

سیستم ایمنی و تغذیه: چاقی

گردآورنده: حسین رشیدی دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی ورودی ۸۸

فهرست

۱	مقدمه	۱
۲	اثرات مواد مغذی روی سیستم ایمنی:	۲
۲	1. Micronutrients	۲
۲	Trace element - ۱, ۱	۲
۲	۱, ۲ - ویتامین‌ها	۲
۴	۲. لیپیدها: Lipids	۴
۴	۳. پروتئینها: Proteins	۴
۴	تعریف چاقی:	۴
۵	اتیولوژی چاقی:	۵
۵	فاکتورهای اندوکرینی و متابولیکی چاقی:	۵
۵	ارتباط چاقی و بیماری‌ها:	۵
۵	چاقی و التهاب / ایمنی:	۵
۵	ارتشاح سلولهای ایمنی به بافت چربی:	۵
۶	سیستم ایمنی در چاقی:	۶
۶	مطالعات حیوانی:	۶
۷	مطالعات انسانی:	۷
۷	نقص سایتوکاینی و چاقی:	۷
۷	لپتین:	۷
۹	لپتین و لنفوسیت‌های T:	۹
۹	لپتین و سلولهای NK:	۹
۹	لپتین و TNF- α :	۹
۹	منابع	۹

مقدمه

میزان شیوع افزایش وزن و چاقی در دنیا بسیار بالا است. چاقی نه تنها در کشورهای پیشرفته بلکه در کشورهای در حال توسعه مشکل مشترکی است (1). چاقی کودکی در جوامع غربی در طی سه دهه اخیر افزایش یافته و تقریباً حدود ۳۰٪ چاقی بزرگسالی است. (2) شیوع بسیار بالا و جهانی افزایش وزن، عوارض جدی روی سلامتی دارد. چاقی شدیداً با فشار خون و افزایش کلسترول و دیابت و بیماریهای قلبی عروقی و در نتیجه ریسک بالای مرگ و میر در ارتباط است. (3)

جذب اضافی مواد غذایی میتواند بطور مستقیم یا غیرمستقیم با اثر بر وضعیت اندوکرین و متابولیکی بدن، پاسخهای ایمنی را نیز تغییر دهد. (4) به علاوه، افزایش وزن نتایج معکوسی روی سیستم ایمنی دارد که باعث سرکوب ایمنی می‌گردد و در نتیجه افراد چاق شیوع بالاتری از عفونت و انواع خاصی از سرطان را دارند. (5) چاقی با تغییر فاکتورهای اندوکرینی و متابولیکی و تغذیه‌ای در ارتباط است. افراد چاق عموماً سطوح بالاتری از چربی مصرف می‌کنند و در واقع مقدار مواد مغذی نادر ضروری مانند روی و آهن در آنها کاهش می‌یابد و این شرایط احتمالاً باعث نقص سیستم ایمنی می‌گردند. (6)

اثرات مواد مغذی روی سیستم ایمنی:

تغذیه شاخص مهمی در پاسخهای ایمنی است و شواهد مختلف نیز نشان می‌دهد که کمبود مواد مغذی باعث تغییر صلاحیت ایمنی شده و در نتیجه ریسک و شدت عفونت افزایش می‌یابد. در عدم توازن تغذیه‌ای، هم در افراد با سوء تغذیه و هم زیادی تغذیه، نقص پاسخهای ایمنی سلولی مشاهده می‌گردد. (7)

۱. Micronutrients

شامل موادی بسیار نادر و ویتامین‌ها که برای یکپارچگی و عملکرد اپتیمم سیستم ایمنی ضروری هستند و اکثرا بعنوان اجزاء ساختاری یا کاتالیزور در مولکولهای بزرگ و هورمون‌ها و آنزیم‌ها عمل میکنند. (7)

۱.۱ - Trace element

برای عملکرد مطلوب مقدار اپتیممی از آنها ضروری است. از میان این عناصر (trace element) در مورد روی (zinc) خصوصا در مورد نقش و کمبود آن در سیستم ایمنی و پاسخهای آن بیش از بقیه تحقیق شده است. حضور روی برای عملکرد صحیح سیستم ایمنی ضروری است. هم کمبود و هم افزایش آن باعث کاهش عملکرد سیستم ایمنی می‌گردد. (7)

Chandra در سال ۱۹۹۷ نشان داد که حدود مقدار 25 mg/kg وزن بدن از روی سیستم ایمنی را تقویت میکند در حالیکه میزان بیشتر از آن تعداد لنفوسیتها کاهش و در موارد کمبود روی نیز تعداد لکوسیتها کاهش می‌یابد. (7)

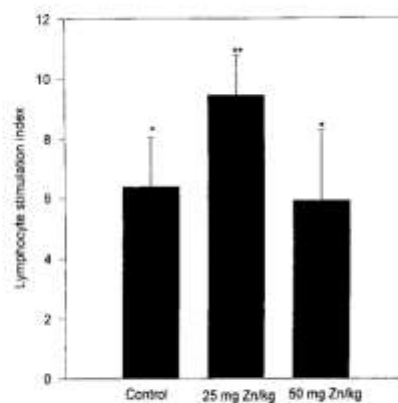


Fig. 1. Effects of Zinc administration on Lymphocyte Stimulation Index in mice. Columns marked with different number of asterisks (*) are significantly different from each other. From Denduluri and Chandra (1997), with permission.

همچنین مقدار زیادی آن باعث نقص در پاسخ لنفوسیتها به PHA و کموتاکسی نوتروفیلها و عمل فاگوسیتها و همچنین کاهش ازدیاد حساسیت تاخیری در افراد پیر می‌گردد. (7) در افراد سالخورده با نقص ایمنی بعد از تغذیه با روی، ترمیم زخم و ازدیاد حساسیت تاخیری و پاسخ IgG به توکسین کزاز در آنها بهبود می‌یابد و تعداد لنفوسیتهای در جریان خون نیز افزایش می‌یابد. همچنین تغذیه با روی باعث کاهش ۲۵ تا ۳۰ درصدی در شیوع عفونتها و کاهش دوره اسهال حاد و مزمن و عفونت تنفسی و سرفه می‌گردد. (8) و در نوزادان با وزن پایین، هم نوزادان نارس و هم نوزادان کامل، درمان با روی باعث بهبود عملکرد ایمنی در آنها میگردد.

اگرچه روی نسبتا غیر سمی در نظر گرفته می‌شود ولی دوزهای خیلی زیاد آن علائم سمیت مانند تهوع و استفراغ و رخوت و کوفتگی را نشان می‌دهد. مصرف منظم مقدار زیاد روی ($100-300 \text{ mg/d}$) جذب آهن و مس را مهار و باعث آنمی و نوتروپنیا (کاهش نوتروفیلها) می‌شود و دوز پایینتر آن باعث تاثیر روی متابولیسم لیپوپروتئینها، خصوصا کاهش HDL، می‌گردد. (9)

۱.۲ - ویتامین‌ها

جذب جزیبی اضافی از مواد مغذی معین مانند ویتامین A و E و کاروتونهای خاص با تقویت پاسخهای ایمنی در ارتباط است اما در کل مقادیر کم و خیلی بالای مقادیر اپتیمم باعث اثرات زیان بار روی سیستم ایمنی می‌گردد. (10)

ویتامین E: ویتامینی محلول در چربی و دارای نقش آنتی‌اکسیدانی است و از اکسیداسیون چربیها (خصوصا اسیدهای چرب غیراشباع) و ترکیبات مرتبط جلوگیری می‌کند. فعالیت تحریک‌کنندگی ایمنی آن هم در مدل‌های حیوانی و هم انسان به اثبات رسیده است. مطالعات *in vitro* روی لنفوسیت‌های خون محیطی انسان نشان می‌دهد که این ویتامین باعث مهار تجمع القائی بواسطه آراشیدونیک در لنفوسیت‌های خون محیطی می‌گردد در نتیجه دارای اثرات سودمندی در آنهاست. (10)

مطالعات *in vivo* نشان می‌دهد که ویتامین E باعث بهبود پاسخ DTH و پاسخ به میتوزن و تولید IL-2 در موشها می‌گردد. حتی مقادیر کم آن بصورت مکمل باعث تقویت فعال سازی لنفوسیت‌های T و افزایش تعداد زیررده‌های خاص لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK و افزایش پاسخ‌های آنتی‌بادی و افزایش فعالیت سلول‌های NK و همچنین کاهش عفونت می‌گردد. اگر چه بنظر ویتامین E در بالغین دارای سمیت کمی است ولی در دوزهای بالا آنتاگونیست (مخالف) اثرات سایر ویتامین‌های محلول در چربی است و در نتیجه باعث کاهش تجزیه استخوانی و بیماری‌های انعقادی و کاهش ذخیره ویتامینی کبدی می‌شود. (10)

ویتامین A: در کمبود این ویتامین ایمنی همورال به شدت کاهش می‌یابد. همچنین تجویز آن باعث پاسخ بهتر به واکسن‌های سرخک و کاهش اسهال و کاهش وقوع عفونت‌های مجاری تنفسی می‌گردد. نقص آن باعث مهار تکثیر سلول‌های T بواسطه میتوزن و مهار تولید آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی IgG, IgA و سایتوکاین‌های TH2 جهت تحریک سلول‌های B و کاهش فاگوسیتوز نوتروفیلها می‌گردد. ویتامین A سلول‌های TH2 را بیشتر از TH1 تحت تاثیر قرار می‌دهد. ویتامین A با افزایش بیان رسپتور رتینوئیک اسید (RAR- α) موجب تکثیر سلول‌های T می‌شود.

β -Caotene: در مطالعات حیوانی نشان داده شده که بتا کاروتن دارای اثرات تحریکی بر تکثیر لنفوسیت‌های T و B است. تحقیقات نشان می‌دهند که بتا کاروتن بعضی از اندکسهای ایمنی را تقویت می‌کند که در جدول ۱ آورده شده است. (11)

Table 1
Summary of some published results of β -carotene supplementation: effects on different immune parameters

Subjects	Duration	β -Carotene mg/d	Effect	Reference
Healthy	2 wk	180	Increase CD4 ⁺ , CD3 ⁺ No effect on CD8 ⁺	Alexander 1985
Healthy	1 m	15-300	No effect	Ringer 1991
Adult women	64 d/28 d	0/15	No effect: Lymphocyte proliferation, IL-2 production, and Lymphocyte subsets	Daudu 1994
Cancer	2 m	30	Increase NK and Th cells	Pradhala 1991
Male students	1 m	30	Stimulation of lymphocyte proliferation	Moriguchi 1996
Cancer colon	3 m	30	No effect: NK, CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , IL-2 production	Kazi 1997
Elderly	3 wks	90	Increase in CD4 ⁺ , IL-2R	Santos 1996
	1 y	50 alternative days	Stimulate NK cell activity	Santos 1998
			No effect: Lymphocytes subjects, IL-2, lymphocyte proliferation, PGE ₂ , IFN- γ	

تاثیر تغذیه همراه با مکمل بتا کاروتن روی فعالیت NK cells و نسبت‌های زیر جمعیت‌های سلول T و تولید IL-2 در لنفوسیت‌های خون محیطی (جدول ۲). (11)

Table 2
Natural killer cell (NK) activity, proportions of T cell subsets and production of interleukin 2 (IL-2) in pBL of control and β -carotene supplemented subjects

Groups	Control (n = 7)	β -Carotene supplement (n = 8)
NK activity (%)	33.4 \pm 8.2 ^a	32.5 \pm 7.7
PBL proliferation (SI)		
PHA	27.3 \pm 2.1	38.5 \pm 7.2*
Con A	31.1 \pm 9.2	57.6 \pm 12.5**
T cell subsets in PBL (%)		
CD4 ⁺ CD8 ⁻	36.8 \pm 11.1	30.2 \pm 9.0
CD4 ⁻ CD8 ⁺	28.2 \pm 7.1	27.5 \pm 10.2
IL-2 activity (units/ml)	163.4 \pm 35.3	123.6 \pm 28.1

^a Values are means \pm SD. Significant differences from control, * P < 0.05, ** P < 0.01.

مکملهای بتا کاروتن در بیماران سرطانی باعث افزایش لنفوسیت‌های CD4+ و لنفوسیت‌های IL2R+ می‌گردد که نشان دهنده مکانیسم اثر آن از طریق تاثیر بر تولید سایتوکاین است. (11) سرطانهای مرتبط با سوءتغذیه و زیادی تغذیه در جدول زیر آمده است.

Table 4
Cancer associated with dietary excess and of poor nutrition

Dietary excess	Poor nutrition
Colon	Stomach
Breast	Esophagus
Endometrium	Liver
Ovary	
Prostate	

۲. لیپیدها Lipids:

فسفولیپیدها از اجزای اصلی غشاهای سلولی هستند و با بعضی اسیدها چرب در غشاء سلولی ترکیب میشوند. بنابراین چربی غذایی تاثیرات مهمی روی فسفولیپیدهای غشاء سلولی دارد. در نتیجه در سیالیت غشاء سلولی و توانایی پاسخ سلول به سیگنالهای خارج سلولی مانند میتوزن و آنتی‌ژنهای میکروبی تاثیرگذار است. از طرفی اسیدهای چرب غیراشباع حلقوی منشاء تولید ایکوزانوئیدهای مختلف شامل پروستاگلانوئید و لکوترینها هستند و در حقیقت بوسیله این دو مکانیسم فوق جذب چربی ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و بنظر چربی غذایی در میان سایر مواد غذایی تنظیم کننده مهمتری برای پاسخهای ایمنی باشد. (12)

از لحاظ متحوی مقداری، رژیم حاوی چربی کم باعث تقویت پارامترهای ایمنی مانند تحریک تکثیر لنفوسیتها و فعالیت سلولهای NK می‌گردد ولی از لحاظ نوع محتوی چربی، مقادیر بالای اسیدهای چرب غیر اشباع حلقوی (n=6) باعث کاهش پاسخهای ایمنی بواسطه سرکوب فعالیت لنفوسیت‌های T می‌شوند. رژیم غذایی دارای مقادیر بالای اسیدهای چرب غیراشباع حلقوی باعث افزایش تعداد سلولهای NK و کاهش فعالیت آنها می‌گردد و همچنین قابلیت تومورکشی ماکروفاژها را کاهش می‌دهد. (12)

تغذیه با روغن زیتون که محتوی اسیدهای چرب غیر اشباع غیر حلقوی است در موش باعث کاهش فعالیت سلولهای NK و کاهش تکثیر لنفوسیتها بواسطه میتوزن و کاهش بیان ترانسفرین و IL2R در لنفوسیت‌های طحالی می‌گردد، در صورتیکه در انسان روی پاسخ لنفوسیتها به Con A و فعالیت سلولهای NK تاثیری ندارد. (12) تغذیه با روغن خرما باعث کاهش تولید سایتوکاین TNF میشود ولی تاثیری روی تولید سایتوکاینهای IL-6 و IL-8 و نسبت CD4+ و CD8+ و تکثیر لنفوسیتها و فعالیت سلولهای NK ندارد. (12)

مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که بین جذب چربی و شیوع تنوع بیماریهای مزمن مانند بیماریهای قلبی و فشار خون و سرطان (پروستات و سینه) و بیماریهای اتوایمنی رابطه نزدیکی وجود دارد. این مطالعات نشان میدهند که اسیدهای چرب غیر اشباع حلقوی (n=3) باعث کاهش سرطان سینه می‌گردد درحالیکه اسیدهای چرب غیر اشباع حلقوی (n=6) موجب تقویت ایجاد آن می‌شوند. (12)

۳. پروتئینها Proteins:

اکثر مردم چاق و دارای وزن اضافی در کشورهای توسعه یافته مقدار بیشتری پروتئین نسبت به نیازشان مصرف میکنند که این می‌تواند زیان‌آور باشد زیرا زیادی یک اسیدآمینو می‌تواند باعث جلوگیری از جذب اسیدآمینوهای دیگر بواسطه رقابت با ناقلهای یکسان آنها گردد. (13) مکملهای غذایی پروتئین در کودکان دارای سوءتغذیه باعث بهبود تولید سایتوکاین و کاهش میزان مرگ ومیر می‌گردد. اسیدآمینوهای خاص مانند گلوتامین و آرژنین باعث تقویت سیستم ایمنی و بهبود ایمنی در شرایط کاتابولیکی مانند سپسیس (sepsis) می‌شوند. (13)

تعریف چاقی:

اندکس توده بدنی (BMI) بیشتر یا مساوی $30\text{kg}/\text{m}^2$ بعنوان چاقی و بیشتر یا مساوی $25\text{kg}/\text{m}^2$ بعنوان اضافه وزن تعریف می‌گردد. شیوع چاقی در سال ۲۰۰۵ در آمریکائیان حدود ۳۹٪ و اضافه وزن حدود ۷۴٪ در آمریکائیان و در سوئدیها به ترتیب ۵۰٪ و ۱۱٪ بوده است. (14)

اتیولوژی چاقی:

مهمترین فاکتورهای ایجاد چاقی سبک زندگی بی‌تحرک و جذب بالای انرژی و غذاهای با کمبود مواد مغذی کمیاب (عناصر معدنی) مانند غذاهای غنی از چربی و کربوهیدرات است. علاوه بر این فاکتورهای محیطی و فاکتورهای ژنتیکی و ارثی نیز دخیل هستند. اگرچه چاقی از تنوع یک ژن در موارد ژنتیکی ایجاد می‌گردد ولی در کل بیماری چند ژنی محسوب می‌گردد. مثلاً در چاقی موش بیش از ۲۰۰ ژن و در انسان بیش از ۱۰۰ ژن دخیل هستند. (14)

فاکتورهای اندوکرینی و متابولیکی چاقی:

چاقی نتیجه عدم توازن بین جذب انرژی و مصرف آن است. اگرچه مکانیسمهای فیزیولوژیکی این عدم توازن بخوبی مشخص نیستند اما فاکتورهای مختلفی شناسایی شده‌اند که نقش مهمی در تنظیم وزن بدن ایفا میکنند. ژنتیک نقش مهمی در تنظیم وزن بدن و تشکیل ساختار بدن بازی می‌کند. شانس چاقی در کودکانی که هر دو والدینش چاق باشند حدود ۸۰٪ است درحالیکه کودکانی که هیچکدام از والدینشان چاق نیست ۱۰٪ بیشتر نیست. (15)

مطالعه دوقلوها نتایج جالبی را نشان می‌دهد. مطالعات قبلی اختلاف وزنی زیادی را در دوقلوهای جدا از هم نشان میداد. Stunkard در سال ۱۹۹۰ ششصد (۶۰۰) دوقلو را مورد بررسی قرار داد و مشاهده شد که دوقلوهای همسان (تک تخمکی) احتمال چاقیشان نسبت به دوقلوهای دوتخمکی حتی زمانی که از هم جدا زندگی می‌کنند دو برابر است. همچنین نتایج مشابهی در والدین فیزیولوژی و فرزندان نشان نسبت به والدین انتخابی و فرزندان بدست آمده است، والدین فیزیولوژی و فرزندان نشان شباهتهای وزنی بیشتری نسبت به هم دارند تا والدین انتخابی و فرزندان نشان. (16)

ارتباط چاقی و بیماری‌ها:

در چاقی سطوح بالایی از کلسترول سرمی، تری آسید گلیسرید و لیپوپروتئین VLDL و سطوح پایینی از HDL وجود دارد که با بیماریهای قلبی و آرترواسکلروز در ارتباط است. (17) چاقی با بیماریهای مختلفی مثل دیابت نوع ۲ و سرطانهای گوناگون و بیماریهای قلبی عروقی مانند آرترواسکلروز و بیماری آسم مرتبط است. (14)

چاقی و التهاب / ایمنی:

التهاب مزمن در بافت چربی عاملی برای ایجاد بعضی بیماریهای مرتبط با چاقی مانند دیابت نوع ۲ و آرترواسکلروز است. التهاب امری بدیهی در بافت چربی است که سایتوکاینهای پیش التهابی را تولید می‌کند. راه اندازی التهاب احتمالاً بعلت هیپوکسی و فیبروز بواسطه هیپوکسی و مرگ سلولهای چربی و adipocyte stress و تولید سایتوکاینهای التهابی توسط سلولهای چربی باشد. (14)

ارتشاح سلولهای ایمنی به بافت چربی:

سلولهایی مانند ماکروفاژها و نوتروفیلها و سلولهای T و B و ماست سلها در بافت چربی شناسایی شده‌اند. این اعتقاد وجود دارد که بیشتر سایتوکاینهای تولیدی توسط بافت چربی توسط ماکروفاژها همراه با سلولهای چربی تولید می‌گردد. نوتروفیلها دو روز بعد از تغذیه با غذاهای پرچرب به داخل بافت چربی مهاجرت می‌کنند ولی این ارتشاح بنظر زودگذر است. سلولهای B سه هفته بعد از مصرف غذای پرچرب در بافت چربی افزایش می‌یابند و پیرو آنها سلولهای T ارتشاح می‌یابند. سلولهای CD8+ T بعد از دو هفته از مصرف غذای پرچرب در اپیدرم بافت چربی تجمع می‌یابند و این سلولهای T سایتوتوکسیک به نظر برای کموتاکسی ماکروفاژها بوسیله کموکاینها و حفظ التهاب ضروری باشند. همچنین سلولهای CD8+T تمایز منوسیتها به ماکروفاژها را در بافت چربی القاء می‌کنند. نقص سلولهای CD8+T حساسیت به انسولین و تولرانس گلوکز را بدون تاثیر بر چاقی بهبود می‌دهد. در مقایسه با سلولهای CD8+T، سلولهای CD4+T و سلولهای T تنظیمی در چاقی دریافت چربی کاهش

می‌یابند. (14) اخیراً کشف شده که تجمع سلولهای ماست سل در بافت چربی موش و انسانهای چاق اثر پیش چاق کنندگی بواسطه افزایش رگ‌زایی دارد. (14)

بعد از آغاز ارتشاح سلولهای T، ماکروفاژها در بافت چربی تجمع می‌یابند و اندازه سلول چربی تا حدی با غلظت ماکروفاژها ارتباط دارد. ماکروفاژها اغلب به ساختارهای شبه تاج در حاشیه سلولهای چربی مهاجرت می‌کنند. احتمالاً ماکروفاژها نیز در مقاومت انسولینی دخالت دارند. (14)

سیستم ایمنی در چاقی:

نقص ایمنی در پارامترهای ایمنولوژیکی گوناگون در چاقی مشاهده می‌گردد و این تغییر صلاحیت ایمنی احتمالاً بعلت کمبود تغذیه‌ای است. (18) متابولیسم تغذیه‌ای در چاقی تغییر می‌کند، خصوصاً تغییرات متابولیسمی در متابولیسم قند و لیپید، و این تغییرات متابولیسمی روی عملکرد لنفوسیتها و فاگوسیتها و صلاحیت ایمنی تاثیر گذار است (19). شیوع عفونت در هم حیوانات و هم انسانهای چاق به اثبات رسیده است. جنبه‌های مختلف ایمنی در مطالعات اپیدمیولوژی و بالینی و تجربی در چاقی مورد بررسی قرار گرفته که در زیر به آنها می‌پردازیم. (18)

مطالعات حیوانی:

مطالعه روی موشهای با چاقی ژنتیکی و موشهای با چاقی غذایی نشان می‌دهد که موشهای با چاقی ژنتیکی دارای تغییراتی در پاسخ ایمنی سلولی مانند افزایش فعالیت سلولهای NK و کاهش مقاومت به عفونتهای ویروسی و باکتریایی هستند. (18) کاهش وزن طحال و تیموس و کاهش سلولهای منونوکلر در این ارگانها در این موشها مشاهده می‌گردد.

پاسخ سایتوتوکسیک سلولی طحال بعد از تحریک لنفوسیتی در حالت *in vivo* کاهش می‌یابد در حالیکه در حالت *in vitro* تفاوتی وجود ندارد که پیشنهاد می‌شود که تغییرات اندوکرینی و متابولیسمی و تغذیه‌ای مرتبط با چاقی مسئول این تغییرات ایمنی است. (18) مطالعات نشان می‌دهد که نقص ایمنی سلولی بعلت کاهش تعداد و عملکرد سلولهای T است (جدول ۵).

Table 5
T cell counts of peripheral blood, spleen and thymus

	Age (weeks)	Circulating T cells ($10^3/\text{mm}^3$)	Spleen T cells (10^7)	Thymocytes (10^7)
Nonobese (9 ^a)	5	4.62 ± 0.83	4.00 ± 0.37	95.0 ± 36.2
Obese (9)	5	4.25 ± 0.54	3.98 ± 0.37	74.8 ± 15.1
Nonobese (10)	8	5.20 ± 0.59	—	—
Obese (12)	8	4.22 ± 0.59**	—	—
Nonobese (10)	11	4.38 ± 0.42	5.21 ± 0.35	99.5 ± 14.7
Obese (10)	11	3.28 ± 0.74 [†]	2.71 ± 0.41 [†]	74.0 ± 10.1**
Nonobese (6)	20	2.66 ± 0.31	3.44 ± 0.40	27.2 ± 11.6
Obese (8)	20	2.27 ± 0.46**	1.29 ± 0.10 [†]	23.0 ± 11.2*
Nonobese (6)	32	3.02 ± 0.26	—	—
Obese (5)	32	2.55 ± 0.40*	—	—
Nonobese (8)	38	2.79 ± 0.17	2.65 ± 0.30	10.9 ± 6.8
Obese (7)	38	2.00 ± 0.29 [†]	1.25 ± 0.20 [†]	4.5 ± 2.3*

All values are means ± SD. * P < 0.05, ** P < 0.01, [†] P < 0.001 vs nonobese rats.

^a Number of rats examined.

پاسخ به میتوزهای سلول T در طحال و تیموس در رتهای چاق بطور قابل توجهی پایین است. سایتوکاین TNF که بوسیله ماکروفاژها و منوسیتها در پاسخ به عفونت تولید می‌شود هم در موش و هم انسان چاق افزایش می‌یابد و مقادیر آن با کاهش وزن افت می‌کند و به نظر می‌رسد که بیان آن تحت تاثیر درجه چاقی باشد. (18)

مطالعات انسانی:

در چاقی در انسان عمل فاگوسیتوز و ایمنی سلولی دچار نقص می‌گردند. در مطالعه کاندرا و کاتی روی بچه‌ها و بالغین چاق مشخص شد که ایمنی سلولی هم در *in vivo* و هم در *in vitro* دچار نقص است ولی هیچ تفاوتی در اجزاء کمپلمان و میزان ایمونوگلوبولینهای سرمی مشاهده نکردند. (18)

Serum concentrations of immunoglobulins and complement components, PHA-induced lymphocyte proliferatin and bacterial killing capacity of PMN. Data are shown as mean \pm SEM. Significance of differences was assessed by Student's t-test.

Group	N	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	C3 (g/l)	C4 (g/l)	Lymph. S. index	Bactericidal capacity of PMN
Obese	28	10.86 \pm 2	1.96 \pm 0.23	1.02 \pm 0.14	1.56 \pm 0.12	0.27 \pm 0.04	30 \pm 9	19 \pm 5
Contr.	28	11.91 \pm 1	1.71 \pm 0.21	1.15 \pm 0.12	1.45 \pm 0.13	0.33 \pm 0.04	107 \pm 15	2 \pm 1
P		NS	NS	NS	NS	NS	<0.01	<0.01

میزان روی و آهن در افراد چاق پایین است که احتمالاً با نقص ایمنی در ارتباط است. همچنین ظرفیت باکتری کشی PMN در افراد چاق کاهش می‌یابد. در زنان چاق رابطه معکوسی بین چربی بدنی و فعالیت سلولهای NK مشاهده شده است. پاسخ لنفوسیت‌های B و T به میتوز در افراد چاق کاهش می‌یابد. (18)

این کاهش عملکرد سلولهای T و فعالیت سلولهای NK می‌تواند توضیح دهنده حساسیت بالای افراد چاق به عفونت و ریسک سرطان باشد. عموماً افراد چاق تمایل به عفونتهایی مانند عفونتهای دستگاه تنفسی بیشتر دارند که احتمالاً بعلت نقص در عمل فاگوسیتوز و ایمنی سلولی در آنها باشد. (18)

نقص سایتوکاینی و چاقی:

شواهد نشان می‌دهد که سیستم ایمنی نیز روی چاقی تاثیرگذار است. خصوصاً نقص چند ژن که فاکتورهای ایمنی ذاتی مانند IL-2، GM-CSF و IL-R1 و IL-18 منجر به چاقی ناگهانی در دوران بلوغ در موشها می‌گردد. همچنین نقص مختلط IL-6 و IL-1 باعث چاقی ناگهانی اولیه در موش می‌گردد. برعکس موشهای با فعالیت IL-1 افزایش یافته بعلت ناک اوت بودن ژن IL-1Ra به چاقی القایی بوسطه تغذیه مقاوم هستند. (14)

لپتین:

لپتین هورمونی پپتیدی و غیرگلیکوزیله و 16 kDa که محصول ژن چاقی (obese gene) ob در موش و همولوگ آن در انسان ژن LEP است و ژن آن روی کروموزوم ۶ و 7q31.3 قرار دارد و متعلق به سوپرخانواده سایتوکاینهای نوع یک (۱) با چهار آلفا هلیکس است و 4.5kb mRNA دارای قالب خوانش باز با ۱۶۷ اسید آمینه است و قبل از آزاد شدن بداخل خون یک قسمت ۲۱ اسید آمینی از آن جدا می‌گردد. لپتین انسانی ۸۴٪ مشابه نوع موشی و ۸۳٪ مشابه نوع رتی است و عمدتاً توسط سلولهای چربی ترشح می‌گردد همچنین توسط اپی‌تلیوم گوارشی و تروفوبلاستهای جفتی و ماهیچه اسکلتی و غدد پستانی نیز ترشح می‌گردد و به نظر می‌رسد که در تنظیم توازن انرژی دخیل بوده و روی جذب غذایی و عملکرد سیستم نورواندوکرین از طریق عمل بر اهداف نورونی در هیپوتالاموس تاثیرگذار بوده و بنابراین نقش مهمی در تنظیم وزن بدن ایفاء نماید. (20)

ژن رسپتور لپتین (OB-R) با لوکوس دیابت (db) روی کروموزوم ۴ موشی قرار دارد. نسخه‌های متعدد رسپتور لپتین، ناشی از اسپلیسینگ متناب در OB-R mRNA است که حداقل شش ایزوفرم متفاوت از آن را کد می‌کند با این وجود تمام این ایزوفرمها دارای یک دومین خارج سلولی یکسان برای اتصال به لپتین و دومینهای سیتوپلاسمی با طول متفاوت هستند. ۵ ایزوفرم رسپتوری شناخته شده آن OB-R_a, OB-R_b, OB-R_c, OB-R_d, OB-R_e هستند که دارای دومینهای داخل غشایی‌اند. OB-R_e که هم فاقد دومین داخل غشایی و هم دومین سیتوپلاسمی است بعنوان رسپتور محلول در جریان خون است. رسپتور لپتین موش و انسان در دومینهای خارج سلولی (۷۸٪) و داخل سلولی (۷۱٪) دارای توالی اسیدآمینه‌ای مشابهی هستند. OB-

Rb تنها رسپتور لپتین است که دارای موتیفهایی در دومین داخل سلولی جهت انتقال سیگنال است و متعلق به خانواده کلاس یک رسپتورهای سایتوکاینی است. اتصال لپتین به آن باعث فعال شدن انتقال سیگنال بواسطه جانوس کیناز (JAK) و STAT می‌شود و همچنین سیگنالینگ وابسته به JAK بواسطه MAPK (کیناز پروتئین فعال شده با میتوزن) را تقویت می‌کند. نقشهای بیولوژی و مکانیسمهای عملکردی آن بطور وسیع مطالعه نشده و همچنان نامشخص هستند. (20)

لپتین در تنظیم محور اندوکراین و هیپوفیز و هیپوتالاموس یعنی گندها، تیروئید، پانکراس و هورمون رشد نقش دارد. بیان لپتین توسط تعدادی از فاکتورهای هورمونی تنظیم می‌گردد. در انسان بیان لپتین بطور مستقیم با میزان انسولین در ارتباط است و بعد از تزریق انسولین میزان آن افزایش می‌یابد و میزان آن با افت انسولین در طول ناشتا کاهش می‌یابد. گلوکورتیکوئیدها سنتز لپتین در سلولهای چربی کشت را تحریک می‌کنند. در انسان بیان لپتین در پاسخ به افزایش مزمن کورتیزول افزایش می‌یابد. بیان آن توسط تستوسترون مهار می‌شود ولی استروئیدهای جنسی تخمدان تاثیری بر آن ندارند. تجویز هورمون تیروئید باعث کاهش میزان لپتین در موش‌سانان می‌گردد ولی در انسان شواهد تاکید کننده‌ای در تاثیر هورمونهای تیروئیدی وجود ندارد. سنتز لپتین همچنین توسط عفونت و اندوتوکسین و سایتوکاینها (TNF- α و IL-1) تحریک می‌گردد. در معرض سرما بودن و کاتاکول آمینها بیان لپتین را احتمالاً از طریق فعال کردن رسپتورهای بتا آدرنرژیک تحریک می‌کنند. همچنین کشیدن سیگار با کاهش میزان لپتین در ارتباط است. مطالعات حیوانی اثبات کرده که موشهای با نقص ژنی ob سه برابر موشهای نرمال افزایش وزن خواهند داشت. کلون کردن هر دو ژن ob و db تاییدی بر فرضیه وجود گیرنده لپتین در هیپوتالاموس است و اینکه محتوی چربی بدنی تحت کنترل هموستاتیک است. بدن وضعیت تغذیه‌ای را بوسیله سیگنالهای آوران شامل لپتین که تغییرات تغذیه‌ای را با تنظیم سیستم نوروهورمون (سیستم عصبی و اندوکراین) تنظیم می‌کند کنترل می‌نماید. بواسطه این اثرات، لپتین متحوی ذخایر چربی بدن را حفظ می‌نماید. ارتباط آشکاری بین سیستمهای عصبی و اندوکراین و ایمنی وجود دارد. هورمونهای فراوانی مانند کورتیکواستروئید و هورمون رشد و پروژسترون سیستم ایمنی را تنظیم می‌کنند. گلوکورتیکوئیدها اثرات سرکوب کنندگی روی سیستم ایمنی دارند در حالیکه هورمون رشد و پرولاکتین باعث تقویت پاسخهای ایمنی می‌گردند. میزان هورمون رشد با مقدار چاقی رابطه معکوس دارد و همچنین آزاد سازی هورمون رشد در افراد چاق مختل می‌گردد. (20)

لپتین همچنین در هماتوپوئز و آنژیوژنز و عملکرد سیستم ایمنی و تشکیل استخوان و ترمیم زخم نقش دارد. بررسی توزیع رسپتور لپتینی در بافت هماتوپوتیک و استم سل در طی تکامل جنینی قویا نقش لپتین در هماتوپوئز را نشان می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که لپتین همراه با سایتوکاینهای دیگر در تکامل رده‌های خاص سلولی خصوصاً سلولهای T و ماکروفاژها در اوایل هماتوپوئز تاثیر دارد. همچنین اثرات مستقیم لپتین بر ماکروفاژها نیز گزارش شده و رابطه قوی بین مقادیر لپتین پلاسمایی و شمارش WBC در انسانهای چاق مشاهده شده است. فقدان لپتین عملکردی و رسپتورهای آن باعث نقص ایمنی خصوصاً در ایمنی سلولی و مقاومت به عفونتهای ویروسی و باکتریایی و عملکرد ماکروفاژها در مدل‌های موشی چاق می‌گردد. لپتین بطور مستقیم باعث تکثیر و افزایش تولید سایتوکاین در سلولهای CD4+T می‌شود. (20)

کاهش چربی بدن منجر به کاهش لپتین می‌گردد که حالت تعادل مثبت انرژی را القاء می‌کند. برعکس افزایش سلولهای چربی منجر به افزایش لپتین و حالت توازن منفی انرژی در بدن می‌گردد. بنابراین در غیاب یا کمبود لپتین، جذب غذایی محدود نمی‌شود و چاقی ایجاد می‌گردد. (20)

چاقی انسانی با غلظتهای سرمی لپتین مرتبط است و از طرفی سطوح لپتین حالت ناشتا با BMI و درصد چربی بدن در ارتباط بوده و سطح لپتین سرمی با پیشرفت چاقی افزایش می‌یابد. ناشتا بودن طولانی مدت لپتین پلاسمایی را کاهش میدهد در حالیکه زیادی تغذیه سطح پلاسمایی آن را افزایش می‌دهد همچنین سطح لپتین با جنس در ارتباط است یعنی در زنان و مردان با چاقی یکسان، مقدار لپتین در زنان بیشتر است. (20)

تغییر غلظت لپتین منجر به پاسخهای فیزیولوژی کنترل وزن بدن می‌گردد بنابراین فهم فاکتورهای تنظیمی بیان ژن ob چاقی مانند الگوی خوردن و هورمونها مهم هستند. میزان لپتین دارای الگوی روزانه و جهشی است و در شب تا ۴۰٪ افزایش می‌یابد که به نظر با اندازه سلول چربی و محتویات لیپیدی آنها مرتبط است. چاقی انسان زمانی بعنوان بیماری در نظر گرفته می‌شود که بواسطه مقاومت نسبت به لپتین ایجاد گردد. اگرچه میزان لپتین پلاسمای افراد چاق ۵ برابر افراد غیرچاق است ولی میزان افزایش آن در مایع مغزی نخاعی تنها بصورت جزئی در افراد چاق افزایش می‌یابد. اگر چه ژن چاقی ob در اکثر

افراد چاق نرمال است با این وجود مواردی از موتاسیون فریم شیفت و پلی مرفیسم در ناحیه 5' ترجمه نشده در تعدادی از انسانهای با بیماری چاقی دارای غلظتهای لپتین سرمی پایین گزارش گردیده است. (20)

لپتین و لنفوسیت‌های T :

مطالعات حیوانی و اولیه انسانی نشان می‌دهد که لپتین فعال شدن سلولهای $CD4+ T_H1$ را تنظیم می‌کند که این نقش بصورت تاثیر بر تکثیر و فعالیت این سلولها در مراحل مختلف تکامل آنهاست. نقص مادرزادی لپتین در موش و انسان باعث افزایش بیماریهای عفونی و مرگ و میر میگردد که با تجویز لپتین بهبود می‌یابد. تجویز لپتین باعث برگشت ساپرشن تولید سایتوکاین $IFN-\alpha$ سلولهای $CD4+T_H1$ و افزایش نسبت کاهش یافته $CD4+/CD8+$ تا سطح نرمال می‌شود. این هورمون هم باعث تقویت تکثیر سلولهای T ($CD45A+$) و هم افزایش سایتوکاینهای پیش التهابی شامل $IL-2$ و $INF-\alpha$ می‌گردد. با این که $OB-Rb$ messenger RNA در هر دو سلولهای $naive T$ و $naive T$ (مبتدی) اثر گذار است. تریتمنت با لپتین تولید سلولهای $naive T$ بواسطه سایتوکاین تنظیمی $IL-4$ را سرکوب ولی تولید $IL-2$ را از هر دو سلولهای $naive T$ و مبتدی تحریک می‌کند. (21)

تریتمنت سلولهای دندریتیک نابالغ نه تنها باعث تنظیم افزایشی تکثیر سلولهای T القاء شده با دندریتیک سلها می‌گردد بلکه باعث سوق دادن سلولهای T القاء شده با دندریتیک سلها بطرف فنوتایپ سلولهای T_H1 می‌شود. لپتین همچنین درصد سلولهای تولید کننده $IL-2$ را در حضور $2mg/ml$ PHA افزایش می‌دهد در حالیکه تولید $IL-4$ در حد غیرقابل تشخیص باقی می‌ماند. (21)

لپتین و سلولهای NK:

موشهای با نقص لپتین و گیرنده آن کاهش قابل توجهی در تعداد و ظرفیت سایتوتوکسیک سلولهای NK نشان می‌دهند. تریتمنت سلولهای NK $CD56+$ با لپتین بیان $CD69$ در آنها را افزایش و خاصیت سایتوتوکسیک NK طحالی را تحریک می‌کند. (21)

لپتین و $TNF-\alpha$:

شواهد نشان می‌دهد که $TNF-\alpha$ تولید لپتین را در موش و انسان تحریک می‌کند که ممکن است مسئول اثرات بی اشتهايي مربوط به پاسخهای سایتوکاینهای پیش التهابی باشد. تجویز $TNF-\alpha$ به موش باعث افزایش ۱۴ برابری غلظت لپتین پلاسمایی در ۳ ساعت می‌گردد. (21)

منابع

1. Kumari BS, Chandra RK. Overnutrition and immune responses. *Nutr Res* 1993;13:S3-S181.
2. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, Servogel RM. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35y. *Am J Clin Nutr* 1994;59:810-9.
3. National Research Council. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Washington DC: National Academy Press, 1989.
4. Stallone DD. The influence of obesity and its treatment on the immune system. *Nutr Rev* 1994;52:37-50.
5. Hill MJ. Overweight and cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:515.
6. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune response. *JAMA* 1984;252:1443-6.
7. Denduluri S, Chandra RK. Effect of zinc administration on immune responses in mice. *J Trace Elem Exp*.
8. Prasad AS, Fitzgerald JT, Hess JW, Kaplan J, Pelan F, Dardenne M. Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition* 1993;9:208-14.
9. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225 -7.
10. Villa S, Lorico A, Morazzoni G, De Gaetano D, Semeraro N. Vitamin E, and vitamin C inhibit arachidonic- induced aggregation of human peripheral blood leukocyte in vitro. *Agents Actions* 1986;19 127-31.

11. Ruhl R. Effects of dietary retinoids and carotenoids on immune development; Proceedings of the Nutrition Society (2007), 66, 458-469.
12. Kelley DS, Dougherty RM, Branch LB, Taylor PC, Iacono JM. Concentration of dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and the human immune status. Clin Immunol Immunopathol 1992;62:240-2
13. Mellova A.M Effects of protein-energy malnutrition on the immune system ; Makara, Sains, 2003; 7(2):.
14. Louise Strandberg .Interactions between Nutrition/ Obesity and the Immune System; Printed by Intellecta Infolog Gothenburg, Sweden, 2009.
15. Whitney EN, Rolfes SR. Understanding nutrition. 7th ed. MN, USA: West Publishing Comp, 1996
16. Stunkard AJ. The body-mass index of twins who have been reared apart. New Engl J Med 1990;322: 1483-7
17. Seidell JC, Verschuren WM, van Leer EM, Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48,287 men, and women. Arch Int Med 1996;156:958-63
18. Sonia Samartin, Ranjit K. Chandra, Obesity, overnutrition and the immune system; Nutrition Research 21 (2001) 243-262.
19. Chandra RK, Kuttly KM. Immunocompetence in obesity. Acta Paediatr Scand 1980;69:25-30
20. Daniel W. Lee, Matthew C. Leinung, Marina Rozhavskaia-Arena, Patricia Grasso; Leptin and the treatment of obesity: its current status: European Journal of Pharmacology 440 (2002) 129- 139
21. Julie A. Meyers, Anne McTiernan, Cornelia M. Ulrich, Leptin and immune function: integrating the evidence: Nutrition Research 25 (2005) 791-803.