

التهاب مزمن خفیف: علل و اثرات آن

فرشته اصغرزاده^۱، رضا روزبهانی^۲، مجید خزاعی^۳

مقاله مروری

چکیده

التهاب مزمن خفیف (Chronic low-grade inflammation) یافته‌ای پاراکلینیک است که امروزه در بسیاری از بیماری‌های شایع و مهم جوامع بشری مثل چاقی، دیابت، بیماری‌های عصبی و ... مشاهده می‌شود. به همین دلیل، مطالعات مختلفی بر روی علل و اثرات آن بر بدن در شرایط مختلف پاتولوژیک انجام و پیشنهاد شده است که التهاب مزمن خفیف در پاتوژنز ایجاد این بیماری‌ها یا عوارض آن‌ها نقش زیادی دارد. التهاب مزمن خفیف، با افزایش سطح لیپوپولی ساکارید باکتریایی گرم منفی در گردش خون مشخص می‌شود که به دنبال آن، عوامل التهابی نیز افزایش می‌یابد. عوامل مختلفی ممکن است در ایجاد این التهاب نقش داشته باشند و به دنبال آن، التهاب نیز می‌تواند عوارض و عواقبی بر عملکرد قسمت‌های مختلف بدن داشته باشد. در این مقاله‌ی مروری به بررسی این علل و عوارض خواهیم پرداخت.

واژگان کلیدی: التهاب، عوامل التهابی، لیپوپولی ساکارید

ارجاع: اصغرزاده فرشته، روزبهانی رضا، خزاعی مجید. التهاب مزمن خفیف: علل و اثرات آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۹): ۴۲۱-۴۰۸

علل ایجاد التهاب مزمن خفیف

میکروب‌های روده‌ای

میکروب‌های روده‌ای در انسان بین ۱۰۰-۱۰ تریلیون یعنی بیش از ۱۰ برابر کل سلول‌های بدن هستند (۴). Bacteroidetes و Firmicutes بیش از ۹۰ درصد کل میکروب‌های روده‌ای را تشکیل می‌دهند (۵). این میکروارگانیسم‌ها، می‌توانند با تغییر در تعادل انرژی بر متابولیسم کل بدن (۷-۶)، متابولیسم گلوکز (۸-۷) و التهاب مزمن خفیفی که در چاقی و سایر بیماری‌های متابولیک مشاهده می‌شود (۹-۸) اثرگذار باشند. نشان داده شده است که لیپوپولی ساکارید مشتق از میکروب‌ها (جزء دیواره‌ی سلولی باکتری‌های گرم منفی) نقش مهمی در ایجاد التهاب و پیشرفت بیماری‌های مرتبط با چاقی دارد (۹-۷). مصرف غذاهای پرچرب، می‌تواند سبب افزایش سطح لیپوپولی ساکارید پلازما و اندوتوکسمی متابولیک شود (۱۰، ۷) و این موضوع، می‌تواند در ایجاد التهاب مزمن خفیف در انسان نقش زیادی داشته باشد (۱۲-۱۱). این موضوع در بخش‌های بعدی بیشتر توضیح داده خواهد شد.

نقش لیپوپولی ساکارید در ایجاد چاقی یا عوارض آن در مطالعات مختلفی تأیید گردیده است. در یک مطالعه، تجویز زیرجلدی لیپوپولی

مقدمه

مشاهدات بالینی متعددی نشان داده است که التهاب مزمن خفیف پایدار، در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت، چاقی، آترواسکلروزیس، بیماری‌های عصبی و ... در ارتباط است. التهاب مزمن خفیف، با افزایش ۲-۳ برابری در واسطه‌های التهابی در گردش خون همراه است (۱). این فرایند، بر خلاف فرایندهای پاتولوژیک التهابی مثل سپسیس، بسیار به آهستگی اتفاق می‌افتد و بر خلاف بسیاری از بیماری‌های مزمن (مثل آرتریت روماتوئید یا بیماری‌های التهابی روده) که با علائم و شواهد موضعی التهاب همراه هستند، منشأ مشخصی ندارد. این مسأله، سبب پیچیده کردن راهبردهای پیش‌گیری و درمان در این شرایط شده است.

التهاب مزمن خفیف، یک مشخصه‌ی آزمایشگاهی در برخی بیماری‌ها از جمله چاقی است و ممکن است با سایر اجزای سندرم متابولیک همراه باشد. این التهاب، با افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو همراه است (۲) و به عنوان یک مکانیسم برای ایجاد مقاومت به انسولین در چاقی و سندرم متابولیک مطرح است (۳). در این مقاله، ابتدا علل ایجاد التهاب مزمن خفیف بررسی می‌شوند و در ادامه، عوارض و عواقب ناشی از آن مطرح می‌گردد.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

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

۳- استاد، مرکز تحقیقات التهاب نورونیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سایر مطالعات، کاهش برخی باکتری‌های روده‌ای مثل *Lactobacillus spp* و *Roseburia spp* را نیز گزارش نمودند (۱۸). این نتایج در حیوانات آزمایشگاهی نیز به اثبات رسیده است؛ به طوری که نشان داده شده است که تعداد باکتری‌های *Bacteroidetes* روده‌ای در موش‌های تحت رژیم غذایی پرچرب، کاهش و *Firmicutes* روده‌ای در آنان افزایش می‌یابد (۲۰-۱۹). همچنین، در موش‌های چاق *Ob/Ob* تعداد *Bacteroidetes* کاهش و به طور متناسب باکتری‌های *Firmicutes* نسبت به گروه طبیعی افزایش می‌یابد (۲۲-۲۱). هر چند که در مطالعات دیگر این تفاوت مشاهده نشد (۲۳-۲۲). این تغییرات در میکروب‌های روده‌ای در چاقی، می‌تواند سبب افزایش بازجذب لیپولی ساکاریدها شود و جالب این است که درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها که میکروب‌های روده‌ای را تغییر می‌دهد، می‌تواند سبب کاهش اندوتوکسمی متابولیک در موش‌های چاق گردد (۸).

اثبات شده است که التهاب مزمن خفیف پس از مصرف رژیم غذایی پرچرب، یک مکانیسم وابسته به لیپولی ساکارید است؛ به طوری که مصرف غذاهای پرچرب، با افزایش سطح لیپولی ساکارید خون همراه است (۲۶-۲۴). افزایش مصرف غذاهای پرچرب، می‌تواند نفوذپذیری روده‌ای را افزایش و سبب افزایش سطح پلاسمایی لیپولی ساکارید به میزان ۲-۳ برابر گردد (۲۷، ۱۲، ۷). مطالعات انجام شده در حیوانات و انسان نشان داده است که در مقایسه با رژیم با انرژی بالا و کربوهیدرات بالا، رژیم غذایی با انرژی بالا و چربی زیاد در انتقال لیپولی ساکارید از روده به گردش خون سیستمیک نقش بیشتری دارد (۱۲-۱۱).

موش‌های فاقد ژن *TLR4* (گیرنده لیپولی ساکارید) نسبت به ایجاد چاقی با رژیم غذایی پرچرب و مقاومت به انسولین مقاوم‌تر هستند (۷). تجویز لیپولی ساکارید به حیوانات آزمایشگاهی به عنوان یک مدل اندوتوکسمی متابولیک، سبب التهاب سیستمیک و مقاومت به انسولین مشابه آن چیزی که در تغذیه با رژیم غذایی پرچرب می‌گردد، شده است (۱۴). تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به حیواناتی که تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفته‌اند و یا به طور ژنتیک چاق هستند (*Ob/Ob*)، موجب کاهش التهاب سیستمیک، مقاومت به انسولین و توده‌ی چربی می‌شود (۲۸، ۸).

به تازگی، مطالعه‌ی دیگری بر روی موش‌های فاقد میکروب (*Germ-free*) انجام شده است و نقش میکروب‌های روده‌ای در ایجاد التهاب و عوارض آن نشان داده شده است؛ همچنین، بر اساس یافته‌های این مطالعه، التهاب پس از مصرف غذای پرچرب در این حیوانات ایجاد نمی‌شود (۲۹).

علاوه بر اجزای باکتری‌ها، باکتری‌های زنده نیز می‌توانند وارد

ساکارید در موش‌های طبیعی به مدت ۴ هفته سبب ایجاد تغییراتی در وزن بدن، توده‌ی چربی، افزایش شاخص‌های التهابی پلازما مثل عامل نکروز دهنده‌ی تومور (*Tumor necrosis factor-alpha*) یا *TNF-α*، ایترلوکین ۶ (*IL-6* یا *Interleukin-6*) و ایترلوکین ۱ (*IL-1*)، هیپرگلیسمی و انسولینمی گردید. این تغییرات، مشابه وقایعی است که پس از مصرف غذای پرچرب ایجاد می‌شود (۷). باکتری‌ها و اجزای دیواره‌ی سلولی آن‌ها می‌توانند توسط سلول‌های ایمنی بدن شناسایی شوند و سیستم ایمنی ذاتی را از طریق گیرنده‌های آنتی‌ژن باکتریایی فعال نماید. یکی از این گیرنده‌ها، گیرنده‌ی لیپولی ساکارید *Toll-like receptor* (*TLR*) یا *CD14* است که به طور قطع، می‌تواند در جلوگیری یا افزایش ورود باکتری‌ها به بافت‌های میزبان مؤثر باشد (۵). گیرنده‌های *Toll-like* که نقش مهمی در سیستم ایمنی دارند، می‌توانند لیپولی ساکارید را در سیستم گردش خون تشخیص دهند (۱۳).

علاوه بر نقش میکروب‌های روده‌ای، نفوذپذیری (*Permeability*) روده‌ای نیز نقش مهمی در ایجاد التهاب و عوارض آن مثل مقاومت به انسولین دارد (۱۵-۱۴، ۷). مطالعات نشان داده است که رژیم غذایی پرچرب، می‌تواند سبب اختلال در اتصالات محکم سلول‌های روده‌ای و در نتیجه افزایش نفوذپذیری آن شود و این اثر، وابسته به میکروب‌های روده‌ای است؛ چرا که تجویز آنتی‌بیوتیک، می‌تواند از آن جلوگیری کند (۱۴، ۸).

عبور لیپولی ساکارید از روده به گردش خون، می‌تواند از طریق انتشار از فضاهای پاراسلولار سلول‌های روده‌ای و یا از طریق جذب توسط سلول‌های روده‌ای در حین فرایند ترشح شیلومیکرونی باشد (۱۶، ۵). به این پدیده، اندوتوکسمی متابولیک (*Metabolic endotoxemia*) می‌گویند.

رژیم غذایی پرچرب

نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که مصرف مزمن غذاهای پرچرب، سبب افزایش جذب اندوتوکسین از روده‌ها در حین فرایند جذب چربی‌ها می‌شود و موجب افزایش خطر مقاومت به انسولین و آترواسکلروزیس می‌شود. این اندوتوکسمی، اندوتوکسمی متابولیک نامیده می‌شود که در مقایسه با سایر انواع اندوتوکسمی است که از عفونت‌های خارجی باکتریایی یا سپسیس ایجاد می‌گردد.

همان‌طور که اشاره شد، *Bacteroidetes* و *Firmicutes* بیش از ۹۰ درصد کل میکروب‌های روده‌ای را تشکیل می‌دهند (۵). برای اولین بار در *Can1 ۲۰۰۷* و همکاران نشان دادند که رژیم غذایی پرچرب، ترکیب میکروبی روده را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷). در واقع، مصرف رژیم غذایی پرچرب، سبب کاهش برخی میکروب‌ها مثل *Bifidobacterium spp* و باکتری‌های *Bacteroid* می‌شود (۱۷).

پیش‌رونده‌ی عملکردی بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیک در سطوح مختلف سلولی، ملکولی و بافتی همراه است. مشاهده شده است که در افراد پیر، سطح عوامل التهابی در گردش خون افزایش می‌یابد و پیشرفت آهسته‌ی این شرایط یعنی التهاب سیستمیک مزمن با درجه‌ی خفیف با افزایش سن به عنوان یک اصطلاح جدید به نام Inflammaging شناخته می‌شود (۴۳-۴۱).

بسیاری از این عوامل التهابی در پاتوژنز بیماری‌های مشاهده شده با افزایش سن مثل آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی، دیابت و سرطان نقش دارند (۴۴). شاخص‌ترین این عوامل التهابی، اینترلوکین ۱ و ۶، پروتئین واکنشی مرحله‌ی حاد (C-reactive protein یا CRP) و $TNF-\alpha$ هستند. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که در افراد مسن، سطح اندوتوکسین در گردش خون نیز به میزان زیادی افزایش یافته است (۴۵).

به عنوان یک عامل داخل سلولی مهم که در بسیاری از فرایندهای التهابی نقش دارد، به نظر می‌رسد NFkB و مسیر سیگنالینگ آن، نقش مهمی در ایجاد التهاب در پیری نیز داشته باشد (۴۶-۴۷). این سیستم از یک سری پروتئین تشکیل شده است که پاسخ‌های التهابی به محرک‌های مختلف مثل لیپوپلی ساکارید و سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۱ و $TNF-\alpha$ را تنظیم می‌کند (۴۸). فعال شدن این سیستم، منجر به القای بیش از ۱۵۰ ژن هدف می‌شود که سبب تولید عوامل التهابی مثل سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و عوامل اتصال سلولی می‌شود. این فعال شدن، توسط ایزوفرم‌های سه گانه‌ی Ikb (آلفا، بتا و سیگما) کنترل می‌گردد که به طور عادی به NFkB متصل می‌شوند و از ارتباط آن با ژن‌های هدف جلوگیری می‌کنند. فعال شدن این سیگنال‌ها، سبب می‌شود کمپلکس Ikb کیناز (IKK یا Ikb kinase) به ایزوفرم‌های Ikb تجزیه شود. تجزیه‌ی سریع Ikb موجب می‌شود NFkB به DNA هسته متصل شود.

باید توجه داشت که تغییرات دیگری که در بدن با افزایش سن اتفاق می‌افتد، مثل تجمع غیر طبیعی بافت چربی و نیز تغییر در ترکیب میکروبیوم‌های روده‌ای (۴۳) نیز می‌تواند در فرایند التهاب در پیری نقش داشته باشد.

بیماری‌های پریدنتال

بیماری پریدنتال، نه تنها به عنوان بیماری در افراد سالمند، بلکه به عنوان بیماری که خود باعث پیشرفت پیری می‌شود، شناخته شده است (۴۹). بیماری‌های پریدنتال به خصوص پریدنتیت با خطر ابتلا به بیماری‌هایی مثل دیابت و آترواسکلروزیس همراه است. در این بیماری، تجمع باکتری‌ها در اطراف لثه یا دندان‌ها، سبب تحلیل استخوان و در نهایت از بین رفتن دندان می‌شود. بسیاری از این باکتری‌ها از نوع گرم منفی هستند که می‌توانند به راحتی در هنگام

بافت‌های میزبان شوند که به آن باکتری می‌متابولیک (Metabolic Bacteremia) می‌گویند. تنها پس از یک هفته از مصرف غذای پرچرب در حیوانات آزمایشگاهی، حتی قبل از این که هیپرگلیسمی ایجاد گردد، نشان داده شده است که مقدار کل باکتری‌ها و باکتری‌های گرم منفی مثل *Escherichia coli* (E.Coli) به میزان زیادی در روده، مخاط ایلتوم، خون و بافت چربی مزانتریک افزایش می‌یابد (۳۰). پس از مصرف غذای پرچرب، گلبول‌های سفید در گردش خون، فرم فعال Nuclear Factor Kappa B (NFkB) را بیشتر بیان می‌کنند و بیان برخی نشانگرهای اتصال گلبول سفید مثل CD11A و CD11B نیز افزایش می‌یابد. سطح اینترلوکین ۸ و تعداد نوتروفیل‌ها نیز پس از مصرف غذای پرچرب بر خلاف غذاهای کم چرب افزایش می‌یابد (۳۲-۳۱).

مطالعات بالینی نیز نشان داده‌اند که سطح لیپوپلی ساکارید در گردش خون پس از مصرف غذاهای پرانرژی به طور موقت افزایش می‌یابد (۳۳-۳۵، ۱۱). این سطح بالای لیپوپلی ساکارید با چاقی، دیابت، بیماری‌های کلیوی و قلبی - عروقی همراه است (۳۵). در انسان‌های سالم، تجویز ماستهای پروبیوتیک ممکن است با بهبود عملکرد نفوذپذیری روده‌ای، سبب کاهش آزادسازی اندوتوکسین و کاهش التهاب مزمن سیستمیک شود (۳۶).

عوامل محیطی، آلودگی هوا

شواهد زیادی وجود دارد که ذرات معلق هوا با اندازه‌ی ۱۰-۲/۵ میکرون و به خصوص ذرات کمتر از ۲/۵ میکرون، یک تهدید جدی برای ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی در انسان هستند (۳۸-۳۷).

از آن جایی که التهاب در عروق به عنوان یک مکانیسم در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی مورد توجه قرار گرفته است، توجه به این مسئله که آلاینده‌های هوا نیز می‌توانند سبب التهاب موضعی و سیستمیک شوند، به تدریج افزایش یافت. این اثر با افزایش میزان برخورد و نیز افزایش طول مدت مواجهه با این آلاینده‌ها افزایش می‌یابد. مطالعه در شهرهای پرجمعیت و آلوده مثل مکزیکوسیتی نشان داده است که سطح عوامل التهابی در گردش خون ساکنین این شهرها، بیشتر از افرادی است که در شهرهای با آلودگی کمتر زندگی می‌کنند (۳۹). اعتقاد بر این است که پس از استنشاق ذرات ریز معلق در هوا، این ذرات وارد گردش خون می‌شوند و با ایجاد اثرات سیستمیک، سبب افزایش استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی می‌گردند (۴۰)؛ این در حالی است که ذرات معلق با اندازه‌ی بزرگ‌تر، آسیب‌ها و التهاب‌های موضعی بیشتری ایجاد می‌کنند.

سن بالا

پدیده‌ی افزایش سن، یک پدیده‌ی بیولوژیک است که با پسرقت

عواقب التهاب مزمن خفیف

چاقی

چاقی، در حقیقت نتیجه‌ی عدم تعادل بین میزان دریافت و مصرف کالری می‌باشد، اما تغییرات متابولیک مشاهده شده در چاقی را تنها نمی‌توان با عوامل ژنتیک به تنهایی توجیه کرد. در چاقی، یک سری تغییرات متابولیک ایجاد می‌شود که می‌تواند در نهایت به دیابت نوع ۲ یا مقاومت به انسولین منجر شود. این تغییرات متابولیک، با التهاب مزمن خفیف همراه است که می‌تواند در شروع این تغییرات نقش داشته باشد (۶۱).

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که در چاقی، یک التهاب مزمن خفیف وجود دارد که همان «التهاب متابولیک» است. التهاب مزمن خفیف، اگر چه از نظر بالینی و بر خلاف التهاب حاد (شوک سپتیک) علامتی ندارد، اما می‌تواند در پاتوفیزیولوژی عوارض چاقی همچون اختلالات متابولیک یا مقاومت به انسولین نقش داشته باشد (۶۱). 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 مختلفی بر سیستم‌های بدن دارند. این مواد، به عنوان آدیپوکین (Adipokines) نامیده می‌شوند (۶۲) و نقش‌های متابولیک مختلفی به صورت اتوکراین، پاراکراین یا سیستمیک دارند (۶۳-۶۵) و به همین دلیل، امروزه بافت چربی به عنوان یک بافت اندوکراین در نظر گرفته می‌شود.

التهاب مزمن خفیف، یک یافته‌ی شایع در چاقی و دیابت نوع ۲ است (۶۶-۶۷). این التهاب، موجب افزایش خطر مقاومت به انسولین و آترواسکلروزیس می‌گردد (۶۱، ۶۲). پاسخ التهابی با افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی در پلاسما مثل اینترلوکین ۶ و $TNF-\alpha$ همراه است (۶۸، ۶۹) و با ورزش می‌تواند کاهش یابد (۶۹).

Nappo و همکاران، گزارش کردند که رژیم غذایی پرچرب در مقایسه با رژیم غذایی پرکربوهیدرات، سبب افزایش بیشتری در سیتوکین‌های پیش التهابی می‌شوند (۷۰).

علل ایجاد التهاب مزمن خفیف در چاقی، در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از علل پیشنهادی در ایجاد التهاب در چاقی، تغییر در ترکیب میکروبی‌های روده‌ای است. مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب میکروبی روده‌ای انسان‌های چاق و موش‌های چاق Ob/Ob که به صورت ژنتیکی چاق هستند، نسبت به گروه‌های با وزن طبیعی متفاوت است؛ به طوری که نسبت رده‌ی میکروبی Firmicutes (F) در مقایسه با Bacteroidetes (B) یعنی نسبت F/B در افراد چاق افزایش بارزی دارد (۷۱-۷۲)؛ ضمن این که تنوع باکتریایی در افراد چاق کمتر از افراد طبیعی است (۷۳-۷۴). این نتایج، در خانم‌های باردار چاق و کودکان چاق نیز مشاهده شده است (۵). جالب این که کاهش

مسواک زدن یا جویدن غذا به گردش خون سیستمیک راه پیدا کنند. نشان داده شده است که در افراد مبتلا به پریدنتیت شدید، سطح پلاسمایی لیپوپولی ساکارید افزایش یافته است (۵۱-۵۰).

در بیماری پریدنتال، به نظر می‌رسد که میزبان به محرک‌های التهابی با افزایش ترشح مقداری از سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱، $TNF-\alpha$ و بافت مخرب واسطه، مانند واسطه‌ی اکسیژن و ماتریکس متالوپروتئینازها پاسخ می‌دهد (۵۲). التهاب پریدنتال شدید، به نوبه‌ی خود باعث بروز مقاومت به انسولین و شتاب بخشیدن به تغییرات آترواسکلروتیک می‌شود. از این رو، این بیماری ممکن است باعث افزایش سرعت فرسودگی سلول‌های β پانکراس و همچنین تسریع التهاب عروقی شود (۵۳-۵۴، ۴۹). همچنین، بیماری پریدنتال شدید، به شدت با مرگ قلبی - کلیوی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در ارتباط است (۵۵).

مصرف الکل

مصرف الکل در انسان با عوارض زیادی از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی، کبدی یا مغزی همراه است. یکی از مکانیسم‌های مطرح شده جهت توجیه علت ایجاد این عوارض، افزایش سطح لیپوپولی ساکارید در گردش خون این افراد پس از مصرف الکل است (۵۶). مصرف الکل، نه تنها سبب ایجاد تغییراتی در ترکیب میکروبی روده‌ها می‌شود (۵۷)، بلکه مصرف درازمدت آن می‌تواند نفوذپذیری روده‌ها را به ملکول‌های با وزن بالا از جمله اندوتوکسین‌ها افزایش دهد (۵۸-۵۷). میزان مصرف الکل، رابطه‌ی مستقیمی با میزان سطح اندوتوکسین‌های در گردش خون دارد و قطع مصرف الکل سبب کاهش سطح اندوتوکسین می‌گردد (۴۵).

مصرف سیگار

مصرف سیگار، با بسیاری از بیماری‌ها به خصوص بیماری‌های تنفسی، قلبی - عروقی و سرطان‌ها همراه است. یک سیگار، ۱۲۰-۷۵ نانوگرم لیپوپولی ساکارید فعال بیولوژیک دارد. نشان داده شده است که در افراد مصرف کننده‌ی سیگار، سطح اندوتوکسین در گردش خون به میزان بسیار زیادی افزایش می‌یابد. مصرف سیگار سبب فعال شدن NFkB نیز می‌شود که یک عامل مهم و شناخته شده در ایجاد التهاب توسط لیپوپولی ساکارید است (۵۹).

دود سیگار، حاوی چند القاگر التهابی به ویژه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS یا Reactive oxygen species) می‌باشد. سیگار کشیدن مزمن، به طور هم‌زمان، سبب افزایش تولید چندین سیتوکین پیش التهابی ($TNF-\alpha$ ، اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸) و کاهش تولید ملکول‌های ضد التهاب می‌شود (۶۰). سیگار کشیدن، خطر ابتلا به بیماری‌های پریدنتال را به عنوان یک عامل خطر مستقل برای افزایش التهاب سیستمیک نیز افزایش می‌دهد (۵۹).

وزن در افراد چاق چه در اثر کاهش مصرف غذاهای پرچرب و چه استفاده از رژیم‌های غذایی کم کربوهیدرات، نسبت F/B را کاهش می‌دهد و این کاهش، ارتباط زیادی با درصد کاهش وزن بدن دارد (۷۴)؛ البته در برخی مطالعات، تغییرات نسبت F/B در چاقی و اثرات کاهش وزن بر آن مورد تأیید قرار نگرفته است (۵).

اگر چه چاقی تغییراتی در ترکیب میکروبی روده‌ها ایجاد می‌کند و به نظر می‌رسد این تغییرات میکروبی نقش اتیلوژیک در ایجاد چاقی و مقاومت به انسولین دارند، اما این که چه ترکیب خاص باکتریایی در این فرایند نقش دارد، هنوز مورد بررسی است. مطالعات بالینی و پیش بالینی بیشتری برای فهم بهتر نقش باکتری‌ها و گونه‌های آن در ایجاد چاقی و مقاومت به انسولین لازم است.

تجمع تری گلیسیرید داخل کبدی در اندوتوکسمی متابولیک، می‌تواند در دراز مدت سبب ایجاد و پیشرفت کبد چرب شود. افزایش اسیدهای چرب در سلول‌های کبدی، بیان ژن TLR4 کبدی را افزایش می‌دهد (۸۲). این مسأله، سبب ایجاد التهاب در کبد و تبدیل کبد چرب به هپاتیت (Steatohepatitis) می‌شود (۸۳). تجویز پروبیوتیک‌ها در مدل‌های مختلف بیماری‌های کبدی مثل کبد چرب غیر الکلی، منجر به مهار فعالیت التهابی و بهبود این بیماری‌ها و جلوگیری از آسیب بیشتر کبدی می‌شود (۸۴، ۸۰).

آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی - عروقی

بیماری‌های قلبی - عروقی، علت اصلی مرگ در جوامع پیشرفته است و با وجود پیشرفت در درمان و کنترل آن، آمار مرگ ناشی از این بیماری به طور قابل توجهی کاهش نیافته است. چاقی، یکی از عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی است (۸۰). عوامل مختلفی در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی در این افراد مطرح شده است که یکی از آن‌ها، افزایش نفوذپذیری روده‌ها به توکسین‌ها مثل لیپوپلی ساکارید است که سبب اندوتوکسمی متابولیک می‌شود. مطالعات نشان داده است که لیپوپلی ساکاریدها سبب تشدید فرایند آترواسکلروزیس و در نتیجه بیماری‌های قلبی - عروقی می‌گردند (۸۰). اثر لیپوپلی ساکارید بر سیستم قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه نیز اثبات شده است که با آسیب قلبی و افزایش مرگ و میر در این افراد همراه است (۸۵). مطالعات پیشنهاد نموده‌اند که به دلیل استرسی که بر سیستم گردش خون ناشی از همودیالیز وارد می‌شود و ایسکمی‌های موضعی مکرر، لیپوپلی ساکارید می‌تواند به میزان بیشتری از طریق سد روده‌ای عبور کند و وارد گردش خون شود. در خصوص نقش لیپوپلی ساکارید در ایجاد آترواسکلروزیس، مطالعات حیوانی در خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پرکلسترول نشان داده است که حیوانات تحت تزریق لیپوپلی ساکارید، آترواسکلروزیس پیشرفته تری نسبت به گروه طبیعی دارند (۸۶). در انسان، برای اولین بار Kiechl و همکاران نشان دادند که اندوتوکسمی ساب کلینیکال با آترواسکلروزیس کاروتید همراه است (۸۷). آن‌ها مشاهده نمودند که سطح پلاسمایی عوامل التهابی در بیماران دچار عفونت‌های مزمن

نکته‌ی قابل توجه دیگر، تغییر در نفوذپذیری روده‌ای در چاقی است. اولین شواهدی که نشان داد چاقی با افزایش نفوذپذیری روده‌ای و در واقع اختلال در سد روده‌ای همراه است، از مطالعات حیوانی به دست آمد (۷۵، ۲۷، ۸). این اختلال، با افزایش ورود توکسین‌ها و لیپوپلی ساکاریدها به گردش خون و افزایش سطح آن همراه می‌باشد (۷۵، ۸) که خود می‌تواند سبب ایجاد التهاب سیستمیک و آزاد شدن سیتوکین‌ها شود (۷۶، ۸). در حیوانات چاق، اختلال در پروتئین‌های اتصالات محکم (Tight junction) در روده‌ی باریک و التهاب بیشتری که در اثر میکروب‌ها ایجاد می‌شود، به عنوان یک مکانیسم احتمالی برای این فرضیه است که نفوذپذیری پاراسلولار در روده‌ی افراد چاق افزایش یافته است (۲۷). از سوی دیگر، نشان داده شده است که تغییر در ترکیب میکروبی روده‌ای با تغییر در جذب لیپوپلی ساکاریدها و افزایش نفوذپذیری روده‌ای همراه است (۷۵). از این رو، به نظر می‌رسد یک ارتباط بین میکروب‌های روده‌ای، افزایش نفوذپذیری روده‌ای، اندوتوکسمی و چاقی وجود دارد.

لیپوپلی ساکارید پس از ورود به گردش خون، توسط یک پروتئین ناقل و لیپوپروتئین‌ها به سمت کبد می‌رود (۷۷). هپاتوسیت‌ها مسئول پاک‌سازی (کلیرنس) لیپوپلی ساکاریدها و دفع آن‌ها در صفرا هستند. لیپوپلی ساکارید، با مکانیسم‌های مختلف می‌تواند سبب ایجاد هیپرتری گلیسیرید شود. دز پایین لیپوپلی ساکارید، سنتز لیپوپروتئین‌های کبدی را افزایش می‌دهد؛ در حالی که دز بالای آن کاتابولیسم آن را تشدید می‌کند (۷۸).

اسیدهای چرب موجود در رژیم غذایی، می‌توانند مسیر سیگنالی Toll-like receptor4 (TLR4) را در آدیپوسیت‌ها و ماکروفاژها فعال نمایند و سبب تولید و القای عوامل التهابی شوند؛ روندی که در غیاب TLR4 روی نمی‌دهد (۷). نشان داده شده است که High-density lipoprotein (HDL) می‌تواند اثر محافظتی در برابر

مداوم توسط مینی پمپ به موش‌های طبیعی تزریق گردید. در این موش‌ها، همان تغییرات متابولیک (مثل هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی) ایجاد شد که پس از مصرف غذای پرچرب ایجاد می‌شود (۷).

تغییرات پیش گفته در حیواناتی که فاقد گیرنده‌ی TLR4 هستند، بسیار دیرتر در مقایسه با حیوانات طبیعی ایجاد می‌شود و تجمع چربی داخل کبدی نیز در آن‌ها بسیار کم است؛ ضمن این که پاسخ این حیوانات به انسولین (حساسیت به انسولین) افزایش یافته است (۷). این مطالعه، نقش Cluster of differentiation 14 (CD14) را در تنظیم حساسیت به انسولین نشان می‌دهد.

مطالعات انسانی نیز نتایج مشابهی نشان داده‌اند. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، سطح لیپوپولی ساکارید در گردش بیشتری نسبت به افراد سالم دارند (۲۵). تزریق دزهای کم لیپوپولی ساکارید سبب کاهش بازجذب گلوکز می‌شود و بعد از چند ساعت، هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی اتفاق می‌افتد (۹۶-۹۵). این اثر، ممکن است ناشی از آزاد شدن هورمون رشد، گلوکاکون و کورتیزول در اثر تجویز لیپوپولی ساکارید باشد که سبب مهار بازجذب محیطی و کبدی گلوکز می‌شود (۹۷).

التهاب مزمن سیستمیک، می‌تواند موجب اختلال در عملکرد سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس و پیشرفت دیابت نوع ۲ گردد (۹۸). افزایش قند خون (هیپرگلیسمی)، می‌تواند سبب تولید اینترلوکین ۱ بتا توسط سلول‌های بتا شود و این سیتوکین التهابی، می‌تواند سبب تخریب یا اختلال در عملکرد سلول‌های بتا شود. اینترلوکین ۱ بتا، در ابتدا سبب ایجاد پرولیفراسیون در سلول‌های بتا می‌شود، اما در هیپرگلیسمی درازمدت، آپوپتوز را در سلول‌های بتا افزایش می‌دهد. اینترلوکین ۱ بتا، علاوه بر اثرات مستقیم بر سلول‌های بتا، می‌تواند در مسیر سیگنالینگ انسولین نیز تداخل ایجاد کند (۹۸).

عوامل روانی-اجتماعی (Psychosocial factors)

تحقیقات انجام شده در خصوص فهم مکانیسم بیماری‌های روانی، اغلب متمرکز بر سیستم‌های شناخته شده‌ی درگیر در استرس مثل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه است، اما امروزه، توجه بیشتری به سایر مکانیسم‌ها از جمله التهاب مزمن سیستمیک شده است (۹۹). امروزه، تغییر در سبک زندگی سبب تغییر در عوامل روانی-اجتماعی شده است. یکی از این عوامل، کم خوابی است. کم خوابی، به عنوان یک عامل خطر در ایجاد بیماری دیابت و مقاومت به انسولین است (۱۰۰) و مطالعات بر روی داوطلبین انسانی نشان داده است که کم خوابی، سبب کاهش حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز می‌شود (۱۰۱). این مسأله با افزایش عوامل التهابی مثل CRP و سیتوکین‌های پیش التهابی همراه است (۱۰۲). تغییرات پیش التهابی در سلول‌های تک هسته‌ای گردش خون نیز به صورت فعال شدن NFkB مشاهده می‌شود (۱۰۰).

افزایش یافته است و این عوامل، به میزان زیادی پیش‌بینی کننده‌ی خطر ابتلا به آترواسکلروز هستند. مکانیسم ملکولی نقش لیپوساکاریدها در ایجاد آترواسکلروز مورد بررسی قرار گرفته است. در شرایط اندوتوکسمی، سلول‌های اندوتلیال مواد کموتاکسیک و عوامل پیش التهابی آزاد می‌کنند که سبب می‌شوند لئوسیت‌های T لایه‌ی فیبری ضایعه‌ی آترواسکلروز را تشکیل دهند و سبب مهاجرت منوسیت‌ها، تبدیل آن‌ها به ماکروفاژ و تشکیل پلاک گردند. همچنین، اندوتوکسین‌ها می‌توانند سبب فعال شدن و القای سایر ملکول‌ها که در تداخل سلول-سلول نقش دارند، مثل ملکول‌های اتصال (Adhesion molecules) گردند (۸۰).

لیپوپولی ساکاریدها، همچنین می‌توانند از طریق گیرنده‌ی TLR4 نیز سبب ایجاد التهاب، آترواسکلروز و پیشرفت آن گردند. موش‌های فاقد ژن TLR4، آترواسکلروز ائورتی، سطح عوامل التهابی و محتوای لیپیدی پلاکی کمتری دارند (۸۸). در یک مطالعه‌ی دیگر بر روی مدل مشابه، نشان داده شد که فقدان TLR4 سبب کاهش چشمگیر در محتوای لیپیدی ماکروفاژهای موجود در ضایعات عروقی می‌شود (۸۹). در انسان نیز موتاسیون در TLR4، با کاهش پاسخ به لیپوپولی ساکارید همراه است (۹۰).

اندوتوکسین در پلاسمای افراد سالم با غلظت کم (۲۰۰-۱ پیکوگرم در میلی‌لیتر) وجود دارد (۱۱). افزایش سطح لیپوپولی ساکارید خون، ارتباط مستقیمی با خطر آترواسکلروز دارد (۹۱). مطالعات *In vitro* نشان داده است که لیپوپولی ساکارید، بیان ژن‌های آتروژنیک (۹۲)، احتباس کلسترول و تشکیل سلول‌های کف‌آلود (Foam cell) را افزایش می‌دهد (۱۱). همچنین، تشکیل پلاک در موش‌ها و خرگوش‌های تغذیه شده با رژیم پرچرب پس از تزریق لیپوپولی ساکارید افزایش می‌یابد (۹۳). در موش‌های فاقد ژن Apo-E که به طور مادرزادی دچار افزایش چربی خون هستند، حذف گیرنده‌ی لیپوپولی ساکارید TLR4 به میزان بارزی تشکیل پلاک را در آن‌ها کاهش می‌دهد (۸۸).

مقاومت به انسولین

مطالعات مختلفی ارتباط التهاب با مقاومت به انسولین و در نهایت دیابت را نشان داده‌اند. مطالعات *In vitro* نشان داده‌اند که اندوتوکسمی، تولید عوامل التهابی را از طریق مسیره‌های سیگنالینگ NFkB و Mitogen-activated protein kinase (MAPK) افزایش می‌دهد و بر عکس، فعالیت گیرنده‌های Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) و پاسخ به انسولین را در سلول‌های آدیپوسیت کاهش می‌دهد (۹۴). در یک مطالعه‌ی حیوانی که جهت بررسی ارتباط التهاب و مقاومت به انسولین انجام شد، لیپوپولی ساکارید به طور

گردش خون این حیوانات افزایش می‌یابد، اما پس از حدود ۱۰ ساعت به سطح کنترل بر می‌گردد؛ در حالی که در مغز، سطح پروتئین آن‌ها تا ۱۰ ماه بالا باقی می‌ماند (۱۱۳). $TNF-\alpha$ می‌تواند از سد خونی - مغزی عبور کند و سبب ایجاد پاسخ‌های التهابی و القای عواملی مثل اینترلوکین ۱ بتا گردد (۱۱۴). از سوی دیگر، ناحیه‌ی ماده‌ی سیاه (Substantia nigra) در مغز که محل آسیب در بیماری پارکینسون است، بسیار به التهاب و آسیب حساس است و این موضوع پس از تجویز لیپولی ساکارید نشان داده شده است (۱۱۶-۱۱۵). از این رو، در شرایطی که التهاب مزمن خفیف سیستمیک وجود دارد، این التهاب، می‌تواند در سلول‌های میکروگلیا نیز وجود داشته باشد و این مسأله در نواحی از مغز که تعداد این سلول‌ها زیاد است، می‌تواند از نظر بالینی قابل توجه باشد (۱۱۶). پاسخ به این سؤال که «التهاب سلول‌های میکروگلیال مغز، چقدر می‌تواند مکانیسم احتمالی آسیب نرونی در بیماری پارکینسون را توجیه نماید؟» نیاز به مطالعه‌ی بیشتری دارد.

تخمدان پلی‌کیستیک

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، بیماری است که در خانم‌ها در سن باروری ایجاد و با اختلال عملکرد تخمک‌گذاری و افزایش آندروژن‌ها مشخص می‌شود. در این خانم‌ها، شیوع بیشتر چاقی، دیس‌لیپیدی و دیابت نوع ۲ نسبت به خانم‌های طبیعی وجود دارد (۱۱۷). اختلالات متابولیک نیز اغلب به دلیل ایجاد مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود.

همان‌طور که اشاره شد، بافت چربی یک بافت اندوکراین است که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم مواد، عملکرد قلبی - عروقی و التهاب دارد. در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، اختلال در عملکرد بافت چربی وجود دارد. در این بیماران، افزایش توده‌ی بافت چربی و نیز افزایش آندروژن‌ها، ارتباط مستقیمی با مقاومت به انسولین دارد (۱۱۸-۱۱۹). مواد و عوامل مترشحه از بافت چربی که آدیپوکین نیز نامیده می‌شوند، در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دچار اختلال شده‌اند، به عنوان مثال، آدیپونکتین که سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود، در این بیماران کاهش می‌یابد و یا لپتین که در سیگنال انسولین و تنظیم اشتها نقش دارد، در این بیماران افزایش می‌یابد (۱۱۹).

در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، شواهدی از التهاب مزمن خفیف وجود دارد که اگر چه با تغییرات کم عوامل التهابی در گردش همراه است، اما از نظر متابولیک بسیار با اهمیت است. این عوامل، سبب ایجاد مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی - عروقی، هیپرآندروژنیسم و اختلال در تخمک‌گذاری می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، یک ارتباط مثبت بین سطح CRP و مقاومت به انسولین، وزن بدن و توده‌ی

عامل روانی - اجتماعی دیگر، افسردگی است. اثبات شده است که علائم افسردگی، با دیابت نوع ۲ همراه است. یک متآنالیز نشان داده است که احتمال ابتلا به دیابت در بالغین دچار افسردگی، ۳۷ درصد بیشتر از افراد سالم است (۱۰۳). از طرفی، افراد مبتلا به دیابت و بچه‌های مبتلا به سندرم متابولیک نیز در معرض خطر بیشتر افسردگی قرار دارند (۱۰۴). افسردگی با افزایش سطح عوامل پیش التهابی مثل اینترلوکین‌های ۱ و ۶ و نیز CRP همراه است (۱۰۵). افزایش این سیتوکین‌ها، با اختلال در انعطاف‌پذیری سیناپسی، نورون‌ها و تعدیل نرونی می‌تواند بر عملکرد شناختی اثر داشته باشد (۱۰۶). استفاده از داروهای ضد افسردگی مثل داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای یا مهارکننده‌های جذب سروتونین سطح $TNF-\alpha$ و CRP را کاهش می‌دهند (۱۰۷).

آلزایمر

آلزایمر، شایع‌ترین شکل دمانس است و یکی از جدی‌ترین مشکلات جوامع در سنین بالا می‌باشد. نشان داده شده است که تغییر در پاسخ التهابی محیطی و مرکزی، یکی از مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دژنراسیون نرونی در بیماری آلزایمر است (۱۰۸). مطالعات نوروپاتولوژیک نیز بیانگر افزایش بیان واسطه‌گرهای التهابی و فعال شدن میکروگلیاها در بیماری آلزایمر است (۱۰۹).

با توجه به اختلالات شناختی که در سندرم متابولیک مشاهده می‌شود و از آن جایی که التهاب مزمن خفیف در پاتوفیزیولوژی تعدادی از علائم و عوارض سندرم متابولیک مثل مقاومت به انسولین نقش دارد، به نظر می‌رسد پاسخ‌های التهابی محیطی و مرکزی ممکن است در ایجاد دژنراسیون نرونی اهمیت داشته باشد (۱۱۰). از آن جایی که بافت چربی، سیتوکین‌ها و آدیپوکین‌های متعددی ترشح می‌کند که در فرایند التهاب نقش دارند، شاید این مواد سبب التهاب مزمن مرکزی شده و در شروع فرایند دژنراسیون نرونی و ایجاد التهاب به خصوص در افراد چاق نقش داشته باشند (۱۱۹).

پارکینسون

پارکینسون، از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو است که با رسوب آمیلوئید و تجمع و فعالیت میکروگلیال همراه است. به همین دلیل، بیماران، علائم بالینی سیستم عصبی مثل لرزش، آهستگی در حرکات و ... را بروز می‌دهند. مطالعات مختلفی تلاش نموده‌اند تا ارتباط بین التهاب و علائم بالینی را در این بیماری نشان دهند، اما هنوز مکانیسم دقیقی برای آن مشخص نشده است. تجویز دز بالای لیپولی ساکارید به داخل مغز، سبب آسیب نرونی و افزایش فعالیت میکروگلیال می‌شود (۱۱۱-۱۱۲).

همچنین، در حیواناتی که لیپولی ساکارید به صورت داخل صفاقی تزریق گردید، مشاهده شد که اگر چه سطح عوامل التهابی در

کننده‌ترین آسیب‌ها می‌باشد؛ چرا که با محدودیت‌های عصبی مشخص می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که سطح سرولوژیک عوامل التهابی مانند CRP و ایترلوکین ۶ به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی بالا می‌باشد (۱۲۹-۱۲۸). با گذشت زمان، افراد دچار آسیب نخاعی، فرایند التهاب مزمن خفیف را نشان می‌دهند.

Wang و همکاران، برای اولین بار نشان دادند که در مردان مبتلا به آسیب نخاعی مزمن (مدت زمان آسیب بیش از یک سال) و بدون شواهد بالینی یا سرولوژی عفونت فعال، سطح سرمی CRP، ایترلوکین ۶، اندوتلین-۱ و sVCAM-1 به میزان قابل توجهی بدون در نظر گرفتن مدت زمان و سطوح آسیب در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته است (۱۳۰). این یافته‌ها، نشان داد که آسیب نخاعی به تنهایی با مراحل التهاب مزمن خفیف و فعالیت اندوتلیال در ارتباط است، که ممکن است تا حدودی افزایش خطر آتروژنیک در بیماران دچار آسیب نخاعی طولانی مدت را توجیه کند. افزایش فعالیت‌های پیش التهابی سلول‌های ایمنی و متابولیت‌های سمی آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده، می‌تواند آسیب بافتی را تشدید نماید. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تغییرات در سیستم ایمنی بدن در افراد مبتلا به آسیب نخاعی بیشتر ممکن است به فرایند التهاب مزمن خفیف کمک کند (۱۳۲-۱۳۱).

آسیب نخاعی، باعث کاهش فعالیت سمپاتیک و همچنین تغییرات قابل توجهی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها، از جمله کاهش کلسترول HDL و افزایش مقاومت به انسولین می‌شود. این کاهش در فعالیت سمپاتیک، به سرکوب سیستم ایمنی به علت کاهش فعالیت سلول‌های ایمنی خون کمک می‌کند. از سوی دیگر، افراد مبتلا به ضایعات نخاعی در معرض خطر بالاتری برای چاقی و در نتیجه، التهاب مزمن خفیف به علت تجمع چربی احشایی و افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی توسط بافت چربی خواهند بود. علاوه بر این، کاهش در فعالیت سمپاتیک مشاهده شده در این جمعیت، منجر به تجزیه و تحلیل چربی، دیس لیپیدمی و افزایش نفوذ ماکروفاژها در بافت چربی می‌شود که به التهاب مزمن کمک می‌کند (۱۳۳).

نتیجه‌گیری

امروزه توجه و اهمیت زیادی به نقش التهاب مزمن خفیف در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها معطوف شده است. از این رو، شناخت هر چه بیشتر علل ایجاد کننده و عواقب آن، می‌تواند در راهبردهای تصمیم‌گیری در بهبود یا درمان این بیماری‌ها یا عوارض آن بسیار مفید باشد.

چربی بدن وجود دارد (۱۲۲-۱۲۰). سایر عوامل التهابی در خون مثل ایترلوکین ۱۸ و TNF- α نیز در این بیماران افزایش یافته است (۱۲۳-۱۲۲). همچنین، افزایش لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها و بیان سایر شاخص‌های التهابی مثل ایترلوکین ۶ و ماتریکس متالوپروتئاز ۲ نیز در سندرم تخمدان پلی کیستیک وجود دارد (۱۲۲). شاخص‌های آسیب اندوتلیالی مثل ملکول‌های اتصالی VCAM, ICAM) Intercellular adhesion molecule (Vascular cell adhesion molecule) و E-selectin نیز در تخمدان پلی کیستیک افزایش می‌یابد و ارتباط مستقیمی با مقاومت به انسولین دارد (۱۲۲).

یکی از مکانیسم‌های ایجاد التهاب در این بیماری، هیپرتروفی سلول‌های بافت چربی و کمبود اکسژن (هیپوکسی) بافتی است. این امر، سبب فعال شدن NFkB می‌شود که بیان بسیاری از ژن‌های عوامل التهابی مثل ایترلوکین‌ها و TNF- α را واسطه‌گری می‌کند. این عوامل، سبب بازخوانی ماکروفاژها به بافت چربی و تداوم التهاب، اختلال در عملکرد سلول‌های بافت چربی و در نهایت، نکرور سلولی می‌شود (۱۲۴، ۱۱۹). ایترلوکین ۶ ستر CRP از کبد را نیز افزایش می‌دهد.

در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک حتی در افراد با وزن طبیعی، افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو مشاهده شده است. این یافته، مشابه یافته‌ای است که در افراد چاق مشاهده می‌شود. استرس اکسیداتیو نیز یک عامل مهم در فعال کردن NFkB است که واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کند (۱۱۹).

مقاومت به انسولینی که در تخمدان پلی کیستیک مشاهده می‌شود، ممکن است به دلیل یک اختلال در مسیر سیگنالی انسولین باشد که با افزایش فسفریلاسیون سرین و کاهش فعالیت پروتئین کیناز همراه است و این می‌تواند مسؤول ایجاد هیپرانسولینمی در این بیماران باشد (۱۲۵). ضمن این که افزایش فسفریلاسیون سرین در سوسترای گیرنده‌ی انسولین (IRS یا Insulin receptor substrate) سبب کاهش بیان ناقل گلوکز GLUT-4 (Glucose transporter type 4) و حساسیت به انسولین می‌شود (۱۲۶).

آسیب نخاعی

آسیب نخاعی (Spinal cord injury یا SCI)، یک فرایند التهابی کلاسیک است؛ چرا که پاتوفیزیولوژی آسیب نخاعی با اختلال در آکسون‌ها و غشای سلولی، مرگ سلولی، مهاجرت لکوسیت‌ها و تخریب غلاف میلین مشخص می‌شود (۱۲۷). آسیب نخاعی، می‌تواند با تروما، ویروس‌ها، تومورها و شیسستوزومیازیس (Schistosomiasis) ایجاد شود. این آسیب، یکی از ناتوان

References

- Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun* 2005; 19(5): 453-60.
- Helmerson J, Vessby B, Larsson A, Basu S. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation* 2004; 109(14): 1729-34.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114(12): 1752-61.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-33.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34(1): 39-58.
- Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(44): 15718-23.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56(7): 1761-72.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57(6): 1470-81.
- Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60(11): 2775-86.
- Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(6): 729-34.
- Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(5): 1286-92.
- Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5): 1219-23.
- Backhed F, Normark S, Schweda EK, Oscarson S, Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect* 2003; 5(12): 1057-63.
- Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; 3(4): 279-88.
- Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392.
- Boroni Moreira AP, Fiche Salles TT, do CGP, de Cassia Goncalves AR. Gut microbiota and the development of obesity. *Nutr Hosp* 2012; 27(5): 1408-14.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374-83.
- Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPARgamma-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem* 2011; 22(8): 712-22.
- Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(4): 738-47.
- Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1716-24.
- Burcelin R, Luche E, Serino M, Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases? *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 5107-17.
- Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie* 2011; 93(1): 39-45.
- Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(11): 1720-4.
- Sun L, Yu Z, Ye X, Zou S, Li H, Yu D, et al. A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care* 2010; 33(9): 1925-32.
- Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher f, Da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(3): E740-E747.
- Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011; 54(12): 3055-61.
- Teixeira TF, Collado MC, Ferreira CL, Bressan J, Peluzio MC. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutr Res* 2012; 32(9): 637-47.
- Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J* 2008; 22(7): 2416-26.
- Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gerard P, Harach T, Moser M, et al. Germ-free C57BL/6J mice are

- resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010; 24(12): 4948-59.
30. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* 2011; 3(9): 559-72.
 31. van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, Jansen EH, de Koning EJ, Rabelink TJ, et al. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J Lipid Res* 2003; 44(3): 576-83.
 32. Coll B, van Wijk JP, Parra S, Castro CM, Hoepelman IM, Alonso-Villaverde C, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on postprandial paraoxonase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Eur J Pharmacol* 2006; 544(1-3): 104-10.
 33. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2281-7.
 34. Deopurkar R, Ghanim H, Friedman J, Abuaysheh S, Sia CL, Mohanty P, et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 991-7.
 35. Kelly CJ, Colgan SP, Frank DN. Of microbes and meals: the health consequences of dietary endotoxemia. *Nutr Clin Pract* 2012; 27(2): 215-25.
 36. Schiffrin EJ, Parlesak A, Bode C, Bode JC, van't Hof MA, Grathwohl D, et al. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions. *Br J Nutr* 2009; 101(7): 961-6.
 37. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(6): 175-87.
 38. Bai N, Khazaei M, van Eeden SF, Laher I. The pharmacology of particulate matter air pollution-induced cardiovascular dysfunction. *Pharmacol Ther* 2007; 113(1): 16-29.
 39. Panasevich S, Leander K, Rosenlund M, Ljungman P, Bellander T, de Faire U, et al. Associations of long- and short-term air pollution exposure with markers of inflammation and coagulation in a population sample. *Occup Environ Med* 2009; 66(11): 747-53.
 40. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Nemery B. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett* 2004; 149(1-3): 243-53.
 41. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, de Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244-54.
 42. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007; 128(1): 92-105.
 43. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(1): 14-20.
 44. Calcada D, Vianello D, Giampieri E, Sala C, Castellani G, de Graaf A, et al. The role of low-grade inflammation and metabolic flexibility in aging and nutritional modulation thereof: a systems biology approach. *Mech Ageing Dev* 2014; 136-137: 138-47.
 45. Glaros TG, Chang S, Gilliam EA, Maitra U, Deng H, Li L. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5: 754-65.
 46. Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 105(4): 1333-41.
 47. Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)* 2012; 4(3): 166-75.
 48. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999; 18(49): 6853-66.
 49. Nishimura F, Soga Y, Yamashita A. Periodontal disease: Chronic low-grade inflammation accelerating aging. *Inflamm Regen* 2009; 29(3): 186-9.
 50. Gevirtz Nr, Tendler D, Lurinsky G, Wasserman LR. Clinical studies of storage iron with desferrioxamine. *N Engl J Med* 1965; 273: 95-7.
 51. Smith E, Kochwa S, Wasserman LR. Aggregation of IgG globulin in vivo. I. The hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. *Am J Med* 1965; 39: 35-48.
 52. Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 413-37.
 53. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil JM, Arques S, et al. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med* 2008; 263(6): 644-52.
 54. Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, et al. Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2003; 52(2): 142-5.
 55. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 27-32.
 56. Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 50(2): 638-44.
 57. Yan AW, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome associated with alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012; 4(4): 110-8.
 58. Queipo-Ortuno MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and

- biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(6): 1323-34.
59. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012; 91(2): 142-9.
 60. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34(3): J258-J265.
 61. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1793-801.
 62. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85-97.
 63. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-39.
 64. Tahergorabi Z, Khazaei M. Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 79.
 65. 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.
 66. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 461S-5S.
 67. Tahergorabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4): 247-53.
 68. Burdge GC, Calder PC. Plasma cytokine response during the postprandial period: a potential causal process in vascular disease? *Br J Nutr* 2005; 93(1): 3-9.
 69. Sallam N, Khazaei M, Laher I. Effect of moderate-intensity exercise on plasma C-reactive protein and aortic endothelial function in type 2 diabetic mice. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 149678.
 70. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7): 1145-50.
 71. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(7): 2365-70.
 72. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457(7228): 480-4.
 73. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4): 213-23.
 74. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444(7122): 1022-3.
 75. Cani PD, Possemiers S, van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091-103.
 76. Brun P, Castagliuolo I, Di L, V, Buda A, Pinzani M, Palu G, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(2): G518-G525.
 77. Netea MG, Hijmans A, van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, Kullberg BJ, et al. Toll-like receptor-4 Asp299Gly polymorphism does not influence progression of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(2): 94-9.
 78. Sanz Y, Santacruz A, de Palma G. Insights into the roles of gut microbes in obesity. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008; 2008: 829101.
 79. Barcia AM, Harris HW. Triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 7): S498-S503.
 80. Neves AL, Coelho J, Couto L, Leite-Moreira A, Roncon-Albuquerque R, Jr. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk. *J Mol Endocrinol* 2013; 51(2): R51-R64.
 81. Stoll LL, Denning GM, Weintraub NL. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(12): 2227-36.
 82. Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48(2): 670-8.
 83. Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut* 2009; 58(5): 704-20.
 84. Ewaschuk J, Endersby R, Thiel D, Diaz H, Backer J, Ma M, et al. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. *Hepatology* 2007; 46(3): 841-50.
 85. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1): 133-41.
 86. Lehr HA, Sagban TA, Ihling C, Zahringer U, Hungerer KD, Blumrich M, et al. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. *Circulation* 2001; 104(8): 914-20.
 87. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2001; 103(8): 1064-70.
 88. Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, Zhang W, Yano J, Doherty TM, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(29): 10679-84.
 89. Miller YI, Choi SH, Fang L, Harkewicz R. Toll-like receptor-4 and lipoprotein accumulation in macrophages. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19(7): 227-32.
 90. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated

- with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000; 25(2): 187-91.
91. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 1975-81.
 92. Greaves DR, Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 2002; 23(11): 535-41.
 93. Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Scott-Algara D. Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. *FEBS Lett* 2002; 519(1-3): 23-9.
 94. Chung S, Lapoint K, Martinez K, Kennedy A, Boysen SM, McIntosh MK. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes. *Endocrinology* 2006; 147(11): 5340-51.
 95. Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML, Hinkle CC, Pruscino L, Comiskey LL, et al. Innate immunity modulates adipokines in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2272-9.
 96. van der Crabben SN, Blumer RM, Stegenga ME, Ackermans MT, Endert E, Tanck MW, et al. Early endotoxemia increases peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 463-8.
 97. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3770-8.
 98. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med* 2013; 71(4): 174-87.
 99. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom Med* 2014; 76(3): 181-9.
 100. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010; 53(1): 10-20.
 101. Tasali E, Leproult R, Spiegel K. Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51(5): 381-91.
 102. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 678-83.
 103. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49(5): 837-45.
 104. Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimaki M, Mattsson N, Raitakari OT, Puttonen S, et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol* 2009; 28(1): 108-16.
 105. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71(2): 171-86.
 106. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(3): 355-66.
 107. Tousoulis D, Drolas A, Antoniadis C, Vasiliadou C, Marinou K, Latsios G, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. *Int J Cardiol* 2009; 134(2): 238-43.
 108. Jatzczak B, Leszek J, Siemieniec I, Sochocka M, Wisniewska A, Tarkowski R, et al. Age- and disease-related innate immunity of human leukocytes ex vivo. *Exp Gerontol* 2012; 47(1): 8-13.
 109. Blach-Olszewska Z, Leszek J. Mechanisms of over-activated innate immune system regulation in autoimmune and neurodegenerative disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3(3): 365-72.
 110. Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease--the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brain Res Bull* 2012; 89(3-4): 144-9.
 111. Dutta G, Zhang P, Liu B. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22(5): 453-64.
 112. Liu M, Bing G. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; 2011: 327089.
 113. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007; 55(5): 453-62.
 114. Pan W, Kastin AJ. TNFalpha transport across the blood-brain barrier is abolished in receptor knockout mice. *Exp Neurol* 2002; 174(2): 193-200.
 115. Gao HM, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong JS, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 81(6): 1285-97.
 116. Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 10.
 117. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18(6): 618-37.
 118. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373(1-2): 68-76.
 119. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015; 149(5): R219-R227.
 120. Benson S, Janssen OE, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K, et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary

- syndrome. *Brain Behav Immun* 2008; 22(2): 177-84.
121. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2453-5.
 122. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335(1): 30-41.
 123. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48(4): 437-41.
 124. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(12): 974-8.
 125. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(2): E392-E399.
 126. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* 2012; 77(4): 300-5.
 127. Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, Higashi H, Shimoji K, Yoshimura M. Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. *J Physiol* 2001; 532(Pt 1): 241-50.
 128. Frost F, Roach MJ, Kushner I, Schreiber P. Inflammatory C-reactive protein and cytokine levels in asymptomatic people with chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(2): 312-7.
 129. Manns PJ, McCubbin JA, Williams DP. Fitness, inflammation, and the metabolic syndrome in men with paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(6): 1176-81.
 130. Wang TD, Wang YH, Huang TS, Su TC, Pan SL, Chen SY. Circulating levels of markers of inflammation and endothelial activation are increased in men with chronic spinal cord injury. *J Formos Med Assoc* 2007; 106(11): 919-28.
 131. Beattie MS. Inflammation and apoptosis: linked therapeutic targets in spinal cord injury. *Trends Mol Med* 2004; 10(12): 580-3.
 132. Trivedi A, Olivas AD, Noble-Haeusslein LJ. Inflammation and Spinal Cord Injury: Infiltrating Leukocytes as Determinants of Injury and Repair Processes. *Clin Neurosci Res* 2006; 6(5): 283-92.
 133. da Silva AE, de Aquino L, V, Ruiz da SF, Lira FS, Dos Santos RV, Rosa JP, et al. Low-grade inflammation and spinal cord injury: exercise as therapy? *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 971841.

Chronic Low-Grade Inflammation: Etiology and Its Effects

Fereshteh Asgharzadeh¹, Reza Rouzbahani², Majid Khazaei³

Review Article

Abstract

Chronic low-grade inflammation is a Para-clinical finding in several diseases including obesity, diabetes, nervous diseases and etc. Numerous studies have been done to determine the causes and effects of low-grade inflammation on the body. Today, chronic low-grade inflammation is considered in pathogenesis of these diseases. Chronic inflammation is reflected by increased circulating levels of gram-negative bacterial endotoxin lipopolysaccharide (LPS) which is associated by high level of inflammatory markers. Numerous factors can be involved in induction and progression of low-grade inflammation which lead to some consequences on different parts of body. In this review, we aimed to discuss about the causes and consequences of low-grade inflammation.

Keywords: Inflammation, Inflammatory markers, Lipopolysaccharide

Citation: Asgharzadeh F, Rouzbahani R, Khazaei M. **Chronic Low-Grade Inflammation: Etiology and Its Effects.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 408-21.

1- MSc Student, 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

3- Professor, Neurogenic Inflammation Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.ac.ir