ هفته	اضافه وزن و دیس لمپیمه و آتروزیپک	۲۳	موازی
ایکوراتانوپیک اسید شد.	- با وجود اثرات مطلوب تر رژیم کم کروهیدرات بر بدوفالاهاي لبیدی آتروزیپک، تفاوت معنی داری در سطح در دو گروه مشاهده نشد.	۲۰-۳۰ kg	۱۷-۰ kg	۵۵-۶۵	۱۵	کم کروهیدرات	هایپر تری گلیسریدومی	۲۳	موازی
سطح به دنبال رژیم کم کروهیدرات ۲۵٪ افزایش و به دنبال رژیم کم چرب ۴۳٪ کاهش یافت و این تغییرات با استرس اکسیدانتیو موظف نبود.	۳۰-۲ kg	۱۷-۲ kg	۵۸	۱۲	کتوزیپک	۴ هفته	اضافه وزن سالم	۲۹	موازی
کاهش سطح بیومارکهای التهابی با کاهش وزن افراد مناسب، ولی از ترتیب درشت مذکور مستثنی است.	-۷ kg	-۴ kg	۳۰	۹	کتوزیپک	۳ ماه	چاق سالم	۴۱	موازی
وزن در گروه نغافت معنی داری نداشت به استثنای SP-selectin که کاهش بیشتری در رژیم کم کروهیدرات نشان داد در مقایله ۷/۸٪، P=۰/۰۳.	۳۰-۲ kg	۲۰-۳ kg	۳۰	<۱۰	کتوزیپک	کم چرب (کام)	چاق سالم	۱۷	متقطع
کاهش سطح بیومارکهای التهابی به ارزی کیلوگرم کاهش وزن در گروه نغافت معنی داری نداشت به استثنای SP-selectin که کاهش بیشتری در رژیم کم کروهیدرات نشان داد در مقایله ۳/۷٪، P=۰/۰۳.	-۷/۵ kg	-۳/۷ kg	۳۰	۹	کتوزیپک	۱۲ هفته	اضافه وزن سالم	۱۷	متقطع
هر دوریم به طور مشابه موجب کاهش سرم شدند.	-۸/۱ kg	-۳/۷ kg	۲۵	۴۳	کم کروهیدرات	۴ ماه	چاق (مبلا به ۷/۸٪)	۷/۸	موازی
رژیم کم کروهیدرات موجب کاهش CRP را فرد پذیر خواهد افزایش CRP در سایر افراد شد.	-۳/۷ kg	-۰/۳ kg	۱۶	۳۳	کم چرب	کم چرب	دیابت با سندروم افتادگی	۰/۳	موازی

موجب افزایش ۴ و $1/3$ برابر حداکثر لیپوژنر کبدی و بافت چربی می‌شود ($P<0.03$). هر چند، رژیم‌ها تفاوت اثر معنی‌داری بر غلظت mRNA سیتوکین‌ها نداشتند. شاید کوتاه بودن طول دوره‌ی مداخلات در این مطالعه (هر دوره ۲ هفته) مانع از بروز تفاوت معنی‌دار رژیم‌های غذایی شده باشد (۳۶).

در مجموع، برخلاف یافته‌های حاصل از برخی مطالعات حیوانی با توجه به مطالعات انسانی صورت گرفته در این زمینه به نظر می‌رسد که جایگزینی نسبی کربوهیدرات و چربی رژیم غذایی تفاوت اثر معنی‌داری بر وضعیت فرایندهای التهابی مزمن در افراد سالم نداشته باشد. هرچند نقص‌های قابل توجه در طراحی این مطالعات نتیجه‌گیری قطعی در این زمینه را مشکل می‌سازد. به علاوه، تاکنون تمامی مطالعات پیشین روى افراد سالم انجام شده‌اند. احتمال می‌رود که محدودیت متوسط کربوهیدرات‌ها یا چربی رژیم غذایی، تفاوت اثر معنی‌داری را بر وضعیت فرایندهای التهابی در افراد مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن مثل دیابت، بیماری‌های قلبی‌عروقی و سندروم متابولیک نمایان کند.

رژیم‌های غذایی با محدودیت شدید کربوهیدرات در مقابل رژیم غذایی کم‌چرب: طی سال‌های اخیر یکی از رایج‌ترین راهکارهای مؤثر برای کاهش وزن، محدودیت شدید کربوهیدرات رژیم غذایی در حد رژیم‌های کتوژنیک بوده است؛ به طوری که حدود ۲۰ میلیون نفر در سراسر جهان از رژیم غذایی کتوژنیک پیروی می‌کنند (۳۷). پیش از این، مقدار بسیار بالای چربی تام، چربی اشباع و کلسترون و مقدار پایین میوه‌ها، سبزی‌ها و غلات کامل در این رژیم‌های غذایی، نگرانی پیروی از آن‌ها را دو چندان می‌کرد (۳۸). با انتشار مطالعات اخیر مبنی بر اثرگذاری قابل توجه رژیم‌های کتوژنیک بر کاهش عوامل خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی، دیابت و سندروم متابولیک، به رژیم‌های غذایی کتوژنیک از جایگاه ویژه‌ای برخوردار شد (۳۹-۴۱). با توجه به روند رو به افزایش شیوع بیماری‌های التهابی مزمن، سیر حدیدی از مطالعات به بررسی اثر رژیم‌های غذایی کتوژنیک بر فرایندهای التهابی متمایل شده است. اکثر این مطالعات تفاوت اثر معنی‌داری بین رژیم غذایی کم‌چرب و کتوژنیک بر فرایندهای التهابی مزمن گزارش نکرده‌اند (۴۲-۴۴). O'Brien و همکاران (۴۲) طی ۳ ماه پیگیری زنان چاق سالم مشاهده کردند کاهش SAA (Serum Amyloid A) و نیز

در میان مطالعات انسانی Koren و همکاران (۳۳) با هدف بررسی تأثیر درصد چربی رژیم غذایی و اثر تغییر وزن، ۱۶ فرد سالم دارای اضافه وزن را ابتدا طی مرحله اول به مدت ۲ هفته تحت رژیم غذایی ثبات وزن با 35% چربی و 45% کربوهیدرات قرار دادند. در مرحله دوم، تمام افراد به مدت ۲ هفته دیگر رژیم غذایی با 15% چربی، 65% کربوهیدرات و همان میزان انرژی دریافت کردند. در نهایت، طی مرحله سوم اثر مصرف رژیم غذایی محدود از نظر کالری با 15% چربی و 65% کربوهیدرات به مدت ۱۲ هفته بررسی شد. در طول دو رژیم غذایی ثبات وزن (مراحل اول و دوم) با وجود 20% کاهش دریافت چربی، تغییر معنی‌داری در سطح CRP مشاهده نشد. اما ۳ ماه پیروی از رژیم غذایی کم‌چرب برای کاهش وزن به کاهش معنی‌دار سطح CRP سرم منجر شد ($4/1\text{kg}$) کاهش وزن، کاهش CRP از $1/17\text{ mg/L}$ به $1/59\text{ mg/L}$ ($P=0.03$). بنابراین، نتیجه‌گیری شد که محدودیت چربی رژیم غذایی بدون محدودیت کالری، وضعیت التهاب را در افراد سالم دارای اضافه وزن تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و مداخلات رژیمی کاهنده‌ی وزن بدن بیش از محدودیت چربی به تنها‌ی در کاهش التهاب موثر است. هرچند باید دقت داشت مدت زمان مداخله مراحل اول و دوم در این مطالعه فقط ۲ هفته بود. احتمال می‌رود چنین زمانی برای بروز تفاوت معنی‌دار بین دو رژیم کافی نیست. محققان طی مطالعه‌ای دیگر زمان مداخله را به ۱۰ هفته و تعداد افراد را به بیش از ۲ برابر افزایش دادند. اما در نهایت، تفاوت معنی‌داری بین این دو رژیم غذایی از نظر تأثیر بر سطح لپتین، آدیپونکتین، CRP، IL-6 و TNF- α مشاهده نکرده‌اند (۳۴). البته لازم به ذکر است که تفاوت درصد چربی دو رژیم غذایی تجویز شده در این مطالعه فقط 10% بود. مطالعه‌ای Arvidsson و همکاران (۳۵) به مدت ۱۰ هفته نیز نشان داد کاهش وزن و میزان ترشح پروتئین‌های بافت چربی مانند لپتین، TNF- α ، IL-6 و IL-8 به دنبال هر دو رژیم کم‌کالری با چربی و کربوهیدرات متعادل یا کم‌چرب-پرکربوهیدرات مشابه بود. به علاوه، طراحی هر دو مطالعه‌ی اخیر به صورت موازی بوده است و بدون تردید چنین مداخلاتی می‌تواند عوامل محدودش‌کننده‌ی بسیار زیادی را به همراه داشته باشد (۳۶). از میان مجموع مطالعات تنها یک کارآزمایی بالینی متقطع با هدف مقایسه دو رژیم غذایی 10% و 30% چربی روی ۱۲ فرد لاغر و ۷ فرد چاق سالم انجام شد که نشان می‌دهد رژیم غذایی کم‌چرب به ترتیب

درشت‌مغذی‌ها را داشتند، روی بیومارکرهای التهابی مشابه بود، تصور می‌شود که افراد دارای اضافه وزن در انتخاب ترکیبات متنوع درشت‌مغذی‌ها جهت کاهش وزن و فرایندهای التهابی انعطاف پذیری بسیار بالایی داشته باشند (۴۴). در این میان، تنها یک مطالعه افزایش سطح بیومارکرهای التهابی را طی کاهش وزن در رژیم کتوژنیک گزارش کرده است (۳۸) که غیر قابل انتظار و برخلاف تمامی مطالعات پیشین بوده است (۱۷، ۱۸). به نظر می‌رسد که عوامل دیگری بر وضعیت التهابی شرکت کنندگان این مطالعه اثرگذار بوده و محققان توانایی کنترل و تعديل این عوامل مخدوش‌کننده را نداشته‌اند.

بر خلاف مطالعات فوق که تفاوت معنی‌داری بین رژیم‌های کتوژنیک و کم‌چرب مشاهده نکردند، بسیاری از محققان ارجحیت رژیم کتوژنیک را تأیید کرده‌اند (۵۱-۵۴). در مطالعه‌ی *Forsythe* و همکاران (۵۱) روی افراد دارای اضافه وزن به همراه دیس‌لیپیدمی آتروژنیک، رژیم بسیار کم‌کربوهیدرات اثرات ضدالتهابی بیشتری در مقایسه با رژیم کم‌چرب نشان داد که با کاهش بیشتر سطح تمامی بیومارکرهای التهابی از جمله IL-6، TNF- α ، MCP-1، IL-8، PAI-1، ICAM-1، E-Selectin هم‌بستگی میان کاهش وزن و تغییر بیومارکرهای التهابی ناجیز و غیرمعنی‌دار بود. مطالعه‌ی دیگری (۵۲) هم افزایش قابل توجه نسبت پلاسمایی $4n-6$ به $5n-3$ و کاهش ملایم سطح CRP را در افراد دارای رژیم غذایی بسیار کم‌کربوهیدرات گزارش کرد. پیروی از رژیم غذایی کم‌کربوهیدرات به مدت ۶ ماه پس از تعديل اثر کاهش وزن با کاهش بیشتر لپتین سرم در افراد چاق مبتلا به دیابت یا هایپرلیپیدمی در مقایسه با رژیم کم‌چرب شد (۵۳). از سوی دیگر *Cardillo* و همکاران (۵۴) پایداری اثر رژیم‌های غذایی بر فرایندهای التهابی بدن افرادی را که ۶ ماه تحت رژیم کم‌کربوهیدرات (30 g/d) یا کم‌چرب (30% چربی) بودند به مدت ۳ سال بررسی کردند. متأسفانه اثرات مطلوب رژیم کم‌کربوهیدرات بر لپتین سرم طی ۶ ماه کاهش وزن تا پایان سال سوم حفظ نشد. رژیم کم‌چرب نیز تأثیر معنی‌داری بر لپتین سرم در ماه ششم و سی و ششم نداشت. میانگین تغییر وزن، افزایش سطح انسولین، کاهش سطح α -TNF، ثبات CRP و آدیپونکتین در پایان سال سوم در هر دو گروه مشابه بود. البته لازم به ذکر است که میزان انرژی و نسبت درشت‌مغذی‌ها در ماه سی و ششم در دو گروه تفاوت

کاهش وزن به دنبال رژیم غذایی Atkins به طور معنی‌داری بیشتر از رژیم مرحله‌ی I/نجمن قلب آمریکا بود (به ترتیب ۰/۰۲-۰/۰۱-۰/۰۷-۰/۰۶ در مقابل SAA-۰/۰۵-۰/۰۴-۰/۰۳ کیلوگرم تغییر وزن، P=۰/۰۰۱ برای هر دو). اما با توجه به ضریب همبستگی بالا میان کاهش وزن و کاهش بیومارکرهای التهابی ($P=0/001$)، نتیجه گرفتند که کاهش سطح بیومارکرهای التهابی با میزان کاهش وزن مناسب ولی مستقل از ترکیب درشت‌مغذی‌هاست. مطالعات دیگر روی افراد مبتلا به هایپرتری گلیسیریدمی (TG) ناشتا بالای mmol/L (۱/۶۹)، افراد با چاقی شدید مبتلا به دیابت یا سندروم متابولیک نیز تفاوت اثر معنی‌داری بر سطح hsCRP افراد مشاهده نکردند (۴۳، ۴۱). به طور جالب در مطالعه‌ی Seshadri و همکاران (۲۱) مصرف رژیم کم‌کربوهیدرات در افراد پرخطر که ابتدای مطالعه سطح CRP سرم آن‌ها بالای ۳ mg/dL بود (۴۵) حتی پس از تعديل تفاوت اثر کاهش وزن، بیش از رژیم معمولی باعث کاهش سطح CRP شد (تفاوت $P=0/02$ ، $0/09\text{ mg/dL}$). در حالی که رژیم کم‌کربوهیدرات در افراد متوسط یا کم‌خطر از نظر سطح CRP سرم باعث افزایش این بیومارک پس از ۶ ماه شده بود ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (تفاوت $P=0/24$ ، 1 mg/dL). با توجه به طراحی موازی این مطالعات احتمال می‌رود ناهمگن بودن افراد چاق از نظر متابولیکی (۴۶) - مانند وجود افراد چاق دارای شرایط متابولیکی ترمال (۴۷) که با وجود چربی اضافه بدن، سطح بیومارکرهای التهابی طبیعی دارند (۴۸) و طی کاهش وزن، کاهش التهاب در آن‌ها دیده نمی‌شود (۴۹)- در پاسخ‌گویی التهاب به مداخلات رژیمی تأثیرگذار باشد (۵۰). از سوی دیگر در مطالعه‌ای متقطع روی ۱۵ مرد سالم، کاهش وزن طی هر دو رژیم کتوژنیک و مرحله‌ی I/نجمن قلب آمریکا موجب کاهش معنی‌دار غلظت CRP، hs IL-6، hs TNF- α و sICAM-1 شد (۴۴). اما از آن جا که کاهش وزن طی رژیم کتوژنیک تقریباً ۲ برابر رژیم کم‌چرب بود، تغییر بیومارکرهای التهابی مذکور به ازای کیلوگرم کاهش وزن بدن را با هم‌دیگر مقایسه کردند و در نهایت تفاوت معنی‌داری بین دو رژیم مشاهده نکردند. تنها کاهش غلظت sP-selectin به ازای کیلوگرم کاهش وزن بدنه طور معنی‌داری در رژیم کم‌کربوهیدرات بیشتر از رژیم کم‌چرب بود ($P=0/03$ در مقابل $0/078$). از آن جا که تأثیر دو نوع رژیم کم‌انرژی که بیشترین و کمترین مقادیر

بررسی سایر مطالعات با طراحی قوی‌تر بیش از پیش ضروری به نظر می‌رسد.

از سوی دیگر Lichtenstein و همکاران (۵۷) طی یک کارآزمایی بالینی اثر دریافت ۶ نوع ترکیب مختلف چربی (روغن دانه‌ی سویا، کره و ۴ نوع مارگارین با درجه هیدروژناسیون متفاوت) را بر سطح CRP مقایسه کردند و تفاوت اثر معنی‌داری را گزارش نکردند ($P=0/58$). البته در این مطالعه افراد به صورت موازی در ۶ گروه غذایی قرار گرفتند و بسیاری از عوامل مخدوش‌کننده از جمله عوامل ژنتیکی قابل کنترل نبودند. از سوی دیگر، یافته‌های حاصل از این مطالعه متقاطع روی افراد سالم نشان داد که سطح IL-6 و TNF- α به دنبال مصرف مارگارین به ترتیب ۳۶٪ و ۵۸٪ بالاتر از رژیم غذایی حاوی روغن دانه‌ی سویا بود ($P<0/05$). در حالی که سطح بیومارکرهای التهابی پس از مصرف کره تفاوت معنی‌داری با روغن دانه سویا یا مارگارین نداشت (۹). مطالعه‌ی متقطع Baer و همکاران (۵۸) نیز نشان داد که در مقایسه با رژیم پرکربوهیدرات، رژیم غذایی اسیدهای چرب ترانس با افزایش معنی‌دار CRP ($P=0/07$) در مقابل E-selectin ($P=0/24$ mg/L) و SAA ($P=0/42$ ng/mL) همراه است. رژیم‌های غذایی پرچرب، پرکلسترول نیز به افزایش SAA و به طور کلی التهاب در مدل‌های حیوانی منجر شده است (۵۹). البته لازم به ذکر است یافته‌های حاصل از تمامی مطالعات صورت گرفته در این زمینه همسو و یکنواخت نبوده است. به همین دلیل، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه جهت تأیید یافته‌های پیشین ضروری است.

کربوهیدرات‌در مقابل پروتئین و تأثیر بر فرایندهای التهابی: مجموع مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی رژیم‌های پرپروتئین نشان می‌دهد که جایگزینی نسبی کربوهیدرات و چربی رژیم غذایی با پروتئین‌ها در مقایسه با رژیم غذایی استاندارد، با کاهش بیشتر وزن (۶۰) و توده‌ی چربی بدن (۶۱)، بهبود حساسیت به انسولین (۶۰) و بهبود غلظت لیپیدهای سرم شامل کلسترول تام، LDL- c ، تری‌گلیسرید و HDL- c (۶۲، ۶۳) همراه است. تاکنون، مطالعات بسیار محدودی اثر پروتئین رژیم غذایی بر فرایندهای التهابی را بررسی کرده‌اند. یکی از این مطالعات را Due و همکاران (۶۴) در سال ۲۰۰۵ انجام داده‌اند. در این بررسی ۵۰ زن و مرد چاق یا دارای اضافه وزن به طور تصادفی از یکی از ۲ رژیم پرپروتئین (۲۵٪ پروتئین، ۴۵٪

معنی‌داری نداشت و همین موضوع می‌تواند علت عدم تفاوت باشد. به علاوه، کاهش وزن طی ۶ ماه رژیم کم‌کربوهیدرات بیش از رژیم کم‌چرب بود، در حالی که تغییر وزن از ابتدا تا پایان سال سوم بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. هم‌چنین وضعیت التهاب در ابتدای مطالعه در دو گروه قابل همسان سازی شدن نبود.

در مجموع با وجود عدم مشاهده‌ی تفاوت اثر معنی‌دار بین رژیم کم‌چرب و بسیار کم‌کربوهیدرات در کارآزمایی‌های بالینی موازی، بنابر یافته‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی مقاطعه، به نظر می‌رسد که رژیم‌های غذایی کتونیک بیش از رژیم‌های غذایی کم‌چرب، در کاهش فرایندهای التهابی مؤثر هستند. ولی عدم امکان پیروی از این رژیم‌های غذایی و عدم پایداری اثر آن‌ها در طولانی مدت، در برخی جوامع مهم است.

تأثیر انواع اسیدهای چرب رژیم غذایی بر فرایندهای التهابی: تاکنون مطالعات متعددی اثر نوع اسیدهای چرب رژیم غذایی را بر سطح بیومارکرهای التهابی بررسی کرده‌اند Fredricson (۵۵-۵۹)، روی ۷۶۰ نفر، ارتباط معنی‌داری را بین غلظت CRP پلاسمای با انرژی رژیم غذایی، چربی تام، MUFA، PUFA و ۳۰۶ مشاهده نکردند (۵۵). در حالی که آنالیز مجدد روابط مذکور بر زیرگروه زنان ارتباط معکوس ضعیفی را بین سطح CRP سرم و چربی تام ($r=-0/13$, $P=0/11$), چربی اشباع ($r=-0/13$, $P=0/10$), MUFA ($r=-0/13$, $P=0/11$), PUFA ($r=-0/14$, $P=0/07$) و ۳۰۳ دریافتی ($r=-0/004$, $P=0/004$) نشان داد (۵۵). به نظر می‌رسد حجم کوچک نمونه مورد مطالعه در این بررسی مانع شناسایی روابط معنی‌دار میان CRP و اجزای رژیم غذایی شده است. در مطالعه مقطعی دیگری نیز که روی ۴۹۰۰ فرد بزرگسال از مطالعه ۱۹۹۹-۲۰۰۰ NHANES صورت گرفت، میزان دریافت چربی تام، ماهی، PUFA و MUFA رژیم غذایی افراد ارتباط معنی‌داری با خطر داشتن سطوح بالای CRP نداد. از میان تمام انواع چربی، فقط افزایش میزان دریافت SFA با حدود ۷۰٪ افزایش معنی‌دار با خطر داشتن سطوح بالای CRP همراه بود (۵۶). البته، باید دقت داشت در این مطالعه ارزیابی دریافت رژیم غذایی افراد تنها با استفاده از یک یادآمد غذایی ۲۴ ساعته انجام گرفت (۵۶). به علاوه، با توجه به طراحی مقطعی این دو مطالعه (۵۵، ۵۶) و محدودیت‌های فراوانی که در این گونه مطالعات وجود دارد،

فرایندهای التهابی مزمن در سندروم متابولیک است. عدم امکان پیروی از این رژیم‌های غذایی و در نتیجه، عدم پایداری اثر آن‌ها در طولانی مدت، در برخی جوامع نیز غیرقابل چشم‌پوشی است. با توجه به تحمل بار بیش از حد بر کلیه و کبد به دنبال پیروی از رژیم‌های غذایی پرپروتئین به نظر نمی‌رسد که تجویز این رژیم‌های غذایی گزینه‌ی مناسبی برای کاهش فرایندهای التهابی در طولانی مدت باشد.

مکانیسم تأثیر هر یک از درشت‌مغذی‌ها بر سطح بیومارکرهای التهابی به طور کامل مشخص نشده است. برخی محققان معتقدند که استرس اکسیداتیو اصلی‌ترین واسطه‌کننده پاسخ‌های التهابی است (۶۵، ۶۶). رادیکال‌های آزاد اکسیژن، فاکتورهای رونویسی حساس به احیا را در هسته‌ی سلول، مانند NF_kB که مسئول بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی هستند، فعال می‌کنند (۶۷، ۶۸). از سوی دیگر، چون انسولین از طریق مهار تولید گونه‌های فعال اکسیژن، مهار فعالیت فاکتورهای رونویسی هسته‌ای و ترشح بیومارکرهای التهابی، عملکرد ضدالتهابی دارد (۶۹-۷۱). بنابراین، میزان پاسخ انسولینی به دنبال هر یک از درشت‌مغذی‌ها نیز می‌تواند یکی از مکانیسم‌های واسطه در تأثیر درشت‌مغذی‌ها بر التهاب باشد. در مقابل، بیشتر بیومارکرهای التهابی از طریق افزایش فعالیت کینازهای فسفریله‌کننده‌ی زیروحد ۱ و ۲ گیرنده‌ی انسولین، موجب مهار انتقال سیگنال انسولین و اختلال عملکرد طبیعی انسولین می‌شوند (۷۲، ۷۳). هایپرگلیسمی و هایپرتری گلیسیریدمی به دنبال کربوهیدرات بالای رژیم غذایی هم از طریق افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و تشدید مقاومت انسولینی، پیش روی فرایندهای التهابی را دوچندان می‌کنند (۱۱). سطح بالای لیپوپروتئین‌های آتروژنیک نیز سیستم کمپلمان و لکوسیت‌های خون را فعال می‌کند که به اختلال در عملکرد طبیعی اندوتیال منجر می‌شود (۷۳).

لازم به ذکر است نقایص طراحی مطالعات موجود بر امکان دستیابی به یافته‌های معنی‌دار تأثیرگذار بوده‌اند. شامل: از جمله کوچک بودن حجم نمونه در بسیاری از مطالعات، طراحی موازی بیشتر کارآزمایی‌های بالینی صورت گرفته در این زمینه، کوتاه بودن مدت زمان بسیاری از مطالعات، خطای ارزیابی دریافت‌های غذایی، عدم تعدیل تمامی عوامل مخدوش‌کننده و انجام بیشتر مطالعات روی

کربوهیدرات) و پرکربوهیدرات (۱۲٪ پروتئین، ۰.۵۸٪ کربوهیدرات) را با چربی یکسان به مدت ۶ ماه پیروی کردند. کاهش وزن و توده‌ی چربی بدن به دنبال رژیم پرکربوهیدرات بود.٪۱۷ طور معنی‌داری بیش از رژیم پرکربوهیدرات بود.٪۲۱ افزایش ترانسفرین و عدم تغییر معنی‌دار CRP در هر دو گروه مشابه بود. حتی پس از تعديل اثر کاهش وزن، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. به همین دلیل به نظر می‌رسد که نسبت کربوهیدرات به پروتئین رژیم غذایی تأثیری بر سطح بیومارکرهای التهابی نداشته باشد. ناصری و همکاران (۳۴) نیز در یک مطالعه موازی اثر نسبت درشت‌مغذی‌ها بر غلظت آدیپوستیوکین‌های پلاسمما را بررسی کردند. برای این منظور ۴۲ زن چاق به طور تصادفی در یکی از ۳ گروه رژیم کاهش وزن استاندارد، پرپروتئین و پرکربوهیدرات به مدت ۱۰ هفته قرار گرفتند. صرف نظر از کاهش مشابه IL-6 در ۳ گروه، سطح لپتین پلاسمما در گروه پرپروتئین به طور معنی‌داری بیش از دو گروه دیگر کاهش یافت.

به طور کلی، اطلاعات موجود در زمینه‌ی تأثیر رژیم‌های غذایی پرپروتئین بر سطح آدیپوستیوکین‌های و عوامل التهابی بسیار محدود و نتیجه‌گیری در این زمینه غیر منطقی است. با توجه به تحمل بار بیش از حد بر کلیه و کبد به دنبال مصرف رژیم‌های غذایی پرپروتئین به نظر نمی‌رسد که این رژیم‌های غذایی، گزینه‌ی مناسبی برای کاهش التهاب در افراد چاق باشند. به علاوه، از آن جا که تجویز این رژیم‌ها به علت تغییر در محتوای مایعات بدن باعث کاهش سریع وزن می‌شوند، نتیجه‌گیری درباره‌ی اثرات آن‌ها بر عوامل التهابی بسیار مشکل خواهد بود.

• بحث

در مجموع با مروری بر مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی درشت‌مغذی‌ها و فرایندهای التهابی مزمن در سندروم متابولیک به نظر می‌رسد که رژیم‌های غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات (۱۰ تا ۲۰ درصد از کل انرژی دریافتی) تفاوت معنی‌داری با رژیم‌های غذایی کم چرب بر فرایندهای التهابی مزمن ندارند و تاکنون در هیچ یک از مطالعات انسانی ارجحیت رژیم غذایی کم چرب بر رژیم غذایی با محدودیت متوسط کربوهیدرات گزارش نشده است. در حالی که یافته‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی مقاطعه حاکی از ارجحیت قابل توجه رژیم‌های غذایی کتوژنیک بر رژیم‌های غذایی کم چرب برای کاهش

شاخص التهابی، مطالعه‌ی سازمان یافته رژیم‌های غذایی مختلف به صورت همزمان، تعدیل عوامل مخدوش‌کننده تا حد امکان و شناسایی دقیق مکانیسم‌های مربوط جهت مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود. در نهایت با توجه به اهمیت درشت‌مغذی‌ها به عنوان زیربنای توصیه‌های غذایی، لزوم انجام متانالیز روی مطالعات آتی به منظور دستیابی به مناسب‌ترین نسبت درشت‌مغذی‌ها در کنترل فرایندهای التهابی غیرقابل چشم‌پوشی خواهد بود.

سپاسگزاری

به این وسیله از همکاری گروه تغذیه دانشکده تغذیه و علوم غذایی و مرکز تحقیقات امنیت غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در راستای اجرای این مطالعه قدردانی می‌شود.

افراد سالم با سطح نرمال بیومارکرهای التهابی هم‌چنین، محدودیت قابل توجه تعداد مطالعات صورت گرفته در این زمینه، تنوع نسبت درشت‌مغذی‌ها در رژیم‌های مطالعات مختلف، شاخص‌های التهابی اندازه‌گیری شده در هر یک از مطالعات، جامعه‌ی هدف و مدت زمان مطالعات موجب عدم امکان مرور سیستماتیک یا متانالیز مطالعات فوق شد. تمرکز روی هر یک از موارد فوق به منظور طراحی یک مطالعه‌ی متانالیز یا مرور سیستماتیک، تعداد مطالعات قابل بررسی را بسیار محدود می‌کرد.

بنابراین، انجام مطالعات بیشتر به صورت کارآزمایی بالینی متقطع و آینده نگر، افزایش طول دوره‌ی مداخلات و حجم نمونه‌ها در مطالعات آتی، تمرکز بیشتر روی افراد مبتلا به سندروم متابولیک، دیابت و دیگر بیماری‌های التهابی به ویژه در منطقه خاورمیانه، ارزیابی تأثیر پروتئین رژیم غذایی، اندازه‌گیری بیومارکرهای التهابی بیشتر و تعیین مناسب‌ترین

• References

- Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-5.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. Am J Med Sci 2007; 333:362-71.
- 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.
- Koh K, Han S, Quon M. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: from therapeutic interventions. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1978-85.
- 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(1): 3-7.
- Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. Med Hypotheses 2004; 62:499-506.
- Rizvi AA. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. Am J Med Sci 2009; 338:310-8.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288:H2031-41.
- Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. J Lipid Res 2002; 43:445-52.
- Ramos EJ, Xu Y, Romanova I, Middleton F, Chen C, Quinn R, et al. Is obesity an inflammatory disease? Surgery 2003; 134:329-35.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Grag R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity,

- diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448-54.
12. Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; 22:83-9.
 13. Schwarz V. Inflammation as a factor of the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Ter Arkh* 2009; 81:74-80.
 14. Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM, et al. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:2354-61.
 15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
 16. Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, et al. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26:659-662.
 17. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105:804-9.
 18. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:544-51.
 19. Abete I, Astrup A, Martínez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutr Rev* 2010; 68:214-31.
 20. Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42:256-63.
 21. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, Williams M, Chicano KL, Daily DA, 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.
 22. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of metabolic syndrome. *Metabolic syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction*. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2:31.
 23. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulinresistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96:399-404.
 24. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44:297-309.
 25. 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.
 26. Feinman RD, Volek JS, Westman EC. Dietary carbohydrate restriction in the treatment of diabetes and metabolic syndrome. *Clin Nut Insight* 2008; 12:1-5.
 27. Mandayam S, Mitch WE. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:53-7.
 28. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:677-85.
 29. Haidar, Soeatmadji DW. Effects of high-carbohydrate and high fat diet on formation of foam cells and expression of TNF-alpha in *Rattus norvegicus*. *Acta Med Indones* 2007; 39:119-23.
 30. Garait B, Couturier K, Servais S, Letexier D, Perrin D, Batandier C, et al. Fat intake reverses the beneficial effects of low caloric intake on skeletal muscle mitochondrial H(2)O(2) production. *Free Radic Biol Med* 2005; 39:1249-61.
 31. Ferreira AV, Mario EG, Porto LC, Andrade SP, Boton LM. High-carbohydrate diet selectively induces tumor necrosis factor- α production in mice liver. *Inflammation* 2011; 34:139-45.
 32. Borst SE, Conover CF. High-fat diet induces increased tissue expression of TNF-alpha. *Life Sci* 2005; 77:2156-65.
 33. 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.
 34. Nasseri E. The impact of macronutrients ratio on plasma adipocytokines concentrations in obese

- women. [dissertation]. Tehran: Tehran University of medical science; 2007 [in Pertion].
35. Arvidsson E, Viguerie N, Andersson I, Verdich C, Langin D, Arner P. Effects of different hypocaloric diets on proteins secretion from adipose tissue of obese women. *Diabetes* 2004; 53:1966-71.
 36. Hudgins LC, Baday A, Hellerstein MK, Parker TS, Levine DM, Seidman CE, 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.
 37. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet* 2004; 364:897-9.
 38. Rankin JW, Turpyn AD. Low carbohydrate, high fat diet increases C-reactive protein during weight loss. *J Am Coll Nutr* 2007; 26:163-9.
 39. 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.
 40. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:43-53.
 41. Yancy WSJ, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:769-77.
 42. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2244-9.
 43. Stoernell CK, Tangney CC, Rockway SW. Short-term changes in lipoprotein subclasses and C-reactive protein levels of hypertriglyceridemic adults on low-carbohydrate and low-fat diets. *Nutr Res* 2008; 28:443-9.
 44. 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.
 45. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
 46. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2569-75.
 47. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1020-5.
 48. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4145-50.
 49. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30:1529-34.
 50. Ordovas J. Diet/genetic interactions and their effects on inflammatory markers. *Nutr Rev* 2007; 65(Suppl 1):203-7.
 51. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 2008; 43:65-77.
 52. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD, White A, Hutchins H, Sears B. Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1055-61.
 53. 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.
 54. Cardillo S, Seshadri P, Iqbal N. The effects of a low-carbohydrate versus low-fat diet on adipocytokines in severely obese adults: three-year follow-up of a randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10:99-106.
 55. Fredrikson GN, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G, Nilsson J. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism* 2004; 53:1436-42.
 56. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92:1335-9.
 57. Lichtenstein AH, Erkkila AT, Lamarche B, Schwab US, Jalbert SM, Ausman LM. Influence of

- hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2003; 171:97-107.
58. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracey RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomised crossover study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:969-73.
 59. Liao F, Andalibi A, deBeer FC, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic control of inflammatory gene induction and NF-kappa B-like transcription factor activation in response to an atherogenic diet in mice. *J Clin Invest* 1993; 91:2572-9.
 60. Layman DK, Shiue H, Sather C, Erickson DJ, Baum J. Increased dietary protein modifies glucose and insulin homeostasis in adult women during weight loss. *J Nutr* 2003 Feb; 133:405-10.
 61. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:425-30.
 62. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr* 2003; 133:411-7.
 63. Wolfe BM, Piché LA. Replacement of carbohydrate by protein in a conventional-fat diet reduces cholesterol and triglyceride concentrations in healthy normolipidemic subjects. *Clin Invest Med* 1999; 22:140-8.
 64. Due A, Toubro S, Stender S, Skov AR, Astrup A. The effect of diets high in protein or carbohydrate on inflammatory markers in overweight subjects. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:223-9.
 65. 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.
 66. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:767-72.
 67. Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A, Dhindsa S, Kim SS. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance. *Exp Mol Med* 2010; 42:245-53.
 68. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, et al. Increase in intranuclear nuclear factor KB and decrease in inhibitor KB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:682-90.
 69. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor κB and stimulates IκB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3257-65.
 70. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A. Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9. *Diabetes Care* 2003; 26:3310-4.
 71. 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.
 72. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118:2992-3002.
 73. 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. Epub 2011 Sep 25.

The effects of dietary macronutrient distribution on chronic inflammation in the metabolic syndrome: A review

Somayeh Rajaie¹, Ahmad Esmaillzadeh^{*2}

1- MSc, Dept of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- *Corresponding author: Associate Prof, Food Security Research Center, Dept. of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. E-mail: Esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir

Received 9 May, 2012

Accepted 13 Sept, 2012

Background and Objective: Inflammation plays a crucial role in the pathogenesis and progression of type II diabetes, atherosclerosis, cardiovascular disease and metabolic syndrome (MetS). Despite high prevalence of MetS and its strong association with other chronic inflammatory diseases, the optimal dietary macronutrient composition to manage the inflammatory process in the MetS remains unknown. We aimed to review the evidence on the effects of variation in dietary macronutrient intakes on chronic inflammation in the MetS.

Materials and Methods: We searched PubMed/MedLine between 1990 and 2011, using the following keywords: macronutrient, high/low-carbohydrate,-fat,-protein, ketogenic, metabolic syndrome, chronic inflammation, and the surrogate inflammatory biomarkers. Clinical trials and cross-sectional and prospective studies were included in this investigation.

Results: Dietary intakes of trans-fatty acids have been associated with elevated levels of inflammatory indices. Although strict restriction of dietary carbohydrates (ketogenic diet) has affected inflammatory biomarkers considerably, moderately-restricted carbohydrate diets were not different from low-fat diets in terms of their impacts on inflammation. High-protein diets do not seem to be suitable for alleviating inflammation, because of their probable deleterious effects on liver and kidney functions.

Conclusion: Sever restriction of dietary carbohydrates (similar to ketogenic diets) seems to be essential if one intends to influence the inflammatory process in the metabolic syndrome; moderate dietary carbohydrate restriction does not seem to affect inflammation. Lack of sufficient evidence on the subject in different groups of patients and limitations in the design of current studies warrants further investigation in this field.

Keywords: Macronutrient, Carbohydrate, Fat, Protein, Inflammation, Metabolic syndrome