مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۲۸۰-۲۷۱

ارتباط معکوس لیکوپن و توده چربی بدن با سیستم ایمنی هومورال دربیماران دیابتی نوع ۲: یک نقش احتمالی در ایجاد اتروژنز

نسترن شریعت زاده[۱]، ملیحه زاهدی راد[۱]، تیرنگ رضا نیستانی[۲]، علی کلایی[۱]، نیلوفر خلجی[۱]، اعظم غروی[۱]، مریم سلیمانی[۲]

۱- گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- نویسنده مسئول: گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران پست الکترونیکی: neytr@yahoo.com

۳- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM) معمولا افراد را تحت عوارض کوتاه و دراز مدت قرار می‌دهد. هدف از این تحقیق تعیین اثرات احتمالی دوز فیزیولوژیک لیکوپن و توده چربی بدن بر روی سیستم ایمنی هومورال در بیماران دیابتی نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: ۳۵ دیابتی نوع ۲ با سن ۹±۵۴ سال (زن و مرد) انتخاب و وارد کار آزمائی بالینی دو سوکور مورد- شاهدی ۲ ماهه شدند. بعد از دوره ۲ هفته‌ای پاکسازی با منع مصرف منابع غذائی لیکوپن، بیماران ۸ هفته به دو گروه دریافت کننده مکمل لیکوپن (۱۰mg/d) (n=۱۶) یا پلاسبو (n=19) تقسیم شدند. به بیماران آموزش داده شد که در طول مطالعه حتی الامکان رژیم غذائی و فعالیت بدنی خود را تغییر ندهند.

یافته‌ها: در گروه دریافت کننده مکمل لیکوپن سطح سرمی لیکوپن افزایش داشت (P <۰/۰۰۱). در حالی که دریافت رژیمی انرژی و مواد مغذی آن‌ها تغییری نداشت، در گروه دریافت کننده مکمل لیکوپن نسبت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام به شاخص مالون دی آلدئید به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (P=۰/۰۰۷). سطح سرمی لیکوپن به‌طور معنی داری با IgG آن‌ها ارتباط داشت (p=۰/۰۰۸ و r =۰/۳۳۸). در مقابل، تغییرات سطح سرمی لیکوپن به‌طور مستقیم با IgM آن‌ها رابطه داشت (p= ۰/۰۴۴ و r =۰/۴۱۵). تغییرات مقادیر توده چربی به شکل قابل توجهی مستقیما با IgG رابطه داشت (p= ۰/۰۴۴ و r = ۰/۴۱۵) اما رابطه معکوسی با IgM دیده شد (p= ۰/۰۲۱ و r = - ۰/۴۶۹).

نتیجه‌گیری: در صورتی که چربی بدنه‌ای باعث بهبود سیستم ایمنی هومورال سازگار شود، احتمالا لیکوپن از طریق ممانعت از تشکیل MDA/LDL، باعث کاهش پاسخ ایمنی هومورال بخش سازگار وابسته به T cell می‌شود. این یافته دلالت بر نقش پیشگیری کننده لیکوپن از بروز عوارض دراز مدت دیابت، بخصوص آتروژنز دارد.

واژگان کلیدی: دیابت ملیتوس نوع ۲، توده چربی، لیکوپن، استرس اکسیداتیو

مقدمه

دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM) معمولا افراد را تحت عوارض کوتاه و دراز مدت قرار می‌دهد. زمانی که عوارض اولیه دیابت با استفاده از راهکارهای تغذیه و دارو کنترل شوند، عوارض بعدی،که غالبا موذی تر و جدی ترند، بیماران را در طول زندگی در معرض خطر قرار می‌دهد (۲، ۱). اختلالات قلب و عروق (CVD) و اترواسکلروزیس جزء متداول ترین عوارض طولانی مدت دیابت است (۴، ۳). حجم زیادی از شواهد پیشنهاد می‌کنند که علت این رخدادها استرس اکسیداتیو است، استرس اکسیداتیو حالتی است که در آغاز در آن عدم تعادل پرو اکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌ها اتفاق می‌افتد که البته بیشتر در جهت تشکیل پرواکسیدان‌ها است و نتیجه دیگر ان آتروژنز است (۶، ۵). تعدادی از مطالعات تجربی و مطالعات انسانی در مورد اثرات دوزهای متفاوت انواع انتی اکسیدان‌ها است که این ترکیبات باعث تضعیف اثرات استرس اکسیداتیو در دیابتی‌ها می‌شود (۱۸، ۱۷). البته نتایج این مطالعات با سایر مطالعاتی که قادر به نشان دادن اثرات مفید مکمل انتی اکسیدان‌ها نبودند، تناقض دارد (۱۶، ۱۳، ۹).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

لیکوپن، رنگ طبیعی گوجه فرنگی و محصولات آن و یک آنتی اکسیدان بالقوه است (۱۹). اثرات تنظیم کنندگی لیکوپن در مطالعات انسانی و حیوانی ارزیابی شده است. به منظور ارزیابی اثرات آنتی اکسیدانی و تنظیمی لیکوپن بر سیستم ایمنی بدن یک کارآزمائی بالینی با دوزهای فیزیولوژیک بر روی افراد دیابتی نوع ۲ انجام شد. برای اولین بار ما در افراد دیابتی نوع ۲ نشان دادیم که مقدار توده چربی بر روی پاسخ ایمنی هومورال نقش موثری دارد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه: این مطالعه به شکل کار آزمائی بالینی دو سوکور با دو گروه کنترل و پلاسبو به مدت ۸ هفته بر روی ۳۵ بیمار دیابتی نوع ۲ (T2DM) انتخاب شده از انجمن دیابت ایران انجام شد. هدف مطالعه برای بیماران توضیح داده شد. سپس فرم رضایت نامه توسط بیماران تکمیل شد و به آن‌ها نحوه استفاده از رژیم غذایی عاری از لیکوپن به مدت ۲ هفته (wash out) آموزش داده شد. بعد از این دوره ۲ هفته‌ای (در شروع مطالعه)، دوره مداخله به مدت ۸ هفته انجام و سپس ارزیابی‌های ایمنولوژی، بیوشیمیایی، رژیمی و آنتروپومتری برای تمام بیماران انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تائید شده بود.

نمونه‌ها: به‌طور کلی تعداد ۳۵ بیمار دیابتی نوع ۲، ۷۰-۳۵ ساله (۹ ± ۵۴ سال) از هر دو جنس (۱۹ زن و ۱۶ مرد) از انجمن دیابت ایران وارد مطالعه شدند. بیمارانی که سیگاری بودند، تحت تاثیر سایر بیماری‌ها مثل آلرژی غذایی قرار داشتند، افراد مبتلا به اختلالات اتوایمون، کبدی، تیروئیدی، کلیوی و کسانیکه مکمل‌های ویتامین C یا E می‌گرفتند، یا کسانی که در طول مطالعه تغییرات دارویی داشتند، از مطالعه حذف شدند. مدت ابتلا به دیابت از زمان تشخیص کمتر از ۸ سال بود. نمونه‌ها به دو گروه دریافت کننده مکمل لیکوپن (تعداد ۱۶ نفر، ۹ زن و ۷ مرد) یا دارونما (تعداد ۱۹نفر، ۱۰ زن و ۹ مرد) تقسیم شدند و از نظر سن و جنس همسان شدند. به تمام بیماران در مورد ثابت نگه داشتن رژیم غذایی و فعالیت بدنی در طی دوره مطالعه آموزش داده شد.

آنتروپومتری: وزن، قد، دور کمر و دور باسن اندازه گرفته شد و شاخص توده بدنی با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

BMI = (kg) وزن / (قد (m^2)

ارزیابی رژیم غذایی: ارزیابی دریافت رژیمی با گرفتن دو روز یادآمد ۲۴ ساعته انجام شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار Food Processor II (FPII) اصلاح شده برای غذای ایرانی به انرژی و مواد مغذی تبدیل شد.

آنالیز ترکیب بدن: آنالیز ترکیب بدن با استفاده از دستگاه Bioelectrical impedance analysis (BIA) (مدل Quadscan 400, BodyStat, UK) در حالت ناشتا انجام شد. این سیستم قادر به تخمین انرژی متابولیک استراحت بود که در این مطالعه به عنوان انرژی متابولیک پایه (BMR) در نظر گرفته شد.

بررسی‌های آزمایشگاهی: ۱۰ میلی لیتر نمونه خون وریدی گرفته شد و در دو لوله که یکی دارای ضد انعقاد بود و دیگری ضد انعقاد نداشت، تقسیم شد. سرم بدست آمده از نمونه‌های منعقد شده بعد از یک ساعت ماندن در دمای اتاق (RT) با دور g ۲۵۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق سانتریفوژ شد. سپس قند خون ناشتا (FBS) بلافاصله اندازه‌گیری شد، و مابقی نمونه سرم تقسیم و برای انجام سایر آزمایشات به ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد. نمونه بزاق به شکل تازه جمع آوری شد و برای اندازه‌گیری sIgA در ظروف شیشه‌ای دردار در ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. از نمونه خون دارای ضد انعقاد حداکثر ۲ ساعت بعد از نمونه‌گیری برای اندازه‌گیری HbA1c استفاده شد. اندازه‌گیری قند خون ناشتا با استفاده از کیت آنزیمی تجاری (پارس آزمون، ایران)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) با استفاده از اسپکتروفتومتری بعد از جداسازی اولیه با کروماتوگرافی اندازه گرفته شد (G.D. S. r. I. , Milan, Italy).

در این مطالعه از نسبت ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم (TAC) به مالون دی آلدئید سرم (MDA) برای ارزیابی تعادل آنتی اکسیدان به پراکسیدان استفاده شد. TAC با استفاده از 2, 2''-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) (ABTS) به عنوان معرف اندازه‌گیری شد. پتاسیم پرسولفات باعث تبدیل شدن ABTS به رادیکال کاتیون ABTS ($ABTS^{o+}$) می‌شود که رنگ سبز آبی دارد و حداکثر جذب آن در ۷۳۴ نانومتر است. افزودن محلول آنتی اکسیدانی به ترکیب فوق باعث کاهش شدت رنگ ترکیب می‌شود. این میزان کاهش به غلظت و فعالیت آنتی اکسیدان بستگی دارد. این رنگ زدایی به صورت درصد ممانعت

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

$ABTS^{o+}$ توضیح داده می‌شود که مبتنی بر تفاوت جذب اولیه و ثانویه تقسیم بر جذب اولیه ضربدر ۱۰۰ می‌باشد (۲۴). درصد ممانعت با فعالیت آنتی اکسیدانی آلبومین سرم گاوی (BSA) به عنوان استاندارد مقایسه شد. نتایج بر اساس mmol/LBAS بیان شد. MDA سرم با استفاده از متد مواد واکنشگر تیوباربیتوریک اسید (TBARS) که قبلاً توضیح داده شده است با کمی تغییرات اندازه گرفته شد (۲۵). به طور خلاصه پروتئین‌ها با استفاده از تری کلرو استیک (TCA) رسوب داده شدند و رسوب با سید سولفوریک ۰/۰۵ مولار شستشو داده شد و بعد با TBA در ۱۰۰-۹۰ درجه سانتی‌گراد به مدت نیم ساعت واکنش داده شد. در pH=۲-۳ یک مولکول MDA به دو مولکول TBA وصل می‌شود و یک ترکیب صورتی رنگ ایجاد می‌کند. سپس این ترکیب صورتی با n- بوتانول استخراج شده و جذب در ۵۳۲ نانومتر در مقابل n- بوتانول به‌عنوان بلانک اندازه‌گیری می‌شود. غلظت سرمی MDA با استفاده از منحنی استاندارد تعیین شد. سیستم ایمنی هومورال با استفاده از تعیین IgG و IgM و C3 سرم و sIgA بزاق به‌وسیله روش single radial Immunodiffusion (SRID) اندازه‌گیری شد (Biogen, Iran).

نسبت اتوآنتی بادی‌های سرم به ox-LDL (anti ox-LDL Abs) با استفاده از تکنیک ارزیابی ELISA (Biomedica, Biomedica Gruppe, Austria) برای شناسایی تغییرات احتمالی در پاسخ ایمنی هومورال تعیین شد.

آنالیز آماری: توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از کولموگروف اسمیرنوف ارزیابی شد. مقایسه میانگین با استفاده از آزمون student t test و در صورت نرمال نبودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون من ویتنی انجام شد. همبستگی‌ها با استفاده از معادله پیرسون تعیین شد. حد بالای از پیش تعیین شده معنی دار بودن در بررسی $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. همه آنالیزهای آماری با نرم افزار SPSS 11.5 انجام شد.

یافته‌ها

تقریباً همه داده‌ها به استثنای TAC/MDA و anti-ox-LDL و IgG در آزمون کولموگرف-اسمیرنوف توزیع نرمال داشتند. در ابتدا و انتهای مداخله تفاوت معنی دار در دریافت انرژی و مواد مغذی بین دو گروه دیده نشد (جدول ۱). تفاوت معنی‌دار در اطلاعات مربوط به ترکیب بدن و آنتروپومتری بین دو گروه دیده نشد (جدول ۲).

سطح لیکوپن سرم به طور معنی داری در گروه لیکوپن افزایش داشت ($P< ۰/۰۰۱$). در حالی که در دو گروه غلظت سرمی بتا کاروتن تغییر معنی دار آماری نشان نداد. این دال بر این است که مکمل لیکوپن باعث افزایش سطح لیکوپن سرم می‌شود. در حالی که متوسط غلظت سرمی MDA حدود ۰/۶ nM/mL در گروه لیکوپن کاهش داشت، در گروه دارونما افزایش حدود ۰/۴ mM/mL دیده شد. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P =۰/۰۰۳$). در گروه لیکوپن مکمل لیکوپن باعث تغییر معنی دار در TAC سرم نشده بود و نسبت TAC/MDA به‌طور معنی داری افزایش یافته بود (Mann-Whitney U-Wilcoxon p= ۰/۰۰۷).

سطوح سرمی IgG و sIgA بزاق تغییرات معنی داری نداشت. متوسط سطوح IgM در گروه لیکوپن ۱۵ mg/dl افزایش داشت در حالی که در گروه دارونما کاهش کمی در IgM سرم (۶ mg/dL) دیده شد. به هرحال این تغییرات معنی دار نبود (جدول ۳). سطوح سرمی anti-ox-LDL IgG نتایج قابل توجهی به همراه داشت که معنی دار نبودند. چون در گروه لیکوپن کاهش (۱۶/۲ mIU/mL-) و در گروه دارونما افزایش جزئی (۸/۵ mIU/mL+) نشان داده شده بود. همبستگی معنی دار معکوسی بین تغییرات سطح سرمی لیکوپن و MDA ($p<0.001$،$r=-0.56$). و بین سطح سرمی لیکوپن و IgG($r = ۰/۳۳۸$ و $P= ۰/۰۰۸$) دیده شد. در حالی که همبستگی مستقیمی بین سطوح سرمی لیکوپن و IgM وجود داشت ($r = ۰/۴۶۶$، $P =۰/۰۰۵$). تغییرات MDA سرم و FBS نمایانگر همبستگی مشابهی بود ($r=۰/۴۶۶$، $p=۰/۰۰۵$). یک همبستگی مستقیم بین غلظت سرمی گلوکز و anti-ox-LDL IgG وجود داشت ($r =۰/۴۸۳$ و $p=۰/۰۱۲$). به‌طور کلی وزن بدن و افزایش ذخایر چربی همبستگی مستقیمی با IgM سرم و سطوح C3 نشان داد ولی همبستگی معکوسی با سطوح IgG و MDA سرم داشت (جدول ۴).

به عنوان مثال تغییرات مقادیر توده چربی (FM) به‌طور مستقیم با IgG ارتباط داشت ($r = ۰/۴۱۵$ و $P =۰/۰۴۴$) ولی رابطه معکوسی با IgM سرم داشت ($r = -۰/۴۶۹$ و $p=۰/۰۲۱$).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول ۱. تخمین دریافت انرژی و برخی مواد مغذی روزانه در گروه دریافت کننده مکمل لیکوپن (تعداد ۱۶ نفر) و دارونما (تعداد ۱۹ نفر)

اجزای غذایی	گروه	مکمل (n =۱۶)	دارونما (n=۱۹)
انرژی (کیلو کالری)	ابتدای مطالعه	۱۳۹۵/۳ ± ۶۳۰/۶	۱۴۸۹/۹ ± ۷۴۶/۲
	انتهای مطالعه	۱۴۱۰/۸ ± ۶۸۲/۷	۱۶۳۵/۸ ± ۴۳۹/۸
	تفاوت	۰/۹ ± ۱۲/۵	۲/۵ ± ۱۴/۸
پروتئین (گرم)	ابتدای مطالعه	۴۰/۴ ± ۱۸/۳	۵۶/۵± ۲۱/۶
	انتهای مطالعه	۵۶/۲ ± ۲۴/۹	۶۸/۸ ± ۲۳/۹
	تفاوت	۱۸/۴ ± ۱۸/۳	۱۲/۲ ± ۳۲/۳
کربوهیدرات (گرم)	ابتدای مطالعه	۱۶۵/۶ ± ۹۲/۹	۱۶۶/۷± ۱۰۶/۱
	انتهای مطالعه	۱۶۷/۶ ± ۸۵/۸	۱۹۹/۱± ۷۰/۴
	تفاوت	۱۹/۹ ± ۵۳/۲	۳۲/۴± ۱۱۷/۷
چربی کل (گرم)	ابتدای مطالعه	۶۶/۸ ± ۳۱/۷	۶۹/۹± ۴۰/۹
	انتهای مطالعه	۶۰/۱ ± ۳۸/۴	۶۶/۵± ۲۸/۳
	تفاوت	-۵ ± ۲۰/۲	-۳/۴± ۲۳/۹
فیبر (گرم)	ابتدای مطالعه	۱۶/۱ ± ۸/۴	۱۹± ۱۳/۳
	انتهای مطالعه	۱۶/۲ ± ۸	۲۱/۵± ۱۳/۲
	تفاوت	-۹ ± ۱۲/۵	-۲/۵± ۱۴/۸
ویتامین C (میلی گرم)	ابتدای مطالعه	۱۰۷/۸ ± ۸۷/۹	۱۰۸/۸± ۱۰۶/۴
	انتهای مطالعه	۷۷/۲ ± ۸۷/۲	۸۴/۷± ۸۱/۹
	تفاوت	-۳۴/۷ ± ۱۲۷/۱	-۲۴/۱± ۱۰۲/۱
ویتامین E (میلی گرم)	ابتدای مطالعه	۲۷/۶ ± ۱۸/۹	۲۸/۷± ۱۹/۸
	انتهای مطالعه	۲۶/۴ ± ۱۹/۶	۲۷/۳± ۱۸/۸
	تفاوت	-۲/۷ ± ۸/۶	-۱/۳± ۹/۴
سلنیوم (میلی گرم)	ابتدای مطالعه	۱۰۷/۸ ± ۸۷/۹	۱۰۸/۸± ۱۰۶/۴
	انتهای مطالعه	۷۷/۲ ± ۸۷/۲	۸۴/۷± ۸۱/۹
	تفاوت	۱۹/۹ ±۳۶/۴	۴۶/۸± ۷۴/۳
روی (میلی گرم)	ابتدای مطالعه	۵/۶ ± ۳/۱	۷/۶± ۲/۷
	انتهای مطالعه	۶/۷ ± ۲/۶	۹/۶± ۴/۶
	تفاوت	۲/۰ ± ۲/۰	۲/۰± ۴/۹

جدول ۲. تعدادی از داده‌های آنتروپومتری در گروه دریافت کننده مکمل لیکوپن (۱۶ = n) و دارونما (n=۱۹)

مشخصات	گروه	لیکوپن (n= ۱۶)	دارونما (n= ۱۹)
سن		۵۶/۰ ± ۸/۵	۵۴/۹± ۸/۵
وزن (کیلوگرم)	ابتدای مطالعه	۷۰/۸ ± ۱۲/۵	۷۵/۳± ۱۰/۹
	انتهای مطالعه	۶۸/۷ ± ۹/۷	۷۵/۴±۱۰/۵
	تفاوت	-۲/۱ ± ۳/۹	۰/۱±۱/۶
شاخص توده بدن(کیلو گرم /متر مربع)	ابتدای مطالعه	۲۷/۱ ± ۳/۷	۲۸/۸±۴
	انتهای مطالعه	۲۶/۱ ± ۲/۵	۲۸/۸±۴/۳
	تفاوت	-۰/۷ ± ۱/۶	۰/۰۲±۰/۶
دور کمر (سانتی متر)	ابتدای مطالعه	۱۰۱/۱ ± ۷/۵	۱۰۲/۵±۸/۵
	انتهای مطالعه	۹۸/۶ ± ۶/۹	۱۰۳/۹±۹/۳
	تفاوت	-۲/۴ ±۶/۹	۱/۴±۵/۶
نسبت دور کمر به باسن	ابتدای مطالعه	۰/۹۸ ±۰/۰۴	۰/۹۵±۰/۰۶
	انتهای مطالعه	۰/۹۵ ±۰/۰۷	۰/۹۵±۰/۰۵
	تفاوت	-۰/۰۳ ±۰/۰ ۷	-۰/۰۰۳±۰/۰۴
متابولیسم پایه (کیلو کالری)	ابتدای مطالعه	۱۴۴۶/۸ ±۲۱۱/۷	۱۵۷۶/۰±۲۶۷/۹
	انتهای مطالعه	۱۴۵۴/۱ ±۲۲۶/۹	۱۵۵۱/۱±۲۶۵/۴
	تفاوت	۷/۴ ±۳۶/۳	-۲۴/۹±۹۱/۵
توده چربی (٪ وزن بدن)	ابتدای مطالعه	۲۲/۷ ±۷/۶	۲۵/۴±۸/۰
	انتهای مطالعه	۲۱/۲ ±۶/۸	۲۴/۹±۸/۲
	تفاوت	-۱/۵ ±۲/۳	۰/۲±۱/۵

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول ۳. تغییرات برخی آنالیت‌ها در گروه دریافت کننده مکمل لیکوپن (n=۱۶) و دارونما (n=۱۹)

آنالیت	گروه	لیکوپن	دارونما
HbA1c (٪)	ابتدای مطالعه	۱۰/۰ ±۱/۷	۹/۵±۱/۸
	انتهای مطالعه	۹/۳ ±۱/۳	۸/۷±۱/۴
	تفاوت	-۰/۷ ±۱/۷	-۰/۸±۲/۴
C3 (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۱۰۳/۲ ±۲۸/۴	۸۵/۷±۲۷/۰
	انتهای مطالعه	۱۱۱/۰ ±۴۱/۷	۹۹/۳±۳۲/۸
	تفاوت	۷/۸ ±۴۰/۲	۱۳/۶±۴۸/۷
sIgA (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۹/۳ ±۳/۸	۸۵/۷±۲۷/۰
	انتهای مطالعه	۱۰ ±۳/۴	۸۵/۷±۲۷/۰
	تفاوت	۱۰۳/۲ ±۲۸/۴	۸۵/۷±۲۷/۰
IgM(mg/dl)	ابتدای مطالعه	۲۰۷/۷ ±۳۵/۷	۲۱۹/۴ ± ۷۱/۲
	انتهای مطالعه	۲۲۷/۲ ± ۴۲/۶	۲۱۵/۴ ± ۵۷/۷
	تفاوت	۱۹/۵ ± ۳۶/۹	- ۵/۹ ± ۴۷/۵
IgG(mg/dl)	ابتدای مطالعه	۱۴۷۱/۳ ± ۵۷۲/۸	۱۴۲۲/۳ ± ۳۱۸/۶
	انتهای مطالعه	۱۴۶۲/۸ ± ۵۷۲/۹	۱۲۵۱/۸ ± ۲۶۱/۷
	تفاوت	-۸/۴ ± ۵۷۹/۵	-۱۷۰/۵ ± ۳۷۷/۴

جدول ۴. بعضی از همبستگی‌ها بین متغیرهای تحت مطالعه

متغیر	وزن (کیلو گرم)	شاخص توده بدن (کیلوگرم /متر مربع)	دور کمر (سانتی‌متر)	نسبت دور کمر به باسن	توده چربی (٪)
IgG(mg/dl)	r = ۰/۴۹۴ p = ۰/۰۰۳	r = ۰/۴۹۵ p = ۰/۰۰۳	r = ۰/۴۰۰ p = ۰/۰۱۷	-	r= ۰/۴۱۵ p = ۰/۰۴۴
IgM(mg/dl)	-	-	-	-	r = - ۰/۴۶۹ p = ۰/۰۲۱
C3(mg/dl)	r = -۰/۳۸۳ p = ۰/۰۲۳	-	r = -۰/۳۵۷ p = ۰/۰۳۵	-	-
MDA(Nm/ml)	-	r = ۰/۳۸۶ p = ۰/۰۲۲	r = ۰/۳۵۳ p = ۰/۰۳۸		

بحث

عملکردهای سلول ایمنی مانند انتقال پیام و بیان ژن تحت تاثیر تعادل اکسیدان آنتی اکسیدان قرار دارد (۲۶). بنابراین انتظار می‌رود که (حداقل از نظر تئوری) آنتی اکسیدان‌ها اثرات تعدیل کننده‌ای روی پاسخ‌های ایمنی داشته باشند.

آترواسکلروز به عنوان یک بیماری التهابی شناخته شده است که در آن ایمنی ذاتی و سازگار شده دخالت دارند (۳۰-۲۷). از طرف دیگر نقش استرس اکسیداتیو به عنوان یک فاکتور مستقل در پاتوژنز CVD را نباید دور از نظر داشت (۳۱، ۱۷). تشکیل ضایعات آترواسکلروتیک ممکن است در اثر تغییر اکسیداسیون LDL با مکانیسم‌های مختلف بهبود یابد (۳۲). به عنوان مثال محصولات LDL کمی اکسید شده (mm-LDL) و LDL کامل اکسید شده (ox-LDL) می‌تواند به صورت مستقیم یا غیر مستقیم باعث بکارگیری سلول‌های T و مونوسیت‌ها و تمایز مونوسیت‌ها به ماکروفاژها شود (۳۳). این تغییرات ساختاری LDL ممکن است باعث تشکیل neo-self determinant شود (۳۲). در شرایط استرس اکسیداتیو درون بدن مولکول LDL می‌تواند

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

همراه با تجزیه اسیدهای چرب چند غیر اشباع و تشکیل MDA تغییر نماید. تغییرات شکل مولکول لیپوپروتئین می‌تواند برای تولید ساختارهایی شبیه ترکیبات خارجی کافی باشد و این باعث تشکیل آنتی بادی خاص و پاسخ ایمنی ویژه سلول‌های T شود. این آنتی بادی‌ها اساساً ایزوتایپ IgG دارند و معمولاً پروآتروژنیک هستند و با ایجاد ضایعات ارتباط دارند (۳۲). در واقع پاسخ IgG که عمدتاً با سازگاری ایمنی ارتباط دارد می‌تواند باعث افزایش برداشت ox-LDL-IgG توسط ماکروفاژها از طریق مکانیسم مرتبط با Fc شود. در مقابل IgM و IgA عمدتاً با ایمنی ذاتی در ارتباط هستند و می‌توانند با ماکروفاژها پیوند تشکیل دهند و مانع برداشت ذرات ox-LDL و افزایش کلیرانس پلاسمایی LDL دارای اپیتوپ‌های فسفولیپیدی اکسید شده شود (۳۴).

یافته‌های جدید ما در مورد همبستگی سطوح لیکوپن سرم و IgM خیلی مهم است، چون دلالت بر این دارد که لیکوپن فقط یک افزایش دهنده معمولی سیستم ایمنی نیست، اما با بازوی ذاتی پاسخ ایمنی همراه است (anti-atherogenic) و تنظیم کننده سایر جنبه‌های ایمنی منجمله پاسخ وابسته به T cell است.

در گروه دریافت کننده لیکوپن، افزایش سطوح لیکوپن سرم با کاهش استرس اکسیداتیو همراه است که دال بر این است که لیکوپن با ممانعت از تشکیل MDA-LDL اتروژنیک، ممکن است دارای پتانسیل ممانعت کننده از برداشت OX-ldl به‌وسیله ماکروفاژها، تشکیل سلول‌های کفی (Foam cell) و تحریک پاسخ وابسته به T cell ویژه پروآتروژنیک باشد. بر همین اساس سطوح سرمی anti ox-LDL Abs در گروه دریافت کننده لیکوپن تمایل به کاهش دارد. یافته‌های مربوط به افرادی که در بافت چربی غلظت بالائی از لیکوپن و در نتیجه بر روی عروق خونی شان لایه نازکی از اندوتلیوم داشته اند، و در نتیجه خطر حملات قلبی آن‌ها بیشتر بوده است، از این فرضیه حمایت بیشتری کرده است (۳۵).

از سویی همبستگی مستقیم بین IgG سرم با وزن، BMI، دور کمر، و مهمتر از همه FM و از سوی دیگر همبستگی معکوس C3 سرم با دور کمر و IgM با FM، نشان می‌دهند که چاقی شکمی به‌طور همزمان باعث افزایش بخش سازگار (آتروژنیک) و کاهش بخش ذاتی (ضد آتروژنیک) سیستم ایمنی هومورال می‌شود. این تغییرات می‌توانند در آتروژنز نقش داشته باشند.

نقش تقویت استرس اکسیداتیو مستقل از نوسانات سطح گلوکز خون، در چاقی بویژه چاقی شکمی به اثبات رسیده است (۳۶). در نتیجه دیابت نوع ۲ با چاقی مرکزی همراه است (۳۸، ۳۷) و بالا بودن مزمن قند خون مستقیماً باعث استرس اکسیداتیو می‌شود (۴۰، ۳۹، ۱۸). بیمارن دیابتی به صورت خاص برای کنترل وزن و دریافت انتی اکسیدان‌ها نیاز به مراقبت‌های غذائی دارند. درتعدادی از مطالعات از آنتی اکسیدان‌های مختلف برای سرکوب استرس اکسیداتیو بیماران دیابتی نوع ۲ استفاده شده است (۱۲-۹، ۱۶-۱۴)، بعضی ازمطالعات نتوانستند اثرات مفید دوزهای مصرفی آنتی اکسیدان‌ها را در تحقیقات خود نشان دهند (۱۶، ۹).

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که مهم تر از اثر افزایش سطوح سرمی لیکوپن ایجاد شده در اثر دریافت لیکوپن که مورد تائید سایر مطالعات هم بوده است، این نکته است که حتی دوز فیزیولوژیکی لیکوپن هم می‌تواند پراکسیداسیون چربی را در وضعیت شدید استرس اکسیداتیو سرکوب نماید (۱۸، ۱۷). ارتباط مستقیم مشاهده شده بین سطح سرمی گلوکز و anti ox-LDL Abs و از سوی دیگر بین تغییرات گلوکز سرم و MDA نمایانگر اثر مطلوب سازی سطح گلوکز سرم بر روی کاهش اکسیداسیون LDL (۴۱) و در نتیجه تشکیل آنتی ژن neo-self است.

بر اساس اطلاعات ما این اولین مطالعه انجام شده بر روی ارتباط معکوس لیکوپن و توده چربی با سیستم هومورال دیابتی‌های نوع ۲ است. ما بر اساس یافته‌های این بررسی پیشنهاد می‌کنیم که لکوپن به عنوان یک آنتی اکسیدان بالقوه مانع از پراکسیداسیون لیپیدی و تشکیل MDA و MDA-LDL دارای neo-epitopes می‌شود که پاسخ وابسته به T cell ویژه پروآتروژنیک و تشکیل آنتی بادی‌های مخصوص بویژه ایزوتایپ IgG را تحریک می‌کند. لیکوپن می‌تواند از طریق افزایش تولید آنتی بادی‌های طبیعی (بویژه ایزوتایپ IgM) که بخشی از ایمنی ذاتی هستند، با برداشت ox-LDL توسط ماکروفاژها و به دنبال آن تشکیل

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

سلول‌های کفی تداخل کند. افزایش ذخایر چربی بویژه در نواحی بدنه‌ای که غالباً در بیماران دیابتی نوع ۲ مشاهده می‌شود، می‌تواند از طریق آدیپوسیتوکین‌های التهابی پاسخ ایمنی متناسب شده وابسته با سلول‌های T را افزایش دهد.

سپاسگزاری

بودجه این پروژه تحقیقاتی توسط انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور تامین شده است و تمام بررسی‌های آزمایشگاهی در آزمایشگاه پژوهش‌های تغذیه‌ای انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور انجام شد. از دکتر اسدالله رجب ریاست انجمن دیابت ایران و تمام بیماران شرکت کننده در این پروژه به خاطر همکاری صمیمانه شان تشکر می‌کنیم و امیدواریم که بتوانیم راه هایی برای زندگی راحت تر دیابتی‌ها پیدا نمائیم.

References

1. Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. Diabetes Care 1998; 21 Suppl 3:C35-8. 2. Nicolucci A, Carinci F, Ciampi A. Stratifying patients at risk of diabetic complications: an integrated look at clinical, socioeconomic, and care-related factors. SIDAMD Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. Diabetes Care 1998; 21(9):1439-44.

3. Bo S, Ciccone G, Gancia R, Rosato R, Grassi G, Merletti F, et al. Mortality within the first 10 years of the disease in type 2 diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006; 16(1):8-12.

4. Hatunic M, Burns N, Finucane F, Mannion C, Nolan JJ. Contrasting clinical and cardiovascular risk status between early and later onset type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res 2005; 2(2):73-5.

5. Chen X, Niroomand F, Liu Z, Zankl A, Katus HA, Jahn L, et al. Expression of nitric oxide related enzymes in coronary heart disease. Basic Res Cardiol 2006; 101(4):346-53.

6. Madamanchi NR, Tchivilev I, Runge M. Genetic markers of oxidative stress and coronary atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2006; 8(3):177-83.

7. Ueda S, Yasunari K. What we learnt from randomized clinical trials and cohort studies of antioxidant vitamin? Focus on vitamin E and cardiovascular disease Curr Pharm Biotechnol 2006; 7(2):69-72.

8. Minuz P, Fava C, Cominacini L. Oxidative stress, antioxidants, and vascular damage. Br J Clin Pharmacol 2006; 61(6):774-7.

9. Xia Z, Guo Z, Nagareddy PR, Yuen V, Yeung E, McNeill JH. Antioxidant N-acetylcysteine restores myocardial Mn-SOD activity and attenuates myocardial dysfunction in diabetic rats. Eur J Pharmacol 2006; 544(1-3):118-25.

10. Song MK, Rosenthal MJ, Song AM, Yang H, Ao Y, Yamaguchi DT. Raw vegetable food containing high cyclo (his-pro) improved insulin sensitivity and body weight control.Metabolism 2005; 54(11):1480-9.

11. Gur S, Karahan ST, Ozturk B, Badilli M. Effect of ascorbic acid treatment on endothelium-dependent and neurogenic relaxation of corpus cavernosum from middleaged non-insulin dependent diabetic rats. Int J Urol 2005; 12(9):821-8.

12. Anderson RA, Evans LM, Ellis GR, Khan N, Morris K, Jackson SK, et al. Prolonged deterioration of endothelial dysfunction in response to postprandial lipaemia is attenuated by vitamin C in Type 2 diabetes. Diabet Med 2006; 23(3):258-64.

13. Clarke MW, Ward NC, Wu JH, Hodgson JM, Puddey IB, Croft KD. Supplementation with mixed tocopherols increases serum and blood cell gamma-tocopherol but does not alter biomarkers of platelet activation in subjects with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2006; 83(1):95-102.

14. Neri S, Signorelli SS, Torrisi B, Pulvirenti D, Mauceri B, Abate G, et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. Clin Ther 2005; 27(11):1764-73.

15. Baliarsingh S, Beg ZH, Ahmad J. The therapeutic impacts of tocotrienols in type 2 diabetic patients

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

with hyperlipidemia. Atherosclerosis 2005; 182(2):367-74.

16. Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza JA, Cannon RO 3rd, et al. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290(1):H137-45.

17. Stephens JW, Gable DR, Hurel SJ, Miller GJ, Cooper JA, Humphries SE. Increased plasma markers of oxidative stress are associated with coronary heart disease in males with diabetes mellitus and with 10-year risk in a prospective sample of males. Clin Chem 2006; 52(3):446- 52.

18. Lankin VZ, Lisina MO, Arzamastseva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminnyi AI, et al. Oxidativestress in atherosclerosis and diabetes. Bull Exp Biol Med 2005; 140(1):41-3.

19. Weisburger JH. Lycopene and tomato products in health promotion. Exp Biol Med (Maywood) 2002; 227(10):924-7.

20. Kim GY, Kim JH, Ahn SC, Lee HJ, Moon DO, Lee CM, et al. Lycopene suppresses the lipopolysaccharide-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB. Immunology 2004; 113(2):203-11

21. Briviba K, Kulling SE, Moseneder J, Watzl B, Rechkemmer G, Bub A, et al. Effects of supplementing a low-carotenoid diet with a tomato extract for 2 weeks on endogenous levels of DNA single strand breaks and immune functions in healthy non-smokers and smokers. Carcinogenesis 2004; 25(12):2373-8.

22. Watzl B, Bub A, Briviba K, Rechkemmer G.Supplementation of a low-carotenoid diet with tomato or carrot juice modulates immune functions in healthy men. Ann Nutr Metab 2003; 47(6):255-61.

23. Watzl B, Bub A, Brandstetter BR, Rechkemmer G. Modulation of human T-lymphocyte functions by the consumption of carotenoid-rich vegetables. Br J Nutr 1999; 82(5):383-9.

24. Rice-Evans, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. Methods Enzymol 1994; 234:279-93.

25. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta 1978; 90(1):37-43.

26. Meydani SN, Wu D, Santos MS, Hayek MG. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence. Am J Clin Nutr 1995; 62(6 Suppl):1462S-1476S.

27. Gurfinkel E, Lernoud V. The role of infection and immunity in atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther 2006; 4(1):131-7.

28. Kobayashi K, Lopez LR, Shoenfeld Y, Matsuura E. The role of innate and adaptive immunity to oxidized lowdensity lipoprotein in the development of atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci 2005; 1051:442-54.

29. Nilsson J. Regulating protective immunity in atherosclerosis. Circ Res 2005; 96(4):395-7.

30. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. J Clin Invest 2002; 109(6):745-53.

31. Saha A, Adak S, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Enhanced oxygen releasing capacity and oxidative stress in diabetes mellitus and diabetes mellitus-associated cardiovascular disease: a comparative study. Clin Chim Acta 2005; 361(1-2):141-9.

32. Shaw PX. Rethinking oxidized low-density lipoprotein, its role in atherogenesis and the immune responses associated with it. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2004; 52(4):225-39.

33. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified lowdensity lipoprotein is mediated by activation of CD11b. Biochem Biophys Res Commun 1995; 206(2):621-8.

34. Horkko S, Miller E, Dudl E, Reaven P, Curtiss LK, Zvaifler NJ, et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1996; 98(3):815-25.

35. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2000; 71(Suppl):1691S-5S.

36. 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.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

37. Sibley SD, Thomas W, de Boer I, Brunzell JD, Steffes MW. Gender and elevated albumin excretion in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort: role of central obesity. Am J Kidney Dis 2006; 47(2):223-32.

38. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. Lancet 2002; 359(9300):46-7.

39. EI Midaoui AE, de Champlain J. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models of type 1 and type 2 diabetes. J Hypertens 2005; 23(3):581-8.

40. Ganji V, Kafai MR; Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. Population determinants of serum lycopene concentrations in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Nutr 2005; 135(3):567-72.

41. Neyestani TR, Alipour-Birgani R, Siassi F, Rajayi M,Djalali M, Mohamadi M. Glycemic optimization may reduce lipid peroxidation independent of weight and blood lipid changes in Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab 2004; 17(5):275-9.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

The Opposite Associations of lycopene and Body Fat Mass withHumoral Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Possible Role in Atherogenesis

Shariatzadeh N[1], Zahedi-Rad M[1], Neyestani TR[2], Kalayi A[1], Khalaji N[1], Gharavi A[1], Soleimani M[3]*

1. *Dept. of Nutrition Research , National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology , Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
2. **Corresponding author: Associate Prof. (in Research), Dept. of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: neytr@yahoo.com*
3. *Students` Research Committee, Dept. of Food Technology Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

Background and Objective: Type 2 diabetes Mellitus usually threatens the affected individuals by its both short- term and long-term complications.This study examined the possible effects of lycopene at physiological dosage and body fat mass on the humoral immune response in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

A total of 35 patients with Typ2 diabetes mellitus from both sexes aged 54±9 yrs from the Iranian Diabetes Society were introduced into a double blind placebo controlled clinical trial conducted for 2 months. After a 2-week lycopene free diet washout period, patients were allocated to either lycopene supplementation group (10mg/d) (n=16) or placebo age- and sex matched group (n=19) for 8 weeks. Patients were instructed to keep their diets and physical activities as unchanged as possible.

Lycopene supplements increased serum lycopene levels ($p<0.001$). While intake of dietary energy and nutrients did not change in either groups, the ratio of total antioxidant capacity to malondialdehyde increased significantly in the lycopene group ($p=0.007$).

Results: There was an inverse correlation between serum levels of lycopene and those of IgG ($r= -0.338$, $p=0.008$). On the contrary, changes of serum levels of lycopene directly correlated with those of IgM ($r=0.466$, $p=0.005$). Interestingly, changes of the amount of fat mass correlated directly with those of serum IgG ($r=0.415$, $p=0.044$) but inversely with of serum IgM ($r= -0.469$, $p=0.021$).

Conclusion: While truncal fat might promote adaptive humoral immunity, lycopene probably by inhibiting MDA-LDL formation might attenuate T cell dependent adaptive (pro-atherogenic) humoral immune response. These findings may have preventive implications in long term diabetic complications, notably atherogenesis.

Keywords: Diabetes mellitus Type 2, Fat Mass, Immunity, Lycopene, Oxidative stress.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]