Iranian Journal of Diabetes and Metabolism *Original Article*

Official Journal of the Endocrinology and Metabolism Research Institute, Tehran University of Medical Sciences. 2026; Vol. 26; No. 4

Exploring Metabolic Mechanisms of Obesity in Older Adults: The Bushehr Elderly Health Study

Fateme Ettehad Marvasti[1†], Ziba Majidi[2†], Seyed Amirhossein Mir Moeini[3], Azin Soltani[4], Farideh Razi[4], Maryam Amini Shirkouhi[4], Gita Shafiee[5], Ramin Heshmat[5], Iraj Nabipour[6], Afshin Ostovar[7], Fatemeh Bandarian[4*], Noushin Fahimfar[7*], Bagher Larijani[8]

1. *Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
2. *Department of Medical Laboratory Science, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
3. *Research Committee, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran*
4. *Metabolomics and Genomics Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular-Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
5. *Chronic Diseases Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
6. *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*
7. *Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
8. *Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Background: Obesity in older adults is not only associated with fat accumulation but also disrupts metabolic homeostasis and induces low-grade chronic inflammation. Evidence suggests that B vitamins influence obesity pathophysiology by regulating immunometabolic pathways such as the tryptophan–kynurenine pathway. This study aimed to evaluate associations between tryptophan–kynurenine pathway metabolites and obesity status in older adults.

Methods: In this cross-sectional analysis, 396 participants aged ≥60 years were randomly selected from phase II of the Bushehr Elderly Health (BEH) study. Demographic and clinical data were collected and fasting plasma samples were analyzed by GC MS/MS and LC MS/MS. Participants were classified by BMI into normal weight and obese groups. Group comparisons used appropriate statistical tests and logistic regression models were fitted crude and adjusted for age, sex, and diabetes.

Results: Obese participants were younger and had higher systolic and diastolic blood pressure, ALT, GGT, and triglycerides. Several tryptophan pathway metabolites were elevated in obesity; notably kynurenine, kynurenic acid, xanthurenic acid, and quinolinic acid. In adjusted models higher kynurenine (AOR= 1.3, P= 0.024), kynurenic acid (AOR= 1.9, P= 0.001), xanthurenic acid (AOR= 1.3, P= 0.024), and quinolinic acid (AOR= 1.3, P= 0.039) were associated with increased odds of obesity.

Conclusion: The metabolic profile observed is consistent with activation of the kynurenine pathway in the context of chronic low grade inflammation and B vitamins status in elderly obesity. Kynurenine pathway activation is associated with obesity in older adults; however, causality cannot be inferred due to the cross-sectional design, but this immunometabolic signature may represent a potential target for future longitudinal studies and micronutrient-focused interventional trials.

Keywords: Obesity, Elderly, Tryptophan–kynurenine pathway, Chronic inflammation, B vitamins

Received: February 17, 2026; Accepted: July 27, 2026

Please cite this article as:
Ettehad Marvasti F, Majidi Z, Mir Moeini SA, Soltani A, Razi F, Amini Shirkouhi M, et al. Exploring Metabolic Mechanisms of Obesity in Older Adults: The Bushehr Elderly Health Study. *ijdld*. 2026; 26(4):432-440.
DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124

†**These authors contributed equally**

*__Corresponding Author 1:__ Fatemeh Bandarian; **Email:** fbandarian@yahoo.com, **Add:** Endocrinology and Metabolism Research Institute, next to Dr. Shariati Hospital, Jalal Al-e Ahmad Expressway, Tehran, Iran. **Tel:** +98 21 88631298.
*__Corresponding Author 2:__ Noushin Fahimfar; **Email:** nfahimfar@gmail.com, **Add:** Endocrinology and Metabolism Research Institute, next to Dr. Shariati Hospital, Jalal Al-e Ahmad Expressway, Tehran, Iran. **Tel:** +98 21 88631298.

Copyright © 2026 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

مجله دیابت و متابولیسم ایران

مقاله پژوهشی

نشریه پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

دورهٔ ۲۶، شمارهٔ ۴، سال ۱۴۰۵، صفحات ۴۳۲ تا ۴۴۰

بررسی سازکارهای متابولیک چاقی در بزرگسالان سالمند: مطالعهٔ سلامت سالمندان بوشهر

فاطمه اتحاد مروستی[۱†]، زیبا مجیدی[۲†]، سیدامیرحسین میرمعینی[۳]، آذین سلطانی[٤]، فریده رضی[٤]، مریم امینی شیرکوهی[٤]، گیتا شفیعی[٥]، رامین حشمت[٥]، ایرج نبی‌پور[٦]، افشین استوار[۷]، فاطمه بندریان[٤*]، نوشین فهیم‌فر[۷*]، باقر لاریجانی[۸]

۱- مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

٤- مرکز تحقیقات متابولومیکس و ژنومیکس، پژوهشکدهٔ علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن و صعب‌العلاج، پژوهشکدهٔ علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

٦- مرکز بیوتکنولوژی دریایی خلیج فارس، پژوهشکدهٔ علوم زیست‌پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

۷- مرکز تحقیقات استئوپروز، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۸- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: چاقی در سالمندان نه تنها با انباشت چربی همراه است، بلکه، موجب اختلال در هموستاز متابولیک و التهاب مزمن درجه پایین می‌شود. شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهند که ویتامین‌های گروه B از طریق تنظیم مسیرهای ایمنومتابولیک مانند مسیر تریپتوفان–کینورنین در پاتوفیزیولوژی چاقی نقش دارند. این مطالعه ارتباط متابولیت‌های این مسیرها با وضعیت چاقی سالمندان را بررسی می‌کند.

روش‌ها: در این مطالعهٔ مقطعی، ۳۹٦ نفر از شرکت‌کنندگان بالای ٦۰ سال فاز دوم مطالعهٔ سلامت سالمندان بوشهر (BEH) به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی جمع‌آوری و نمونه‌های پلاسمای ناشتا با روش‌های LC-MS/MS و GC-MS/MS بررسی شد. شرکت‌کنندگان بر اساس نمایهٔ تودهٔ بدنی به دو گروه «وزن نرمال» و «چاق» تقسیم شدند. تحلیل داده‌ها با آزمون‌های مقایسه‌ای و رگرسیون لجستیک خام و تعدیل‌شده انجام شد.

یافته‌ها: افراد چاق نسبت به گروه وزن نرمال سن پایین‌تر و مقادیر بالاتر فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، آلانین آمینوترانسفراز،گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز و تری‌گلیسرید داشتند. غلظت چندین متابولیت در افراد چاق افزایش پیدا کرده بود؛ به خصوص کینورنین، کینورنیک‌اسید، زانتورنیک‌اسید و کوینولینیک‌اسید. در مدل تعدیل‌شده، افزایش کینورنین (P= ۰/۰۲٤، AOR= ۱/۳)، کینورینیک‌اسید (P= ۰/۰۰۱، AOR= ۱/۹)، زانتورینیک‌اسید (P= ۰/۰۲٤، AOR=۱/۳) و کوینولینیک‌اسید (P= ۰/۰۳۹، AOR= ۱/۳) با افزایش معنی‌دار شانس چاقی همراه بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان‌دهندهٔ فعال شدن مسیر تریپتوفان–کینورنین در چاقی سالمندان است؛ مسیری که احتمالاً تحت تأثیر التهاب مزمن و وضعیت ویتامین‌های گروه B قرار دارد. اگرچه به‌علت طراحی مقطعی مطالعه امکان استنتاج رابطهٔ علی وجود ندارد، اما این نتایج می‌تواند زمینه‌ساز مطالعات آینده درباره نقش مداخلات تغذیه‌ای و ریزمغذی‌ها در کنترل چاقی سالمندان باشد.

واژگان کلیدی: چاقی، افراد سالمند، مسیر تریپتوفان–کینورنین، التهاب مزمن، ویتامین‌های گروه B

تاریخ دریافت: ۱٤۰٤/۱۱/۲۸ **تاریخ پذیرش:** ۱٤۰۵/۰۵/۰۵

به این مقاله، به‌صورت زیر استناد کنید:

Ettehad Marvasti F, Majidi Z, Mir Moeini SA, Soltani A, Razi F, Amini Shirkouhi M, et al. Exploring Metabolic Mechanisms of Obesity in Older Adults: The Bushehr Elderly Health Study. *ijdld*. 2026; 26(4):432-440.

† این نویسندگان به‌طور برابر در این پژوهش مشارکت داشته‌اند.

* ***نویسندهٔ مسئول اول:*** فاطمه بندریان، **آدرس:** تهران، بزرگراه جلال آل احمد، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، **تلفن:** ۹۸۲۱۸۸٦۳۱۲۹۸+، **پست الکترونیک:** bandarian@yahoo.com

* ***نویسندهٔ مسئول دوم:*** نوشین فهیم‌فر، **آدرس:** تهران، بزرگراه جلال آل احمد، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، **تلفن:** ۹۸۲۱۸۸٦۳۱۲۹۸+ ، **پست الکترونیک:** nfahimfar@gmail.com

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

مقدمه

چاقی در دهه‌های اخیر از یک اختلال متابولیک به یک بحران جهانی سلامت تبدیل شده است؛ به‌طوری که در بسیاری از کشورها، شیوع آن در افراد میانسال و سالمند به‌طور فزاینده‌ای در حال افزایش است. براساس تعاریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)[1]، نمایهٔ تودهٔ بدنی (BMI)[2] بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع معیار تشخیص چاقی محسوب می‌شود و پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۳۰، بیش از ۱/۱ میلیارد نفر در جهان مبتلا به این وضعیت باشند. چاقی تنها انباشتگی چربی نیست، بلکه یک وضعیت پاتولوژیک چندعاملی است که موجب اختلال در هموستاز متابولیک، القای حالت التهابی مزمن درجه پایین و افزایش خطر عوارض جدی از جمله مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو، بیماری‌های قلبی- عروقی، و اختلالات کلیوی می‌شود [۱, ۲].

یکی از سازِکارهای کلیدی درگیر در پاتوفیزیولوژی چاقی، دخالت در مسیرهای متابولیک وابسته به ویتامین‌های گروه B است. این ویتامین‌ها از جمله ریبوفلاوین (B2)، پیریدوکسین (B6) نه تنها به‌عنوان کوفاکتورهای ضروری در متابولیسم اسیدآمینه‌ها عمل می‌کنند، بلکه نقش تنظیمی مستقیمی در مسیرهای ایمنومتابولیک مانند تبدیل تریپتوفان به کینورنین دارند .

کمبود این ویتامین‌ها می‌تواند منجر به اختلال در تجزیه تریپتوفان شود این اختلالات متابولیک، چرخه‌ای خودتقویت‌کننده را بین التهاب، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری ایجاد می‌کنند که به‌ویژه در جمعیت سالمند، به‌دلیل کاهش ذخایر میکرونوترینت‌ها و تغییرات فیزیولوژیک پیری، تشدید می‌شود [۵-۳].

مسیر تریپتوفان–کینورنین یکی از مهم‌ترین مسیرهای کاتابولیک تریپتوفان است که بیش از ۹۵ درصد تریپتوفان خارج از مسیر ساخت سروتونین را شامل می‌شود. فعال‌سازی این مسیر توسط آنزیم‌های ایندول‌آمین ۲،۳-دی‌اکسیژناز ۱ (IDO1)[3] و تریپتوفان ۲،۳-دی‌اکسیژناز (TDO)[4] در شرایط التهابی منجر به تولید متابولیت‌هایی مانند کینورنین، کینورنیک اسید، زانتورنیک اسید، ۳-هیدروکسی‌کینورنین و کوینولینیک اسید می‌شود [۶]. این متابولیت‌ها نه‌تنها تحت تأثیر وضعیت ویتامین B2و B6 قرار دارند، بلکه خود قادرند از طریق برهم‌کنش با گیرنده‌هایی مانند AhR[5] و GPR35[6]، بر التهاب بافت چربی، بازآرایی فنوتیپ آدیپوسیت‌ها و هموستاز گلوکز تأثیر بگذارند. شواهد اخیر نشان می‌دهند که در چاقی، تعادل مسیر کینورنین به سمت شاخه‌های تحت کنترل کینورنین ۳-مونواکسیژناز (KMO)[7] جابه‌جا می‌شود که با افزایش کوینولینیک‌اسید و استرس اکسیداتیو همراه است، درحالی‌که کینورنیک‌اسید (محصول وابسته به ویتامین B6/PLP[8] نقش ضدالتهابی و متابولیک دارد [۷, ۸].

با وجود پیشرفت‌های اخیر در درک ارتباط بین چاقی و متابولیسم تریپتوفان، داده‌های محدودی در مورد الگوی دقیق تغییرات متابولیت‌های وابسته به ویتامین‌های گروه B در سالمندان مبتلا به چاقی در دسترس است. بنابراین، در این مطالعهٔ مقطعی ضمن بررسی ارتباط میان وضعیت چاقی و متابولیت‌های کلیدی مسیر تریپتوفان– کینورنین در سالمندان شرکت‌کننده در مطالعهٔ سلامت سالمندان بوشهر (Bushehr Elderly Health – BEH)، به‌دنبال ارائهٔ شواهدی برای نقش مسیرهای وابسته به ویتامین‌های گروه B در پاتوفیزیولوژی چاقی در این گروه سنی هستیم. یافته‌های این مطالعه می‌تواند فرضیه‌ای برای طراحی پژوهش‌های طولی و مداخله‌ای آینده جهت بررسی دقیق‌تر نقش این مسیرها در پاتوفیزیولوژی چاقی سالمندان فراهم کند [۹, ۱۰].

روش‌ها

طرح مطالعه و جمعیت پژوهش

این مطالعه از نوع مقطعی بود و داده‌های آن از فاز دوم مطالعه سلامت سالمندان بوشهر (BEH) استخراج شد. این مطالعهٔ گروهی بزرگ از سالمندان ساکن شهر بوشهر و حومه را تحت پوشش قرار داده است. از میان ۲۴۰۰ شرکت‌کنندهٔ بالای ۶۰ سال این کوهورت، ۳۹۶ نفر به‌صورت تصادفی طبقه‌بندی‌شده (Stratified random sampling) برای تحلیل متابولومیک انتخاب شدند [۱۱]. این روش نمونه‌گیری به‌گونه‌ای انجام گرفت که هر دو جنس را با نسبت واقعی در جمعیت پوشش دهد. شرکت‌کنندگان براساس BMI به دو گروه «وزن نرمال» (BMI:۱۸/۵ –۲۴/۹) و «چاق» (BMI≥ ۳۰) تقسیم شدند. معیارهای خروج شامل سابقهٔ بیماری‌های حاد در ماه گذشته، سرطان فعال، بیماری‌های خودایمنی پیشرفته، مصرف داروهای مداخله‌گر در متابولیسم تریپتوفان، و نقص در داده‌های کلیدی بالینی یا متابولیت‌ها بود. این پژوهش با کُد اخلاق IR.TUMS.EMRI.REC.1401.084 به‌تصویب کمیتهٔ اخلاق پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است.

[1] World Health Organization
[2] Body Mass Index
[3] Indoleamine 2,3-dioxygenase 1
[4] Tryptophan 2,3-dioxygenase
[5] Aryl hydrocarbon Receptor
[6] G Protein-Coupled Receptor 35
[7] Kynurenine 3-Monooxygenase
[8] Vitamin B6 / Pyridoxal Phosphate

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

جمع‌آوری داده‌های بالینی و آنتروپومتریک

اطلاعات دموگرافیک (شامل سن، جنس، سطح تحصیلات)، سابقهٔ پزشکی (مانند دیابت، فشار خون، بیماری‌های قلبی- عروقی) و سبک زندگی (سیگار، فعالیت بدنی) از طریق مصاحبهٔ حضوری با استفاده از پرسشنامه‌های استاندارد جمع‌آوری شد. اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک شامل وزن (با دقت ۰/۱ کیلوگرم)، قد (با دقت ۰/۵ سانتی‌متر)، دور کمر و دور باسن طبق پروتکل‌های استاندارد انجام گرفت. BMI با تقسیم وزن بر مجذور قد (بر حسب متر) محاسبه شد.

آزمایش‌های بیوشیمیایی روتین و آنالیز متابولومیک هدفمند

نمونه‌های خون وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه جمع‌آوری و بلافاصله سانتریفیوژ شدند و سرم و پلاسمای جداشده تا زمان آنالیز در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگه‌داری گردید. اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی با استفاده از کیت‌های تجاری استاندارد (پارس آزمون، ایران، کرج) و دستگاه اتوآنالایزر در آزمایشگاه مرکزی مطالعه انجام شد و شامل موارد زیر بود: کراتین کیناز، آلکالن فسفاتاز، آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات ترانس‌آمیناز، گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز، گلوکز ناشتا، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)[1]، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C)[2] و تری‌گلیسرید. کنترل کیفیت داخلی و خارجی برای تمام پارامترها به‌صورت روزانه انجام شد و ضریب تغییرات (CV)[3] درون روز و بین روز برای تمامی آزمایش‌ها کمتر از ۵٪ گزارش گردید.

در این مطالعه، آنالیز نمونه‌های پلاسما جهت اندازه‌گیری غلظت متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین (شامل تریپتوفان، کینورنین، کینورنیک‌اسید، ۳–هیدروکسی‌کینورنین، زانتورنیک اسید، آنترانیلیک اسید، ۳–هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید، پیکولینیک‌اسید، کوینولینیک‌اسید، نیکوتینامید و N1–متیل‌نیکوتینامید) با استفاده از روش‌های کروماتوگرافی مایع–طیف‌سنجی جرمی تاندم (LC-MS/MS)[4] و کروماتوگرافی گازی–طیف‌سنجی جرمی تاندم (GC-MS/MS)[5] انجام شد [۱۲].

روش تحلیلی به‌کار رفته شامل مرحلهٔ پروتئین‌زدایی با حلال آلی سرد، مشتق‌سازی با فنیل‌ایزوتیوسیانات (PITC)[6] جهت افزایش پایداری و حساسیت تشخیص، و کمی‌سازی دقیق آنالیت‌ها با بهره‌گیری از حالت مانیتورینگ واکنش‌های چندگانه (MRM)[7] و استانداردهای داخلی ایزوتوپ‌دار بود. کلیهٔ مراحل آماده‌سازی نمونه، شرایط جداسازی کروماتوگرافی، پارامترهای بهینه شدهٔ طیف‌سنجی جرمی، منحنی‌های کالیبراسیون، حدود تشخیص و کمی‌سازی (LOD/LOQ)[8]، و پروتکل‌های کنترل کیفیت، دقیقاً مطابق با پروتکل استاندارد و روش‌های گزارش‌شده در مطالعهٔ پیشین [۱۲] اجرا گردید. داده‌های خام با نرم‌افزار تخصصی پردازش شد و غلظت نهایی متابولیت‌ها پس از نرمال‌سازی به سیگنال استانداردهای داخلی محاسبه گردید.

تعاریف و متغیرهای مطالعه

چاقی براساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت (BMI≥ ۳۰kg/m²) تعریف شد [۱۳]. وضعیت دیابت براساس گزارش خوداظهاری شرکت‌کننده، مصرف داروهای ضددیابت، یا سطح گلوکز ناشتا ≥۱۲۶ mg/dL در نظر گرفته شد. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک با دستگاه دیجیتال استاندارد و در شرایط آرامش کامل بعد از ۵ دقیقه استراحت اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری

داده‌های پیوسته پس از بررسی نرمالیتی با آزمون شاپیرو– ویلک، در صورت داشتن توزیع طبیعی به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و در صورت انحراف از نرمالیتی به‌صورت میانه (IQR)[9]–بازهٔ بین چارک‌ها) گزارش شدند. برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال، از تبدیل لگاریتم طبیعی جهت نرمال‌سازی استفاده گردید. مقایسهٔ متغیرهای پیوسته بین دو گروه مستقل (چاق در مقابل وزن نرمال) با استفاده از آزمون t مستقل (برای داده‌های نرمال) یا آزمون من–ویتنی (برای داده‌های غیرنرمال) انجام شد و متغیرهای دسته‌ای با آزمون کای–دو مقایسه گردیدند.

ارتباط بین سطح متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین و وضعیت چاقی با استفاده از مدل‌های رگرسیون لجستیک باینری ارزیابی شد. دو مدل مجزا در نظر گرفته شد: مدل خام (بدون تعدیل) و مدل تعدیل‌شده برای سن، جنس و وضعیت دیابت. نسبت شانس (OR)[10] و نسبت شانس تعدیل‌شده (AOR)[11] همراه با فاصلهٔ اطمینان ۹۵٪ (۹۵٪ CI)[12] محاسبه و گزارش گردید.

به‌منظور کنترل خطای نوع اول ناشی از انجام مقایسه‌های هم‌زمان چندگانه برای متابولیت‌ها، از روش تصحیح بنجامینی–هچبرگ

[1] High-Density Lipoprotein Cholesterol
[2] Low-Density Lipoprotein Cholesterol
[3] Coefficient of Variation
[4] Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry
[5] Gas Chromatography–Tandem Mass Spectrometry
[6] Phenyl Isothiocyanate
[7] Multiple Reaction Monitoring
[8] Limit of Detection / Limit of Quantification
[9] Interquartile Range
[10] Odds Ratio
[11] Adjusted Odds Ratio
[12] Confidence Interval

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

(Benjamini–Hochberg procedure) برای کنترل نرخ کشف کاذب (False Discovery Rate; FDR) استفاده شد.

مقادیر P تصحیح‌شده (P_{adj}) در کنار مقادیر خام گزارش گردیدند و سطح معنی‌داری آماری برای مقادیر تصحیح‌شده، P_{adj}< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

با توجه به طراحی مطالعه بر پایهٔ تحلیل ثانویهٔ داده‌های کوهورت سلامت سالمندان بوشهر (BEH) برای محاسبهٔ دقیق توان آماری پس‌آزمون با نرم‌افزارهای تخصصی، برآورد توان براساس اندازهٔ اثر مشاهده شده برای متابولیت‌های کلیدی انجام شد. با در نظر گرفتن نسبت شانس تعدیل‌شدهٔ گزارش‌شده برای متابولیت‌های اصلی (مانند کینورنیک اسید با AOR≈۱/۹)، حجم نمونهٔ کل (۳۹۶ نفر) و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ =α، توان آماری مطالعه به‌طور محافظه‌کارانه بالاتر از ۸۰٪ (β< ۰/۲۰) برآورد می‌شود که مطابق با استانداردهای گزارش‌دهی مطالعات اپیدمیولوژیک است. همچنین، به‌منظور کنترل اثر نامتوازن بودن حجم گروه‌ها (۲۸۰ فرد چاق در مقابل ۱۱۶ فرد با وزن نرمال)، از مدل‌های رگرسیون لجستیک چندمتغیره با تعدیل برای متغیرهای سرعت‌بخش (سن، جنس و وضعیت دیابت) استفاده گردید که روشی استاندارد برای افزایش اعتبار برآوردها در چنین طراحی‌هایی محسوب می‌شود.

سطح معنی‌داری آماری برای تحلیل‌های اولیه P< ۰/۰۵ تعریف شد. کلیهٔ تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ (IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه مقطعی، داده‌های ۳۹۶ شرکت‌کننده (۲۸۰ نفر چاق و ۱۱۶ نفر با وزن نرمال) از فاز دوم مطالعه سلامت سالمندان بوشهر (BEH) مورد تحلیل قرار گرفت. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی شرکت‌کنندگان در جدول ۱ خلاصه شده است. افراد چاق به‌طور معنی‌داری سن پایین‌تری نسبت به گروه وزن نرمال داشتند (۶۷/۴۳±۵/۶۵ در مقابل ۷/۵۱±۷۱/۲۱ سال؛ P< 0.001). همچنین، فشار خون سیستولیک (۱۸/۴۸±۱۴۲/۹۳ در مقابل ۱۶/۷۶± ۱۳۴/۹۴ mmHg؛ P< 0.001) و فشار خون دیاستولیک (۸/۴۲ ± ۸۲/۲۷ در مقابل ۸/۱۶± ۷۹/۰۶ mmHg؛ P= 0.001) در گروه چاق به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود. شاخص‌های آنتروپومتریک از جمله BMI، دور کمر، دور باسن و وزن نیز در این گروه به‌طور آماری معنی‌داری افزایش یافته بودند (P< 0.001 برای همه). از نظر بیوشیمیایی، غلظت آلانین آمینوترانسفراز[1] (ALT)، گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز[2] (GGT) و تری‌گلیسرید در افراد چاق به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (P< 0.01).

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت‌کنندگان

متغیر		گروه وزن نرمال (تعداد =۱۱۶)	گروه چاق (تعداد =۲۸۰)	مقدار P
جنسیت n (%)	زن	۶۰(۵۱/۷)	۱۲۴(۴۴/۳)	۰/۱۷۸
	مرد	۵۶(۴۸/۳)	۱۵۶(۵۵/۷)	
سن (سال)		۷۱/۲۱±۷/۵۱	۶۸/۴۳±۵/۶۵	<۰/۰۰۱
فشار خون سیستولیک (mmHg)		۱۳۴/۹۴±۱۶/۷۶	۱۴۲/۹۳±۱۸/۴۸	<۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولیک (mmHg)		۷۹/۰۶±۸/۱۶	۸۲/۲۷±۸/۴۲	۰/۰۰۱
سیگار کشیدن، n(%)		۲۸ (۲۴/۱)	۴۱ (۱۴/۶)	۰/۰۲۳
دیابت، n(%)		۳۰ (۲۵/۹)	۷۷ (۲۷/۵)	۰/۸۱۱
نمایهٔ تودهٔ بدنی (kg/m²)		۲۲/۵۹±۱/۹۴	۲۹/۸۴±۳/۹۴	<۰/۰۰۱
دور کمر (سانتی‌متر)		۸۸/۳۶±۸/۰۰	۱۰۳/۶۲±۹/۰۱	<۰/۰۰۱
دور باسن (سانتی‌متر)		۹۳/۷۸±۴/۹۱	۱۰۶/۸۵±۸/۳۶	<۰/۰۰۱
قد (سانتی‌متر)		۱۵۸/۶۹±۹/۴۹	۱۵۸/۲۰±۹/۰۳	۰/۶۳۵
وزن (کیلوگرم)		۵۷/۱۷±۸/۷۱	۷۴/۶۲±۱۰/۸۱	<۰/۰۰۱
کراتین کیناز (IU/mL)		۸۷/۹۸±۵۱/۵۷	۹۸/۷۸±۶۷/۴۵	۰/۱۲۳
آلکالن فسفاتاز (IU/L)		۸۷/۶۶±۲۱/۴۰	۹۴/۲۱±۳۳/۸۷	۰/۰۵۴
آلانین آمینوترانسفراز (IU/L)		۱۶/۲۳±۵/۹۹	۱۸/۷۴±۸/۸۰	۰/۰۰۵
آسپارتات ترانس‌آمیناز (IU/L)		۲۰/۱۲±۴/۹۱	۲۰/۵۰±۵/۹۷	۰/۵۵۰
گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز (IU/L)		۱۹/۹۲±۸/۵۶	۲۸/۷۹±۲۵/۷۹	<۰/۰۰۱

[1] Alanine Aminotransferase

[2] Gamma-Glutamyl Transferase

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

گلوکز (mg/dL)	۹۹/۸۱±۳۷/۶۹	۱۰۵/۸۳±۳۶/۲۵	۰/۱۳۸
کلسترول (mg/dL)	۱۷۷/۰۲±۳۷/۴۳	۱۸۶/۷۸±۴۷/۰۶	۰/۰۴۸
لیپوپروتئین با چگالی بالا (mg/dL)	۴۴/۵۷±۱۲/۲۸	۴۴/۸۸±۱۱/۰۶	۰/۸۰۵
لیپوپروتئین با چگالی پایین (mg/dL)	۱۰۸/۳۱±۳۱/۱۴	۱۱۲/۶۶±۳۸/۴۲	۰/۲۸۰
تری‌گلیسرید (mg/dL)	۱۲۲/۶۴±۶۰/۴۲	۱۴۷/۹۷±۸۰/۳۰	۰/۰۰۲

متغیرهای پیوسته به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای دسته‌ای به‌صورت تعداد (درصد) ارائه شده‌اند. مقادیر P برای مقایسهٔ گروه‌ها گزارش شده است.

تحلیل مقایسه‌ای متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین نشان داد که غلظت کینورنیک اسید و ۳–هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید در سالمندان چاق به‌طور معنی‌داری بیشتر از افراد با وزن نرمال بود (جدول ۲). همچنین سطوح تریپتوفان، ۳–هیدروکسی‌کینورنین نیز در گروه چاق بالاتر گزارش شد، اگرچه این تفاوت‌ها در برخی موارد در آستانه معنی‌داری آماری قرار داشت. در مقابل، سطح آنترانیلیک اسید، پیکولینیک اسید، نیکوتینامید و N1–متیل نیکوتینامید تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد.

جدول ۲- مقایسهٔ متابولیت‌های مسیر تریپتوفان–کینورنین

متابولیت	گروه وزن نرمال (تعداد = ۱۱۶)	گروه چاق (تعداد = ۲۸۰)	مقدار P
تریپتوفان	۵۰/۶ (۵۷/۲–۶۴/۲)	۵۲/۱ (۶۰/۶–۶۷/۰)	۰/۰۴۹
کینورنین	۱/۵ (۱/۷–۲/۱)	۱/۵ (۱/۸–۲/۱)	۰/۱۳۷
۳–هیدروکسی‌کینورنین	۳۶/۶ (۴۸/۵–۶۱/۹)	۴۱/۲ (۵۱/۱–۶۴/۱)	۰/۰۵۰
کینورینیک اسید	۳۸/۳ (۴۹/۹–۶۳/۳)	۴۱/۰ (۵۵/۴–۷۵/۴)	۰/۰۰۶
زانتورینیک اسید	۶/۶ (۱۰/۸–۱۴/۴)	۷/۶ (۱۱/۲–۱۵/۶)	۰/۰۹۷
آنترانیلیک اسید	۱۱/۶ (۱۴/۲–۱۸/۴)	۱۱/۷ (۱۴/۲–۱۷/۱)	۰/۷۵۵
۳–هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید	۲۴/۰ (۲۹/۰–۳۸/۷)	۲۶/۱ (۳۳/۲–۴۰/۵)	۰/۰۱۴
پیکولینیک اسید	۱۹/۱ (۲۶/۴–۳۵/۴)	۱۹/۳ (۲۶/۸–۳۵/۹)	۰/۸۶۲
کوینولینیک اسید	۳۲۱/۵ (۳۹۰/۵–۵۱۴/۲)	۳۴۳/۲ (۴۱۴/۵–۵۲۷/۵)	۰/۱۹۶
نیکوتینامید	۱۱۲/۲ (۱۵۷/۵–۲۱۹/۳)	۱۲۴/۸ (۱۶۷/۵–۲۱۵/۲)	۰/۲۵۷
متیل نیکوتینامید-N1	۶۳/۴ (۹۴/۸–۱۳۰/۵)	۷۰/۰ (۹۶/۴–۱۳۴/۰)	۰/۳۱۲

*غلظت‌ها به صورت میانه (بازهٔ بین چارک‌ها، IQR) گزارش شده‌اند. مقادیر P مربوط به مقایسهٔ گروه‌ها درج شده است.

**مقادیر P گزارش‌شده خام هستند؛ با این حال، با اعمال تصحیح نرخ کشف کاذب (FDR) به روش بنجامینی–هچبرگ برای ۱۱ مقایسهٔ هم‌زمان، ارتباط متابولیت‌های کینورنین، کینورنیک اسید، زانتورنیک اسید و کوینولینیک اسید با چاقی همچنان معنی‌دار باقی ماند (P_{adj} <۰/۰۵).

در مدل رگرسیون لجستیک تعدیل‌شده برای سن، جنس و دیابت، افزایش یک واحد انحراف معیار (log–تبدیل‌شده) از سطح متابولیت‌های کینورنین (AOR= ۱/۳؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰–۱/۷ ؛ P= ۰/۰۲۴)، کینورنیک اسید (AOR= ۱/۹؛ ۹۵٪ CI: ۱/۳–۲/۷ ؛ P= ۰/۰۰۱)، زانتورنیک اسید (AOR= ۱/۳؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰–۱/۷ ؛ P= ۰/۰۲۴) و کوینولینیک اسید (AOR=۱/۳؛ ۹۵٪ CI: ۱/۰–۱/۹ ؛ P= ۰/۰۳۹) با افزایش معنی‌دار احتمال چاقی همراه بود. در مقابل، سطوح تریپتوفان، آنترانیلیک اسید، پیکولینیک اسید و سایر متابولیت‌های بررسی‌شده ارتباط مستقل آماری قابل‌توجهی با وضعیت چاقی نداشتند (جدول ۳). به‌منظور کنترل خطای نوع اول ناشی از مقایسه‌های چندگانه‌ی متابولیت‌ها، از روش تصحیح بنجامینی–هچبرگ (FDR)[1] استفاده شد. نتایج نشان داد که حتی پس از اعمال این تصحیح، ارتباط چهار متابولیت کلیدی مسیر تریپتوفان–کینورنین (کینورنین، کینورنیک اسید، زانتورنیک اسید و کوینولینیک اسید) با وضعیت چاقی همچنان از نظر آماری معنی‌دار بود.

جدول ۳- ارتباط متابولیت‌های وابسته به ویتامین B با چاقی؛ نسبت شانس (OR) و نسبت شانس تعدیل‌شده (AOR)

متابولیت	OR (فاصله اطمینان ۹۵٪)	مقدار P	AOR (فاصله اطمینان ۹۵٪)	مقدار P
تریپتوفان	۱/۲ (۰/۹–۱/۵)	۰/۰۸۶	۱/۱ (۰/۸–۱/۴)	۰/۳۳۵
کینورنین	۱/۲ (۱/۰–۱/۶)	۰/۰۴۱	۱/۳ (۱/۰–۱/۷)	۰/۰۲۴

[1] False Discovery Rate

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

۳-هیدروکسی‌کینورنین	۱/۱ (۰/۹–۱/۵)	۰/۱۵۹	۱/۲ (۰/۹–۱/۵)	۰/۱۰۱
کینورینیک اسید	۱/۶ (۱/۱–۲/۳)	۰/۰۰۴	۱/۹ (۱/۳–۲/۷)	۰/۰۰۱
زانتورینیک اسید	۱/۲ (۱/۰–۱/۶)	۰/۰۳۱	۱/۳ (۱/۰–۱/۷)	۰/۰۲۴
آنترانیلیک اسید	۰/۹ (۰/۷–۱/۱)	۰/۵۳۰	۱/۰ (۰/۸–۱/۲)	۰/۹۳۵
۳-هیدروکسی‌آنترانیلیک اسید	۱/۲ (۰/۹–۱/۵)	۰/۰۵۶	۱/۲ (۰/۹–۱/۶)	۰/۰۵۷
پیکولینیک اسید	۰/۹ (۰/۷–۱/۲)	۰/۹۲۷	۰/۹ (۰/۷–۱/۲)	۰/۸۸۷
کوینولینیک اسید	۱/۱ (۰/۹–۱/۵)	۰/۲۱۶	۱/۳ (۱/۰–۱/۹)	۰/۰۳۹
نیکوتینامید	۱/۱ (۰/۸–۱/۴)	۰/۲۶۲	۱/۱ (۰/۹–۱/۵)	۰/۲۳۸
متیل نیکوتینامید-N1	۱/۱ (۰/۸–۱/۳)	۰/۳۵۸	۱/۱ (۰/۸–۱/۴)	۰/۳۱۲

OR نسبت شانس؛ AOR نسبت شانس تعدیل‌شده برای سن، جنس و دیابت. مقادیر P مربوط به مقایسه گروه‌ها درج شده است.

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که فعال‌سازی مسیر تریپتوفان–کینورنین در سالمندان مبتلا به چاقی به‌طور سیستمیک رخ می‌دهد و این تغییرات متابولیک، پس از تعدیل برای عوامل سرعت‌بخش چاقی از قبیل سن، جنس و دیابت نیز باقی می‌ماند. به‌طور خاص، سطوح بالاتر کینورنین، کینورینیک اسید، زانتورینیک اسید و کوینولینیک اسید در گروه چاق مشاهده شد، که همگی شاخه‌های متابولیک این مسیر هستند و تحت کنترل کوفاکتورهای وابسته به ویتامین B2 و B6 (به‌ویژه پیریدوکسال ′۵-فسفات یا PLP) قرار دارند. این الگوی متابولیک با فرضیهٔ «التهاب مزمن درجه پایین» در چاقی همسو است؛ چرا که آنزیم‌های کلیدی این مسیر مانند IDO1 و TDO در پاسخ به سیتوکین‌های التهابی مانند اینترفرون–γ و IL-6 القا می‌شوند [۱۴, ۱۵].

فعال‌سازی IDO1 در بافت چربی و ماکروفاژهای نفوذکننده به آدیپوز، باعث تغییر توازن مسیر کینورنین به سمت محصولات پایین‌دستی می‌شود. شواهد نشان می‌دهند که در چاقی، بیان آنزیم‌هایی مانند KMO در ماکروفاژهای التهابی (M1) افزایش می‌یابد، درحالی‌که فعالیت آنزیم KATs[1] (کینورنین آمینوترانسفرازها) که کینورنین را به کینورینیک اسید تبدیل می‌کند، تحت تأثیر وضعیت ویتامین B6 قرار دارد. بنابراین، الگوی مشاهده شده در این مطالعه — افزایش همزمان کینورنین، کینورینیک اسید و زانتورینیک اسید — ممکن است بازتابی از هم‌فعالی هم‌زمان شاخه‌های ضدالتهابی (مانند کینورینیک اسید) و التهابی (مانند کوینولینیک اسید) در چارچوب یک وضعیت التهابی مزمن باشد [۱۶, ۱۷].

از سوی دیگر، کینورینیک‌اسید نه‌تنها یک مهارکنندهٔ NMDA[2] است، بلکه از طریق فعال‌سازی گیرندهٔ GPR35، نقش‌های متابولیک مهمی در تنظیم هموستاز انرژی و حتی «قهوه‌ای‌شدن» بافت چربی سفید ایفا می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فعالیت GPR35 در بافت مزانتریک می‌تواند باعث کاهش التهاب مزمن و بهبود حساسیت به انسولین شود. با این حال، در چاقی پیشرفته یا در سالمندان، این پاسخ‌های جبرانی ممکن است ناکافی یا ناهمگون باشد، به‌طوری که افزایش کینورینیک اسید در این مطالعه با شانس بالاتر چاقی همراه بوده است؛ نه به‌عنوان یک فاکتور محافظتی، بلکه به‌عنوان یک نشانگر فعال‌سازی کلی مسیربوده است.

هم‌زمان، افزایش کوینولینیک‌اسید (محصول نهایی مسیر تحت کنترل KMO) نشان‌دهندهٔ تولید بیش‌ازحد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[3] و استرس اکسیداتیو است، چرا که این متابولیت قادر به فعال‌سازی نورون‌ها و تشدید آسیب اکسیداتیو است. در مطالعات حیوانی، سطوح بالای کوینولینیک اسید با اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری همراه بوده است. در سالمندان، که ذخایر آنتی‌اکسیدانی و کارایی سیستم‌های ترمیم‌کننده به‌طور فیزیولوژیک کاهش یافته، این اثرات ممکن است با تجمع چربی و مقاومت به انسولین هم‌راستا باشد؛ هرچند جهت تعیین جهت رابطه و ماهیت علی، به شواهد بیشتری نیاز است [۱۸, ۱۹].

البته، در این مطالعه سطوح تریپتوفان نیز در گروه چاق بالاتر بود، که ظاهراً در تضاد با فرضیه «کاهش تریپتوفان در التهاب» است. این یافته ممکن است ناشی از تغذیهٔ کافی پروتئین در جمعیت مورد مطالعه یا افزایش جذب روده‌ای تریپتوفان در پاسخ به التهاب باشد. همچنین، ممکن است بافت چربی به‌عنوان یک ارگان غددی، در شرایط چاقی، خود تولیدکنندهٔ تریپتوفان یا مهارکننده کاتابولیسم آن باشد، موضوعی که نیاز به بررسی‌های آینده دارد [۲۰].

نتایج مطالعات اخیر نیز با یافته‌های ما هم‌راستا بوده‌اند. در یک مطالعهٔ مقطعی که به بررسی تغییرات مسیر کینورنین و مسیر ایندولی وابسته به میکروبیوتا در متابولیسم تریپتوفان در افراد چاق در مقایسه

[1] Kynurenine Aminotransferases
[2] N-Methyl-D-Aspartate
[3] Reactive Oxygen Species

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

با افراد غیرچاق پرداخته بود، مشخص شد که هر دو مسیر دچار تغییر می‌شوند؛ به‌طوری‌که نسبت KYN/TRP [1] در افراد چاق بالاتر و سطوح سروتونین و ایندول‌ها پایین‌تر از افراد غیرچاق بود. همچنین سطوح hsCRP [2] و hsIL-6 [3] در افراد چاق افزایش یافته و با تغییرات مسیرهای متابولیک تریپتوفان ارتباط داشتند [۱۴, ۱۵]. در یک مطالعهٔ طولی دیگر، سطوح تریپتوفان، کینورنین و متابولیت‌های آن در ۳۷ بیمار مبتلا به چاقی شدید که تحت جراحی باریاتریک قرار گرفتند، پیش و پس از عمل بررسی شد. یک سال پس از جراحی، سطوح پلاسمایی CRP، نسبت KTR [4] و متابولیت‌های مسیر کینورنین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت، درحالی‌که سطح ویتامین B6 افزایش پیدا کرد که نشان‌دهنده کاهش التهاب پس از جراحی بود [۱۴, ۱۵]. مطالعه‌ای دیگر نیز ارتباطات مقطعی و طولی شاخص‌های چاقی را با غلظت‌های پلاسمایی متابولیت‌های مسیر کینورنین و نشانگرهای التهابی سنتی بررسی کرد. داده‌ها از ۹۷۰ شرکت‌کننده جمع‌آوری شد که نشانگرهای پلاسمایی آنها در دو مقطع زمانی (با سن میانه ۵۹ و ۷۰ سال) اندازه‌گیری شده بود. نتایج نشان داد متابولیت‌های مسیر کینورنین ارتباط قوی‌تری با شاخص‌های چاقی داشتند؛ این ارتباط حتی از بیشتر نشانگرهای التهابی (به‌جز CRP) قوی‌تر بود. همچنین تغییرات طولی در میزان چاقی با تغییرات غلظت متابولیت‌های کینورنین، به‌ویژه اسید ۳-هیدروکسی‌آنترا نیلیک، کینورنین و اسید کینولینیک، همراه بود. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که متابولیت‌های مسیر کینورنین می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی مهمی برای پایش پیامدهای نامطلوب چاقی در بزرگسالان میانسال و سالمند مورد استفاده قرار گیرند [۱۴, ۱۵].

با وجود نقاط قوتی مانند طراحی کوهورتی، استفاده از روش‌های پیشرفته متابولومیکس (LC-MS/MS و GC-MS/MS) و تعدیل آماری برای سه متغیر مهم سرعت‌بخش، این مطالعه دارای چند محدودیت است:

- ماهیت مقطعی بودن طرح مطالعه، امکان استنتاج علّی را محدود می‌کند؛
- عدم سنجش مستقیم نشانگرهای التهابی (مانند CRP، IL-6 و TNF-α) یا وضعیت ویتامین B6 (مثلاً از طریق PLP سرم)؛ همچنین عدم اندازه‌گیری دقیق دریافت غذایی ویتامین‌های گروه B و تریپتوفان (از طریق ابزارهای معتبر ارزیابی رژیم غذایی) به‌عنوان یک محدودیت کلیدی مطرح است که امکان تفکیک دقیق تأثیر دریافت غذایی از سایر عوامل مؤثر بر متابولیت‌های پلاسما (مانند التهاب سیستمیک یا تغییرات میکروبیوتای روده) را محدود می‌سازد. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با طراحی ترکیبی (ارزیابی هم‌زمان رژیم غذایی، نشانگرهای التهابی و پروفایل متابولومیک) به واکاوی دقیق‌تر این تعاملات بپردازند؛
- امکان وجود سوگیری‌های ناشی از خوداظهاری در مصرف غذا یا مکمل‌ها؛
- عمومی‌نبودن یافته‌ها به جمعیت‌های جوان‌تر یا با پیشینه‌های قومی- فرهنگی متفاوت.

علاوه بر محدودیت‌های پیش‌گفته، دو نکتهٔ روش‌شناختی دیگر نیز حائز اهمیت است: اولاً، با وجود اینکه فرضیهٔ مطالعه بر مبنای نقش «التهاب مزمن درجه پایین» در فعال‌سازی مسیر کینورنین استوار است، در این پژوهش سطح سایتوکاین‌های التهابی کلیدی (مانند IL-6، TNF-α یا CRP با حساسیت بالا) اندازه‌گیری نشد. ثانیاً، غلظت سرمی ویتامین‌های گروه B (به‌ویژه ویتامین B6 به شکل PLP) که به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌های این مسیر عمل می‌کنند، مورد سنجش قرار نگرفت. این دو محدودیت، امکان تفکیک دقیق سهم التهاب سیستمیک از وضعیت ریزمغذی‌ها را در تبیین الگوی متابولیت‌های مشاهده شده کاهش می‌دهد. بنابراین، تفسیر یافته‌های حاضر باید با احتیاط صورت پذیرد و پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با طراحی جامع‌تر (شامل اندازه‌گیری هم‌زمان نشانگرهای التهابی، وضعیت ویتامین‌های گروه B و پروفایل متابولومیک) به واکاوی دقیق‌تر این تعاملات بپردازند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، یافته‌های حاضر نشان‌دهندهٔ هم‌بستگی معنی‌دار بین پروفایل متابولیت‌های مسیر کینورنین و وضعیت چاقی در سالمندان است. با توجه به طراحی مقطعی مطالعه، این نتایج صرفاً بازتاب‌کنندهٔ وضعیت مشاهده‌شده در یک مقطع زمانی بوده و قابلیت استنتاج علی یا پیشنهاد مستقیم مداخلات درمانی/تغذیه‌ای را ندارند. با این حال، این الگوی متابولیک می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر بالقوه برای شناسایی افراد در معرض خطر یا به‌عنوان فرضیه‌ای برای طراحی مطالعات طولی و کارآزمایی‌های مداخله‌ای آینده در نظر گرفته شود. تأیید نقش علی این مسیرها در پاتوفیزیولوژی چاقی و ارزیابی پتانسیل بالینی آنها، مستلزم انجام پژوهش‌های آینده‌نگر و کارآزمایی‌های کنترل‌شدهٔ تصادفی است.

[1] Kynurenine-to-Tryptophan Ratio
[2] High-Sensitivity C-Reactive Protein
[3] High-Sensitivity Interleukin-6
[4] Kynurenine-to-Tryptophan Ratio

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش در کمیتهٔ اخلاق پژوهشگاه علوم غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره IR.TUMS.EMRI.REC.1401.084 به تصویب رسیده است.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام میدارند که هیچ‌گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

سپاسگزاری

تیم پژوهش حاضر از مسئولین محترم کوهورت سلامت سالمندان بوشهر و نیز کلیهٔ شرکت‌کنندگان در مطالعه که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر را دارد.

References

1. Ahmed SK, Mohammed RA. Obesity: prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metab Open*. 2025; 100375.
2. Przybyłowski A, Górski M, Gwioździk W, Polaniak R. Redefining obesity: a narrative review of diagnostic evolution, therapeutic strategies and psychosocial determinants. *Healthcare*. 2025; 13(16):1967.
3. Wan Z, Zheng J, Zhu Z, Sang L, Zhu J, Luo S, et al. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health. *Front Nutr*. 2022; 9:1031502.
4. Baumgartner R, Forteza MJ, and Ketelhuth DFJ. The interplay between cytokines and the Kynurenine pathway in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019; 122:154148.
5. Soltani A, Aghakhani A, Dehghanbanadaki H, Majidi Z, Rezaei-Tavirani M, Shafiee G, et al. Association between liver fibrosis and osteoporosis in adults aged 50 and older: insights from the Bushehr Elderly Health Program. *J Diabetes Metab Disord*. 2025; 24(1):65.
6. Balajam NZ, Dehghanbanadaki H, Heshmat R, Mardani-Fard HA, Kasaeian A, Majidi Z, et al. Metabolic pathways linked to sarcopenia in the Bushehr Elderly Health Program: kynurenine, nicotinamide, B-vitamins, and sulfur amino acids. *BMC Geriatr*. 2026; 26:640.
7. Tsuji A, Ikeda Y, Yoshikawa S, Taniguchi K, Sawamura H, Morikawa S, et al. The tryptophan and kynurenine pathway involved in the development of immune-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6):5742.
8. Sadok I, Jędruchniewicz K. Dietary kynurenine pathway metabolites: source, fate, and chromatographic determinations. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(22):16304.
9. Cussotto S, Delgado I, Anesi A, Dexpert S, Aubert A, Beau C, et al. Tryptophan metabolic pathways are altered in obesity and are associated with systemic inflammation. *Front Immunol*. 2020; 11:523664.
10. Rivera JE, Lan R, Ferruzzi MG, Børsheim E, Tas E, Diaz EC. Associations between Serum gut-derived tryptophan metabolites and cardiovascular health markers in adolescents with obesity. *Nutrients*. 2025; 17(15):2430.
11. Shafiee G, Ostovar A, Heshmat R, Darabi H, Sharifi F, Raeisi A, et al. Bushehr Elderly Health (BEH) programme: study protocol and design of musculoskeletal system and cognitive function (stage II). *BMJ Open*. 2017; 7(8):e013606.
12. Panahi N, Fahimfar N, Roshani S, Arjmand B, Gharibzadeh S, Shafiee G, et al. Association of amino acid metabolites with osteoporosis, a metabolomic approach: Bushehr Elderly Health Program. *Metabolomics*. 2022; 18(8):63.
13. Organization WH. Body Mass Index (BMI) Available online: https://www. who. int/data/gho/data/themes/topics/topic-details.
14. Huang T, Song J, Gao J, Cheng J, Xie H, Zhang L, et al. Adipocyte-derived kynurenine promotes obesity and insulin resistance by activating the AhR/STAT3/IL-6 signaling. *Nat Commun*. 2022; 13(1):3489.
15. Damerell V, Klaassen-Dekker N, Brezina S, Ose J, Ulvik A, van Roekel EH, et al. Circulating tryptophan–kynurenine pathway metabolites are associated with all-cause mortality among patients with stage I–III colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2025; 156(3):552-65.
16. Favennec M, Hennart B, Caiazzo R, Leloire A, Yengo L, Verbanck M, et al. The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation. *Obesity*. 2015; 23(10):2066-74.
17. Lu Z, Zhang C, Zhang J, Su W, Wang G, Wang Z. The kynurenine pathway and indole pathway in tryptophan metabolism influence tumor progression. *Cancer Med*. 2025; 14(6):e70703.
18. Agudelo LZ, Ferreira DM, Cervenka I, Bryzgalova G, Dadvar S, Jannig PR, et al. Kynurenic acid and Gpr35 regulate adipose tissue energy homeostasis and inflammation. *Cell Metab*. 2018; 27(2):378-92.
19. Wang F, Ding XX, Su TH, Cao J, Li FQ, Dong ZS, et al. GPR35-mediated metabolic reprogramming promotes tumorigenesis in digestive cancers. *Front Immunol*. 2025; 16:1668471.
20. de la Flor MA, O'Connor JC. Losing the Filter: How Kynurenine Pathway Dysregulation Impairs Habituation. *Cells*. 2025; 14(22):1786.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23124]