

چاقی و التهاب: نقش آدیپوکین‌ها

مجید خزاعی^۱، رضا روزبهانی^۲

مقاله مروری

چکیده

با توجه به شیوع چاقی و افزایش عوارض ناشی از آن، شناخت عملکرد بافت چربی و عوامل مترشح‌ه‌ی آن و اثرات آن‌ها بر بافت‌های مختلف بدن، بسیار ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند در چاقی یک التهاب مزمن خفیف (Chronic low-grade inflammation) وجود دارد که می‌تواند در پاتوژنز عوارض ناشی از چاقی نقش داشته باشد. بافت چربی مقدار زیادی مواد ترشح می‌کند که به عنوان آدیپوکین شناخته می‌شوند. این مواد، می‌تواند اثرات مختلف پیش التهابی یا ضد التهابی داشته باشند. پیشنهاد شده است عدم تعادل در ترشح آدیپوکین‌ها در افراد چاق، می‌تواند در ایجاد عوارض چاقی نقش داشته باشد. در این مقاله‌ی مروری، ارتباط چاقی و التهاب و نقش آدیپوکین‌ها در این فرایند پرداخته می‌شود.

واژگان کلیدی: چاقی، التهاب، آدیپوکین

ارجاع: خزاعی مجید، روزبهانی رضا. چاقی و التهاب: نقش آدیپوکین‌ها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۲): ۱۵۶-۱۴۸

مختلفی بر سیستم‌های بدن دارند. این مواد، آدیپوکین (Adipokines) نامیده می‌شوند (۳-۴). این مواد، نقش‌های متابولیک مختلفی به صورت اتوکراین، پاراکراین یا سیستمیک دارند و بر متابولیسم بسیاری از مواد و همچنین بر سیستم ایمنی، اثرات متعددی دارند. از این رو، امروزه بافت چربی به عنوان یک بافت اندوکراین در نظر گرفته می‌شود (۵). چاقی، عامل افزایش ذخیره‌ی چربی و تغییر در عملکرد سلول‌های چربی است؛ از این رو، بروز اختلالاتی در ترشح آدیپوکین‌ها نیز قابل پیش‌بینی است. آگاهی نسبت به این موضوع، می‌تواند به فهم بهتر نقش تنظیمی آدیپوکین‌های مترشح‌ه در بافت چربی به خصوص در افراد چاق کمک نماید و از این طریق، مکانیسم پایه‌ای علت یا علل ایجاد التهاب مزمن خفیف در چاقی روشن گردد. مطالعات مختلف بالینی و تجربی نشان داده‌اند که سطح عوامل التهابی مثل پروتئین واکنشی حاد (CRP یا C-reactive protein)، اینترلوکین-۶ و Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) در افراد مبتلا به چاقی، بالاتر از افراد طبیعی است و کاهش وزن در این افراد با کاهش سطح این عوامل همراه است (۶-۷). بافت چربی، می‌تواند به صورت زیر جلدی یا احشایی باشد، اما در خصوص ترشح آدیپوکین‌ها با هم تفاوتی ندارند (۸). بافت چربی قهوه‌ای که بیشتر CRP در کودکان وجود دارد، با بافت چربی سفید از نظر ساختمان و

مقدمه

چاقی، یکی از معضلات مهم بهداشتی و درمانی در جوامع امروزی است. چاقی با تعداد بسیار زیادی از بیماری‌ها مثل بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، پرفشاری خون، کبد چرب غیر الکلی و انواع سرطان همراه است (۱) و ناتوانی و مرگ و میر حاصل از این عوارض، تبعات اقتصادی بسیاری را به دنبال دارد. بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۱ حدود ۵۰۰ میلیون نفر در دنیا دچار چاقی (Body mass index یا BMI < ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع) هستند و در سال ۲۰۳۰، این تعداد به حداقل دو برابر خواهد رسید.

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که در چاقی، یک التهاب مزمن خفیف (Chronic low-grade inflammation) وجود دارد که از آن به عنوان «التهاب متابولیک» (Metabolic inflammation) نام برده می‌شود. این التهاب مزمن خفیف، اگر چه از نظر بالینی و بر خلاف التهاب حاد (شوک سپتیک) علائمی ندارد، اما می‌تواند در پاتوفیزیولوژی عوارض چاقی همچون اختلالات متابولیک یا مقاومت به انسولین نقش داشته باشد (۲).

اگر چه در ابتدا تصور بر این بود که سلول‌های بافت چربی تنها نقش ذخیره‌ی چربی دارند، اما به مرور، مشخص گردید که این سلول‌ها مواد بسیار زیادی ترشح می‌کنند که هر کدام از آن‌ها اثرات

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات التهاب نوروزنیک و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

عملکرد متفاوت است و در این مقاله مورد بحث نخواهد بود.

بافت چربی و ترشح مواد مختلف

بافت چربی، بر خلاف تصورات ابتدایی، تنها یک بافت ذخیره کننده‌ی چربی نیست؛ بلکه نقش بسیار زیادی در تنظیم متابولیسم بدن دارد. حداقل بخشی از این اثر، مربوط به ترشح پروتئین‌هایی است که آدیپوکین نامیده می‌شوند، اما در کنار آن‌ها، سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و عوامل رشد مختلفی نیز توسط بافت چربی ترشح می‌شود (۵، ۹).

بافت چربی، مجموعه‌ای از سلول‌های آدیپوسیت، فیروبللاست، اندوتلیال و سلول‌های مختلف ایمنی است. زمانی که سلول‌های بافت چربی افزایش اندازه (هیپرتروفی) یا تعداد (هیپرپلازی) پیدا کنند، ترشح تعدادی از این مواد تغییر یافته و فرایند پیش التهابی ایجاد می‌شود (۱۱-۱۰). از جمله این مواد، می‌توان به آدیپوکین‌هایی مثل لپتین، آدیپونکتین، ویسفاتین، رزیستین و عوامل التهابی مثل $TNF-\alpha$ ، $IL-1$ (Interleukin-1)، $IL-6$ و $IL-10$ اشاره کرد که در قسمت‌های بعد، در خصوص اثرات آن‌ها بحث خواهد شد. تعدادی از این آدیپوکین‌ها که از بافت چربی افراد لاغر ترشح می‌شوند، مثل آدیپونکتین، Transforming growth factor-beta ($TGF-\beta$)، $IL-10$ ، $IL-4$ ، $IL-13$ و اپلین، ضد التهابی هستند. تعدادی از آدیپوکین‌ها نیز که در افراد چاق افزایش می‌یابند، مثل $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، لپتین، ویسفاتین و رزیستین پیش التهابی هستند (۱۴-۱۲).

سلول‌های ایمنی در بافت چربی

سلول‌های ایمنی موجود در بافت چربی در دو دسته‌ی سلول‌های ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها و سلول‌های ایمنی اکتسابی شامل انواع مختلف سلول‌های T و B هستند (۱۴). در بافت چربی افراد غیر چاق، سلول‌های ایمنی غیر التهابی مثل ماکروفاژهای نوع $M2$ ، سلول‌های تنظیمی T و ائوزینوفیل‌ها نیز وجود دارند. در افراد چاق، تعادل تنظیمی به سمت تشکیل عوامل پیش التهابی می‌رود و سبب ایجاد عوارضی از جمله مقاومت به انسولین می‌شود؛ به طوری که یکی از تئوری‌هایی که در خصوص شیوع بیشتر دیابت، مقاومت به انسولین و عوارض قلبی-عروقی در بیماران چاق مطرح است، ایجاد التهاب مزمن خفیف است که با افزایش انفلتراسیون سلول‌های ایمنی در بافت چربی و به دنبال آن تولید و ترشح زیاد عوامل پیش التهابی به گردش خون است (۱۵، ۱۳-۱۲).

نشان داده شده است که تجمع ماکروفاژها در بافت چربی، متناسب با درجه‌ی چاقی است (۱۶) و کاهش وزن، می‌تواند سبب کاهش تعداد ماکروفاژها در بافت چربی و به دنبال آن کاهش پروفایل

التهابی در افراد چاق گردد (۱۷). ماکروفاژها در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیرجلدی فراوان‌ترند (۱۸). این موضوع، می‌تواند دلیلی بر این نکته باشد که چربی احشایی، نقش مهم‌تری در ایجاد مقاومت به انسولین دارد. ماکروفاژها در بافت چربی افراد لاغر، به طور عمده از نوع $M2$ هستند، در حالی که در افراد چاق از نوع $M1$ هستند (۱۹). ماکروفاژهای نوع $M2$ تولید سیتوکین‌های ضد التهابی را افزایش و سنتز سیتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهند، در حالی که ماکروفاژهای نوع $M1$ موجب افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی (مثل $IL-6$ و $TNF-\alpha$) می‌شوند. از این رو، به نظر می‌رسد ماکروفاژهای نوع $M2$ بر خلاف ماکروفاژهای نوع $M1$ نقش مهمی در پیش‌گیری از ایجاد مقاومت به انسولین دارند.

التهاب مزمن خفیف در چاقی

مطالعات مختلفی افزایش عوامل التهابی را در خون افراد چاق نشان داده‌اند، اما نکته‌ی مهم این است که این افراد، علائمی از التهاب را نشان نمی‌دهند و از آن به عنوان التهاب سبب کلینیکال (Subclinical inflammation) نیز نام برده می‌شود (۲۰). اگر چه این التهاب در مقایسه با بیماری‌هایی که در شوک سپتیک قرار دارند، بسیار کمتر است، اما اثرات بسیار زیادی بر متابولیسم بدن و به خصوص در ایجاد مقاومت به انسولین دارد. ارتباط بین التهاب و مقاومت به انسولین، ابتدا در سال ۱۹۸۹ توسط Feingold و همکاران مطرح گردید (۲۱). آن‌ها نشان دادند که تجویز سیتوکین‌های التهابی مثل $TNF-\alpha$ می‌تواند سبب افزایش سطح گلوکز خون گردد. پس از آن، مطالعات نشان دادند که در افراد چاق، سطح $TNF-\alpha$ بالاتر از میزان طبیعی بوده است (۶) و مقاومت به انسولین، در حیواناتی که فاقد ژن $TNF-\alpha$ بودند و تحت رژیم غذایی پرچرب قرار داشتند، بهبود یافت (۲۲).

مسیرهای سیگنالی مختلفی در خصوص ارتباط چاقی با التهاب مشخص شده است که از جمله می‌توان به مسیر $IKKb/IkB/NF-kB$ اشاره کرد که افزایش فعالیت آن در چاقی مشاهده شده است و مهار آن سبب بهبود مقاومت به انسولین می‌گردد (۲۴-۲۳). از این رو، به نظر می‌رسد پاسخ‌های التهابی در سلول‌های چربی می‌تواند یکی از دلایل مقاومت به انسولین در چاقی باشد. همچنین، نشان داده شده است که در مراحل ابتدایی چاقی، بیان ژن‌های التهابی، به طور اختصاصی در بافت چربی ایجاد می‌شود (نه در عضله‌ی اسکلتی یا کبد) (۲۵) و این نشان می‌دهد که بافت چربی، اولین بافتی است که در پاسخ به رژیم غذایی پرچرب، فرایند التهاب را در چاقی آغاز می‌کند. در ادامه‌ی بحث، به نقش آدیپوکین‌های مهم در ایجاد التهاب مزمن خفیف در چاقی خواهیم پرداخت.

لپتین

لپتین، یک پروتئین ۱۶ کیلودالتونی است که در تنظیم رفتار غذایی از طریق سیستم عصبی مرکزی نقش دارد و سبب کاهش مصرف غذا می‌شود. آدیپوسیت‌ها، مهم‌ترین منبع تولید لپتین در گردش خون هستند (۲۶-۲۷). موش‌های Ob/Ob، موش‌هایی فاقد ژن لپتین و دارای علائم هیپرفاژی (پرخوری)، چاقی و مقاومت به انسولین هستند و تجویز لپتین به این حیوانات، این علائم را بهبود می‌بخشد (۲۸). تجویز لپتین می‌تواند در بهبود علائم اختلالات متابولیک در افراد دچار کمبود مادرزادی لپتین بسیار مؤثر باشد (۲۹). سطح لپتین پلاسما، با میزان بافت چربی بدن متناسب است و در افراد چاق، سطح لپتین پلاسما بالاتر از افراد طبیعی است؛ این امر، می‌تواند بیانگر مقاومت به لپتین در این افراد باشد (۳۰-۳۱، ۲۸). بیان ژن لپتین در بافت چربی زیرجلدی انسان، بیشتر از بافت چربی احشایی است (۱۲).

لپتین، اثرات مختلفی در بدن دارد و نقش آن در فرایندهایی مثل آنژیوژن نشان داده شده است (۳۲-۳۴). نقش لپتین در سیستم ایمنی، اولین بار در سال ۱۹۹۴ مطرح گردید؛ جایی که نشان داده شد موش‌های مبتلا به دیابت چاق (db/db) دارای آتروفی تیموس هستند (۳۵). تجویز لپتین به موش‌های ob/ob یا کودکان فاقد لپتین، سبب بازگشت عملکرد تیموس، افزایش تعداد سلول‌های T و کاهش آپوپتوز تیموس می‌گردد. لپتین، از نظر ساختمانی شبیه سیتوکین‌هایی مثل IL-2 است. از این رو، تصور می‌شود که اثرات پیش التهابی داشته باشد. از سوی دیگر، گیرنده‌ی لپتین از خانواده‌ی گیرنده‌ی کلاس I پاسخ التهابی سیتوکین است و مطالعات زیادی نشان داده‌اند که هیپرلپتینمی (در عدم حضور چاقی) با افزایش پاسخ التهابی همراه است (۳۶-۳۸).

از سوی دیگر، تجویز اندوتوکسین‌ها به صورت وریدی، سبب افزایش ناگهانی سطح لپتین می‌گردد (۳۹). لپتین می‌تواند از طریق اثر بر مسیرهای سیگنالی Janus kinase-2 (JAK2) یا sTAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) سبب تولید سیتوکین‌هایی از ماکروفاژها می‌شود و تولید IL-6 و TNF- α از منوسیت‌ها را افزایش می‌دهد (۴۰-۴۱، ۳۶).

لپتین، همچنین می‌تواند سلول‌های لنفوسیت B را برای ترشح TNF- α ، IL-6 و IL-10 از طریق مسیرهای سیگنالی مختلف مثل P38 mitogen-activated protein kinases، JAK2، sTAT3 و Extracellular signal-regulated kinases (ERK) تحریک نماید (۴۲). لپتین، سبب کاهش آپوپتوز لنفوسیت‌های T می‌شود و رشد و فعال شدن آن‌ها را تنظیم می‌کند. همچنین، سبب فعال شدن منوسیت‌ها، فاگوسیتوز و تولید سیتوکین‌ها از آن‌ها می‌گردد (۱۳). همچنین، بیان ژن CRP در هپاتوسیت‌ها، در

اثر لپتین افزایش می‌یابد (۳۶). تمام شواهد فوق نشان می‌دهد که لپتین می‌تواند به عنوان یک آدیپوکین پیش التهابی عمل کند.

آدیپونکتین

آدیپونکتین، به طور عمده توسط آدیپوسیت‌ها تولید می‌شود، اما سطح آن در افراد چاق کاهش می‌یابد (۴۳). نقش مهم و شناخته شده‌ی آدیپونکتین، اثر آن در ایجاد حساسیت به انسولین است؛ به طوری که ارتباط زیادی بین سطح آدیپونکتین و حساسیت به انسولین در حیوانات و انسان مشاهده شده است (۴۴)، اما آدیپونکتین اثرات ضد التهابی نیز دارد. سطح پلاسمایی آدیپونکتین، ارتباط معکوسی با سطح CRP در افراد چاق دارد و سطح پایین آدیپونکتین با غلظت بالای CRP در افراد سالم همراه است (۴۵، ۱۲).

آدیپونکتین، می‌تواند تولید TNF- α و اینترفرون گاما را سرکوب نماید (۴۶، ۲۶). همچنین، تولید IL-6 را کاهش و تولید سیتوکین‌های ضد التهابی مثل IL-10 را افزایش می‌دهد (۴۷). بر عکس، TNF- α و IL-6 بیان mRNA Messenger RNA (mRNA) آدیپونکتین را در آدیپوسیت‌های انسان کاهش می‌دهد (۴۸). مهار عامل هسته‌ای kB (Nuclear factor kappa B یا NFkB) توسط آدیپونکتین، می‌تواند بخشی از اثرات ضد التهابی آدیپونکتین را توجیه نماید (۴۹، ۲۶).

آدیپونکتین، بر عملکرد ماکروفاژها نیز اثر دارد؛ به طوری که سبب مهار تبدیل ماکروفاژها به سلول‌های کف آلود (Foam cells)، کاهش تولید IL-10 از ماکروفاژها و مهار تولید TNF- α در پاسخ به تزریق لیپوپولی ساکارید می‌گردد (۵۰). همچنین، فقدان آدیپونکتین در موش‌ها، سبب افزایش بیان ماکروفاژهای پیش التهابی M1 و کاهش بیان ماکروفاژهای ضد التهابی نوع M2 می‌گردد (۵۱). اثرات ضد التهابی آدیپونکتین بر فرایند آترواسکلروز نیز نشان داده شده است؛ به طوری که مشخص شده است، آدیپونکتین می‌تواند سبب کاهش سطح VCAM (Intercellular adhesion molecule) و ICAM (Vascular cell adhesion molecule) گردد (۵۲). تجویز حاد آدیپونکتین در موش‌های چاق Ob/Ob با مهار تولید TNF- α سبب بهبود بیماری کبد چرب در این حیوانات می‌شود (۵۳). به نظر می‌رسد این اثرات ضد التهابی آدیپونکتین، می‌تواند نقش مهمی در بهبود اختلالات متابولیک یا اثرات محافظتی آن بر سیستم قلبی-عروقی داشته باشد.

رزیستین

رزیستین، پروتئینی است که در حیوانات سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود (۵۴). موش‌های فاقد ژن رزیستین، قند ناشتای پایین‌تر و افزایش تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین بیشتری

از این رو، به نظر نمی‌رسد در بالا بودن سطح آن در افراد چاق، نقشی داشته باشد. هر چند که پیشنهاد شده است سایر آدیپوکین‌ها مثل لپتین، ممکن است سبب افزایش ترشح TNF از ماکروفاژها گردند (۳۸). اما به هر حال، نقش TNF- α در چاقی نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

سطح پلاسمایی IL-6 نیز با میزان بافت چربی بدن، ارتباط مستقیمی دارد و کاهش وزن، سبب کاهش سطح آن می‌شود (۶۱). تخمین زده می‌شود که حدود یک سوم سطح IL-6 در گردش خون منشأ بافت چربی داشته باشد (۱۲). چربی احشایی، نقش بیشتری در تولید آن نسبت به چربی زیر جلدی دارد (۶۵) و به نظر می‌رسد افزایش سطح آن در افراد چاق با اختلالات متابولیک در ارتباط است، اما در بافت چربی، بیشتر تولید IL-6 توسط سلول‌های بالغ آدیپوسیت نیست؛ بلکه بیشتر توسط سایر سلول‌ها مثل پره‌آدیپوسیت، سلول‌های اندوتلیال و منوسیت‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شود (۶۵).

IL-6 مسؤوّل افزایش CRP در سرم افراد چاق است که به عنوان یک شاخص افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح است (۶۶). IL-6 به عنوان یک رابط بین چاقی، التهاب و بیماری‌های عروق کرونر مطرح شده است و از آن جایی که چربی‌های احشایی نقش بیشتری در تولید آن دارند، ارتباط چربی احشایی با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی قابل توجیه است (۶۷). IL-6 در ایجاد مقاومت به انسولین و عوارض آن نیز نقش دارد. از این رو، علاوه بر اثرات قلبی-عروقی ناشی از التهاب، افزایش مزمن آن سبب مقاومت به انسولین می‌شود (۳۸).

سایر آدیپوکین‌ها

از جمله آدیپوکین‌هایی که در سال‌های اخیر شناسایی شده‌اند و کمتر عملکرد آن‌ها شناخته شده است، می‌توان به پروتئین باند شونده به رتینول-۴ (Retinol binding protein-4 یا RBP-4)، لیپوکالین-۲، پروتئین شبیه آنژیوپوئین-۲، لیگانند ۲ کموکین (CCL2) یا C-C ligand 2، لیگانند ۵ کموکین (CXCL5 یا C-X-C ligand 5) و نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز اشاره داشت. RBP-4 اگر چه در انتقال رتینول در پلاسما نقش دارد، اما توسط سلول‌های بافت چربی و ماکروفاژها نیز ترشح می‌شود (۶۸). تجویز RBP-4 حساسیت به انسولین را در موش‌های طبیعی کاهش می‌دهد (۶۹). مطالعات انسانی نشان داده است که بالا بودن سطح RBP-4 با علائم سندرم متابولیک رابطه‌ی مستقیم دارد. در افراد مبتلا به چاقی و مقاومت به انسولین، RBP-4 به طور عمده توسط بافت چربی احشایی تولید می‌شود و به عنوان یک شاخص برای افزایش بافت چربی شکمی و التهاب ساب کلینیکال به شمار می‌رود (۷۱-۷۰، ۱۲).

دارند (۵۵). این نتایج، با کاهش تولید کبدی گلوکز همراه با فعال شدن مسیر AMP-activated protein kinase (AMPK) و کاهش ژن‌های درگیر در گلوکوئوتوزن همراه است (۱۲)، اما این نتایج در انسان خیلی مشخص نیست (۵۶). پروتئین رزیستین در موش‌ها فقط در بافت چربی تولید می‌شود (۵۴)، اما در انسان اغلب توسط منوسیت‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شود و در سلول‌های آدیپوسیت قابل اندازه‌گیری نیست (۵۷).

در واقع، رزیستین جزء خانواده‌ای از ملکول‌های شبه رزیستین است که به عنوان «Found in inflammatory zone» شناخته می‌شوند. به همین دلیل، برای رزیستین اثرات التهابی نیز قابل تصور است. مطالعات نشان داده است که رزیستین، بیان TNF- α و IL-6 را توسط سلول‌های تک هسته‌ای انسان افزایش می‌دهد (۵۸). همچنین، سبب افزایش بیان عوامل پیش التهابی مثل ICAM و VCAM در سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شود و سبب افزایش اتصال لکوسیت‌ها می‌گردد (۵۹). این اثرات، با اثرات آدیپونکتین مخالف است. اگر چه اعمال رزیستین در انسان به طور کامل مشخص نیست، اما می‌تواند به عنوان یک رابط بین سیستم ایمنی و بافت چربی در نظر گرفته شود. سطح رزیستین سرم در انسان یا حیوان چاق، می‌تواند کاهش یا افزایش یافته یا بدون تغییر باشد (۵۶، ۲۶). تحریک ماکروفاژها با اندوتوکسین یا سیتوکین‌های پیش التهابی در محیط *In vitro* و یا تجویز اندوتوکسین به انسان، سبب افزایش تولید و سطح رزیستین می‌گردد (۶۰). بنا بر این، به نظر می‌رسد رزیستین در انسان می‌تواند به عنوان یک مدیاتور مهم در ایجاد مقاومت به انسولین در شرایط سپسیس یا سایر شرایط التهابی باشد.

TNF- α و IL-6

این دو سیتوکین، جزء سیتوکین‌های پیش التهابی هستند که به نظر می‌رسد در ایجاد مقاومت به انسولینی که در چاقی وجود دارد، نقش داشته باشند. TNF- α اغلب توسط منوسیت‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شود، اما سطح آن در بافت چربی و پلاسمای افراد چاق بالاتر از میزان طبیعی است و کاهش وزن در افراد چاق، سبب کاهش سطح آن می‌شود (۶۲-۶۱).

TNF- α با ایجاد فسفریلاسیون در گیرنده‌ی انسولین و مهار مسیر سیگنالی، به طور مستقیم سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود. اگر چه مطالعات بالینی نشان داده است که چربی احشایی، ارتباط زیادی با مقاومت به انسولین دارد، اما نشان داده شده است که بیان ژن TNF- α در بافت چربی احشایی و زیر جلدی یکسان است (۶۳). تولید TNF- α توسط بافت چربی زیر جلدی از نظر مقدار، تفاوت چندانی در افراد لاغر و چاق ندارد (۶۴).

می‌دهد (۷۶-۷۵).

SFRP5 Secreted frizzled-related protein 5، یک آدیپوکین است که به تازگی شناخته شده است و بر خلاف موارد پیش گفته، اثرات ضد التهابی و مفید در سندرم متابولیک دارد. کمبود SFRP5 با افزایش ماکروفاژها و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی در بافت چربی همراه می‌شود. بر عکس، تجویز SFRP5 در موش‌های چاق، سبب بهبود شاخص‌های متابولیک مثل مقاومت به انسولین می‌گردد (۷۷، ۱۲).

نتیجه‌گیری

بافت چربی، دارای سلول‌های مختلف ایمنی است و از سوی دیگر، موادی ترشح می‌کند که آدیپوکین نامیده می‌شود. آدیپوکین‌ها، اثرات مختلف پیش التهابی یا ضد التهابی دارند. بر هم خوردن تعادل بین این مواد در چاقی، می‌تواند اثرات مختلف التهاب موضعی یا سیستمیک داشته باشد و می‌تواند در اختلالات متابولیک و عوارض چاقی نقش داشته باشد. شناخت بیشتر آدیپوکین‌ها و مکانیسم آن‌ها و استفاده از داروهایی که بتوانند بر التهاب در چاقی اثر داشته باشند، می‌تواند زمینه‌ی تحقیقاتی مناسبی برای مطالعات آینده باشد و به فهم بهتر پاتوژنز و درمان عوارض چاقی کمک نماید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از راهنمایی‌های همکاران گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی می‌نمایم.

لیپوکالین-۲ پروتئینی است که در انتقال برخی مواد مثل رتینوئید، اسید آراشیدونیک و برخی لکوترین‌ها نقش دارد، اما به میزان زیادی در بافت چربی بیان می‌شود (۷۲، ۱۲) و توسط عوامل التهابی مثل NFkB القا می‌گردد. سطح سرمی لیپوکالین-۲، رابطه‌ی مستقیمی با افزایش بافت چربی، مقاومت به انسولین و سطح CRP دارد (۷۳، ۱۲). اثرات این پروتئین هنوز به خوبی شناخته نشده است.

پروتئین شبه آنژیوپوئین-۲ در بافت چربی و پلاسمای حیوانات چاق بالاتر از حیوانات طبیعی است و متناسب با میزان چربی، مقاومت به انسولین و سطح CRP است. کمبود پروتئین شبه آنژیوپوئین-۲، سبب کاهش سیتوکین‌های پیش التهابی در بافت چربی و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. بر عکس، افزایش بیان پروتئین شبه آنژیوپوئین-۲، سبب تشدید التهاب در بافت چربی، التهاب عروقی و مقاومت به انسولین می‌شود (۷۴، ۱۲).

بیان ژن CCL-2 در بافت چربی حیوانات چاق، در مقایسه با حیوانات طبیعی بیشتر است. سطح بالای CCL-2 در گردش خون، می‌تواند التهاب در بافت چربی و حساسیت به انسولین ایجاد نماید. بر عکس، حذف این ژن در موش‌هایی که تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفته‌اند، التهاب را در بافت چربی آن‌ها کاهش می‌دهد (۱۲).

CXCL5 توسط ماکروفاژها ترشح می‌شود و می‌تواند به عنوان یک رابط در التهاب بافت چربی مطرح باشد. سطح سرمی CXCL5 در افراد چاق بالا می‌باشد و پس از چند هفته رژیم غذایی کم کالری، سطح آن کاهش می‌یابد. این عامل، سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود و بر عکس، فقدان ژن آن، حساسیت به انسولین را افزایش

References

- Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(12): 923-34.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1793-801.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-49.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 561-6.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-39.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91.
- Esposito K, Pontillo A, di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1799-804.
- Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(5): 884-9.
- Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(24): 2959-71.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10): 772-83.
- Tahergerabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4): 247-53.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85-97.
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation* 2013; 2013: 12.

14. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014; 37(5): 365-71.
15. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116(1): 33-5.
16. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-808.
17. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005; 54(8): 2277-86.
18. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2282-9.
19. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 175-84.
20. Medzhitov R. Review article origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 428-35.
21. Feingold KR, Soued M, Staprans I, Gavin LA, Donahue ME, Huang BJ, et al. Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1989; 83(4): 1116-21.
22. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389(6651): 610-4.
23. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(Suppl 3): S49-S52.
24. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293(5535): 1673-7.
25. Lee YS, Li P, Huh JY, Hwang IJ, Lu M, Kim JI, et al. Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 2011; 60(10): 2474-83.
26. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 911-9.
27. Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(15): 6957-60.
28. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704): 763-70.
29. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 570-8.
30. Tahergorabi Z, Rashidi B, Khazaei M. Ghrelin does not modulate angiogenesis in matrigel plug in normal and diet-induced obese mice. *J Res Med Sci* 2013; 18(11): 939-42.
31. Tahergorabi Z, Khazaei M, Rashidi B. Systemic administration of ghrelin did not restore angiogenesis in hindlimb ischemia in control and diet-induced obese mice. *Bratisl Lek Listy* 2015; 116(1): 35-40.
32. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 21.
33. Tahergorabi Z, Khazaei M. Changes of serum angiogenic biomarkers and their correlations with serum leptin concentration. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115(6): 330-3.
34. Tahergorabi Z, Khazaei M. Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 79.
35. Dardenne M, Savino W, Gastinel LN, Nabarra B, Bach JF. Thymic dysfunction in the mutant diabetic (db/db) mouse. *J Immunol* 1983; 130(3): 1195-9.
36. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12(1): 57-65.
37. van Dielen F, van't Veer C, Schols A, Soeters P, Buurman W, Greve J. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(12): 1759-8.
38. Bastard JP, Maauchi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1): 4-12.
39. Landman RE, Puder JJ, Xiao E, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1285-91.
40. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194(1): 6-11.
41. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Fukazawa Y, Kishioka S. Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384(3): 311-5.
42. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol* 2013; 191(2): 527-32.
43. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1): 79-83.
44. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(2): 84-9.
45. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association

- of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107(5): 671-4.
46. Tsang JY, Li D, Ho D, Peng J, Xu A, Lamb J, et al. Novel immunomodulatory effects of adiponectin on dendritic cell functions. *Int Immunopharmacol* 2011; 11(5): 604-9.
 47. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323(2): 630-5.
 48. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(3): E527-E533.
 49. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316(3): 924-9.
 50. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96(5): 1723-32.
 51. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, Vita JA, Gokce N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem* 2010; 285(9): 6153-60.
 52. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106(22): 2767-70.
 53. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112(1): 91-100.
 54. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307-12.
 55. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303(5661): 1195-8.
 56. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1844-8.
 57. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(3): 163-70.
 58. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174(9): 5789-95.
 59. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314(2): 415-9.
 60. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004; 1(2): e45.
 61. 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(7): 804-9.
 62. Khazaei M, Tahergorabi Z. Serum inflammatory markers in obese mice: Effect of ghrelin. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 145.
 63. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1500(1): 88-96.
 64. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 4196-200.
 65. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145(5): 2273-82.
 66. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-9.
 67. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148(2): 209-14.
 68. Broch M, Ramirez R, Auguet MT, Alcaide MJ, Aguilar C, Garcia-Espana A, et al. Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP4). *Physiol Res* 2010; 59(2): 299-303.
 69. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436(7049): 356-62.
 70. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2552-63.
 71. Kloting N, Graham TE, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Wason CJ, et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab* 2007; 6(1): 79-87.
 72. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol* 2008; 22(6): 1416-26.
 73. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin

- resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007; 53(1): 34-41.
74. Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, et al. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 10(3): 178-88.
75. Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, Clape C, Iankova I, Teyssier J, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9(4): 339-49.
76. Chavey C, Fajas L. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further. *Aging (Albany NY)* 2009; 1(7): 674-7.
77. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science* 2010; 329(5990): 454-7.

Obesity and Inflammation: Role of Adipokines

Majid Khazaei¹, Reza Rouzbahani²

Review Article

Abstract

Because of the growing epidemic of obesity worldwide and its complications, understanding the function and secreted substances of adipose tissue and their effects on the body is very important. Obesity is characterized by what is called chronic low-grade inflammation which may be involved in pathogenesis of obesity-related complications. Adipose tissue releases multiple bioactive substances known as adipokines which have pro or anti-inflammatory actions. It is suggested that imbalances between production and secretion of adipokines during obesity can contribute to obesity-related complications. In this review, we discuss about inflammation during obesity and the role of adipokines in this process.

Keywords: Obesity, Inflammation, Adipokine

Citation: Khazaei M, Rouzbahani R. **Obesity and Inflammation: Role of Adipokines.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(372): 148-56

1- Associate Professor, Neurogenic Inflammation Research Centre AND Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Reza Rouzbahani, Email: re.rouzbeh@gmail.com