مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۷۲۱-۷۱۳

اثرات پروبیوتیک‌ها بر روند افزایش وزن و عملکرد سیستم ایمنی در زنان مبتلا به چاقی

فرزاد شیدفر[۱]، عزیز همایونی‌راد[۲]، عیسی صالحی[۳]، میترا زراتی[۴]، شبنم وظیفه خواه[۵]، مریم سلیمانی[۶]

۱- استاد گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- دانشیار گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳- استادیار گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴- نویسنده مسئول: دانشجوی دکترای تخصصی تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران. پست الکترونیکی: zarrati_ms@yahoo.com
۵- متخصص زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۶- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

چاقی مشکلی بوده که عمدتاً با تغییرات متابولیکی و سیستم ایمنی همراه می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیکی بسیاری در انسان و حیوان نشان داده است که چاقی با اختلالات بسیاری در سیستم ایمنی به خصوص در زنان همراه است. در طول قرن گذشته این نتیجه حاصل شده است که لاکتوباسیلوس‌ها و دیگر پروبیوتیک‌ها به همراه سایر میکروارگانیسم‌های روده‌ای در حال تعامل با سیستم ایمنی موکوس اطراف دستگاه گوارش بوده و در بلوغ و عملکرد این سلول‌ها نقش به سزایی ایفا می‌کنند. میکروب‌های دستگاه گوارش انسان، خود اکوسیستمی پیچیده مشتمل بر ۵۰۰-۳۰۰ گونه باکتریایی و به عبارتی ۲ میلیون ژن می‌باشد.گفتنی است که تعداد این باکتری‌ها ۱۰ برابر تعداد سلول‌های بدن انسان است. در بدو تولد دستگاه گوارش انسان کاملا استریل بوده، لذا این باکتری‌ها با اولین تغذیه، وارد دستگاه گوارش می‌شوند. جمعیت باکتریایی افراد سالم با افراد چاق متفاوت می‌باشد. پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها عواملی بوده که سبب ایجاد تعادل در جمعیت باکتریایی روده هم در شرایط سلامتی و هم بیماری شده لذا می‌توانند سبب پیشگیری از بیماری‌های متابولیکی در افراد چاق شوند.

واژگان کلیدی: پروبیوتیک، چاقی، سیستم ایمنی، فلور میکروبی روده، زنان

مقدمه

چاقی و افزایش وزن مشکلی جهان شمول بوده که عمدتاً نتیجه عملکرد فاکتورهای ژنتیکی، افزایش کالری دریافتی و عدم تحرک بدنی است. از نظر مطالعات کلینیکی چاقی و اضافه وزن با عوارضی نظیر فشار خون بالا، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان همراه بوده که علت ابتلا به اکثر این موارد ایجاد واکنش‌های التهابی در بدن به واسطه عملکرد نادرست سیستم ایمنی می‌باشد. امروزه چاقی و افزایش وزن یکی از زمینه‌های مهم تحقیقاتی در علومی نظیر ایمونولوژی محسوب می‌شود چرا که ارتباط بین نحوه تغذیه و شیوه زندگی با متابولیسم در سطح سلولی مولکولی بسیار عمیق و قابل تحقیق و بررسی می‌باشد (۱). شایان ذکر است که بافت چربی در بدن فقط وظیفه تأمین ذخایر انرژی را ندارد بلکه امروزه نشان داده شده است که این بافت نوعی غدد درون‌ریز محسوب شده که عملکردهای متابولیسمی بسیاری دارد. بافت چربی نقش مهمی در تنظیم اشتها، تنظیم عملکرد سیستم ایمنی، تنظیم حساسیت رسپتور انسولین و متابولیسم استخوان دارد. این بافت ترشح کننده آدیپوکین‌هایی نظیر لپتین، آدیپونکتین، ویسفاتین، آدیپسین و رزیستین بوده به علاوه این که سیتوکین‌هایی نظیر فاکتور نکروزدهنده تومور α (TNF) واینترلوکین ۶ (IL6)نیز از آن ترشح می‌شود. افزایش بافت چربی در بدن مسبب فرآیندی التهابی بوده به طوری که فاکتورهای التهابی نظیر IL6 و به دنبال آن CRP در بدن افزایش می‌یابد (۲). تجمع چربی در بدن نه تنها زمینه را برای بروز بیماری‌های خود ایمنی مهیا می‌سازد بلکه امروزه، چاقی و افزایش شاخص توده بدن را یک بیماری خود ایمنی محسوب می‌کنند. نفوذپذیری بافت چربی به سلول‌های سیستم ایمنی زمینه را برای ایجاد آسیب به بافت فراهم می‌کند. علت این که سلول‌های

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

سیستم ایمنی به خصوص ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی و نوتروفیل به سمت بافت چربی گرایش پیدا می‌کنند ترشح کموکین و آدیپوسیتوکین‌هایی نظیر لپتین از همین بافت است. لذا به دنبال ترشح سیتوکین‌های التهابی به خصوص از ماکروفاژها سلول‌های T نیز به سمت توده چربی کشیده خواهند شد. از این جهت است که چاقی و افزایش توده چربی را یک مشکل خودایمنی می‌دانند چرا که در آغاز، همین بافت است که سبب گرایش سلول‌های ایمنی ذاتی و به دنبال آن سلول‌های ایمنی اکتسابی شده و واکنش‌های آبشاری التهابی را به راه می‌اندازد به علاوه این که افزایش لپتین مترشحه از توده چربی سبب کاهش جمعیت سلول‌های Tتنظیم کننده و در نتیجه فراهم شدن شرایط جهت بروز واکنش‌های خودایمنی در بدن می‌شود (۳). مطالعات جدید، شواهد قانع کننده‌ای نشان داده‌اند که زیر گروه دیگری از سلول‌های +CD4 T در کنار سلول‌های +CD4 Tیاری‌گر ۱ و ۲ وجود دارد. سلول‌های اجرایی +CD4 T جدیدا تشخیص داده شده، با توجه به ترشح IL-17 ، سلول‌هایTh17 نامیده می‌شوند. IL-17 از طریق پذیرنده خود که بر روی بسیاری از سلول‌ها بیان می‌شود باعث ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی، تحریک تشکیل استئوکلاست و جذب استخوانی می‌شود. این سایتوکاین هم‌چنین باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و تحریک تولید فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ (GMCSF) می‌شود. نشان داده شده است که سلول‌های Th17در پاتوژنز بیماری‌های خود ایمن بسیاری نقش کلیدی دارند. از سوی دیگر، سلول‌هایT تنظیم کننده CD4+CD25 که سلول‌های T تنظیم کننده (Treg) نامیده می‌شوند نیز یک زیر گروه از سلول‌های TCD4+ را تشکیل می‌دهند که در مهار التهاب و ایجاد تحمل به خود نقش دارند. بنابراین سلول‌های Treg و Th17 عملکردهای مخالف یکدیگر دارند. در حالی که سلول هایTh17 در القا التهاب بافتی و خود ایمنی ضروری هستند، سلول‌های Treg از التهاب و بروز خود ایمنی جلوگیری می‌کنند و باعث بقاء تحمل به خود می‌شوند (۴). T لنفوسیت‌ها به صورت مستقیم و غیر مستقیم تحت تاثیر هورمون لپتین در بدن می‌باشند. لپتین سبب افزایش تولید IL2، مهار آپوپتوز T لنفوسیت‌ها از طریق بیان ژن‌های ضد آپوپتوز در این سلول‌ها نظیر Bcl2 و T-bet، تقویت واکنش‌های آبشاری گیرنده T لنفوسیت (TCR) در داخل آن،افزایش بیان ژن‌های مولکول‌های چسبان در دیواره عروق و افزایش ترشح سیتوکین‌های دخیل در تکثیر T لنفوسیت‌ها می‌شود(۵). چاقی و افزایش وزن ارتباط تنگاتنگی با نوع میکروب‌های مستقر در روده دارد چرا که این میکروب‌ها می‌توانند ترکیباتی نظیر لیپوپلی ساکارید از خود آزاد نموده که این ترکیبات وارد خون شده در بافت چربی مستقر شده و سبب تحریک بیشتر فعالیت سیستم ایمنی ذاتی می‌شوند (۶). باکتری‌های مستقر در روده عملکردهای ایمونولوژیک و متابولیکی بسیاری دارند.

نه تنها باکتری‌های بومی روده بلکه باکتری‌های ورودی به دستگاه گوارش از طریق موادغذایی نیز از طریق تعامل با سلول‌های اپیتلیال روده و بافت‌های لنفاوی اطراف سیستم دستگاه گوارش در عملکرد سیستم ایمنی و حتی واکنش‌های غیر ایمنی نظیر ترشح موکوس تاثیر می‌گذارند. میکروارگانیسم‌های روده‌ای نقش مهمی در ذخیره چربی در بدن دارند لذا می‌توانند در بروز چاقی نیز موثر باشند. در افراد چاق و یا اضافه وزن میکروارگانیسم‌های روده‌ای به گونه‌ای عمل کرده که به جهت افزایش جذب مونوساکاریدها میزان لیپوژنز را در کبد بالا می‌برند (۷). پروبیوتیک‌ها سبب القا سلول‌های دندریتیک نابالغ به بالغ شده که این امر سبب تولید اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و تولید Treg و در نتیجه مهارTh17 می‌شود. پری‌بیوتیک‌ها که نوعی کربوهیدرات غیر قابل هضم محسوب می‌شوند، نقش مهمی در تکثیر پروبیوتیک‌ها در محیط روده ایفا می‌کنند. لذا همراه بودن پری‌بیوتیک با پروبیوتیک‌ها توان این دسته از باکتری‌ها را در تقویت سیستم ایمنی بدن و دفاع مخاطی افزایش می‌دهد.

میکروفلور طبیعی روده

بخش لومن دستگاه گوارش محل استقرار حدود ۸۰۰ گونه باکتری است که تعدادی از این باکتری‌ها بیماری‌زا و تعدادی نیز غیر بیماری‌زا محسوب می‌شود. تعادل بین این دو گروه سبب سلامت میزبان و عدم تعادل بین نوع و جمعیت آن‌ها سبب ایجاد اختلالات متابولیکی و ایمونولوژیکی در فرد خواهد شد. کلونیزه شدن میکروب‌ها در دستگاه گوارش از همان بدو تولد شروع شده و مقدار و انواع مختلف آن‌ها در سال‌های بعدی زندگی به شرایط محیطی از قبیل ماهیت رژیم غذایی، دریافت آنتی بیوتیک، ابتلا به انواع بیماری‌ها و میزان دریافت میکروب‌ها از طریق مواد غذایی بستگی دارد. مواد غذایی دریافتی فرد علاوه بر این که سبب تأمین نیازهای انرژی و مواد مغذی فرد می‌شود اما از نگاهی دیگر بسیاری از ترکیبات موجود در مواد غذایی تحت تاثیر

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

فلور میکروبی روده قرار گرفته و اثرات بیولوژیکی مختلف از خود نشان می‌دهند به علاوه این که برخی از مواد غذایی خود شامل باکتری‌هایی با عنوان پروبیوتیک بوده که وجود این باکتری‌ها نیز در سلامت میکروبی روده نقش بسزایی دارد (۱۲).

در روزهای ابتدایی زندگی هم تعداد و هم تنوع باکتری‌های مستقر در روده بسیار کم بوده تا این که در حوالی سن ۲۴ ماهگی مشابه با افراد بزرگسال می‌شود (۱۳) با افزایش وزن و چاقی تغییراتی در انواع فلور میکروبی روده رخ می‌دهد به طوری که در افراد چاق جمعیت Bacteroides کم و بر جمعیت Firmicutes افزوده می‌شود (۱۴). باکتری‌های مستقر در روده عملکردهای ایمونولوژیک و متابولیکی بسیاری دارند. نه تنها باکتری‌های بومی روده بلکه باکتری‌های ورودی به دستگاه گوارش از طریق موادغذایی، از طریق تعامل با سلول‌های اپیتلیال روده و بافت‌های لنفاوی اطراف سیستم دستگاه گوارش در عملکرد سیستم ایمنی و حتی واکنش‌های غیر ایمنی نظیر ترشح موکوس تاثیر می‌گذارند (۱۵). دستگاه گوارش یکی از مهم‌ترین ارگان‌ها در سیستم ایمنی محسوب می‌شود که علت این نوع عملکرد دستگاه گوارش، استقرار باکتری‌های موجود در آن می‌باشد. اگرچه تقریباً در تمام طول دستگاه گوارش مستقر بوده اما مکان عمده فعالیت آن‌ها در قسمت تحتانی روده باریک و ناحیه کلون می‌باشد. در قسمت‌های بالایی دستگاه گوارش به علت افزایش حرکت روده برای هضم و جذب مواد غذایی و ترشحات معده، صفرا و پانکراس بستر مناسبی برای رشد و تجمع باکتری‌ها فراهم نمی‌شود اما در مناطقی مانند کلون با توجه به بی‌هوازی بودن این قسمت میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی رشد و فعالیتی چشم‌گیردارند (۱۶). میکروارگانیسم‌های روده‌ای نقش مهمی در ذخیره چربی در بدن دارند لذا می‌توانند در بروز چاقی نیز موثر باشند. در مطالعه‌ای ثابت شد که وقتی موش‌های Germ free با باکتری‌های روده‌ای آلوده شوند بافت چربی آن‌ها افزوده شده و همین مسئله ترشح لپتین را بالا می‌برد به علاوه این که انواع مختلفی از باکتری‌های روده‌ای سبب مهار فاکتور مهارکننده لیپوپروتئین لیپاز(LPL) به نام fasting-induced adipose factor می‌شوند لذا به دنبال این امر فعالیت LPL افزایش یافته و تجمع بافت چربی نیز در بدن بالا می‌رود. در بین میکروارگانیسم‌های روده‌ای، Bacteroides و Firmicutes که در روده افراد چاق فعالیت دارند، دارای بیشترین آنزیم‌های ساکارولیتیک بوده که سبب افزایش هضم الیگوساکاریدها می‌شوند (۱۷).

در افراد چاق میکروارگانیسم‌های روده‌ای به گونه‌ای عمل کرده که به جهت افزایش جذب مونوساکاریدها میزان لیپوژنز را در کبد بالا می‌برند. در برخی مطالعات علت ابتلا به دیابت نوع ۲ را تغییر فلور میکروبی روده در افراد چاق و یا مبتلا به اضافه وزن می‌دانند (۷). به هنگام فقدان میکروارگانیسم‌های روده‌ای آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز فسفریله شده، به دنبال آن تولید مالونیل کوآنزیم Aکاسته شده و میزان کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ (CPT-1) افزایش می‌یابد این فرایند افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب را به همراه دارد (۱۴). اپیتلیوم دستگاه گوارش سد دفاعی مهمی در بدن محسوب می‌شود چرا که همواره گلیکوپروتئین‌هایی نظیر موسین و پپتیدهای آنتی باکتریال ترشح می‌کند و مانع از ورود بسیاری از ترکیبات پاتوژن و بیگانه به داخل خون می‌شود. میکروارگانیسم‌های مفید مستقر در روده نقش مهمی در میزان نفوذپذیری ترکیبات بیگانه ورودی به بدن به این سد، میزان بیان ژن تولیدکننده موسین توسط سلول‌های ترشح کننده این پروتئین و پپتیدهای آنتی باکتریال نظیر دیفنسین و آنژیوژنین توسط سلول‌های Paneth دارند. به علاوه وجود این باکتری‌ها جهت بلوغ سیستم ایمنی بعد از تولد از جنبه تعداد سلول‌های T موجود در lamina propia، ایمونوگلبولین‌های تولید شده توسط B لنفوسیت‌ها، سلول‌های T داخل اپیتلیومی و سطح ایمونوگلبولین‌های سرمی نیز ضروری می‌باشد (۱۸). بر اساس مطالعات انجام شده محققی به نام Doderlin اولین دانشمندی بود که در سال ۱۸۹۲ در مورد اثرات مفید باکتری‌های مولد اسیدلاکتیک در روده مطالبی را ارائه نمود. سپس در سال ۱۹۰۰ Maro و Cahn کار خود را در مورد اثرات عملکرد میکروارگانیسم‌های مستقر در روده بر سلامت آغاز نمودند. Metchnikoff نخستین فردی بود که در سال ۱۹۰۸ در مورد شیر تخمیر شده با باکتری‌های اسید لاکتیکی و اثرات آن بر عملکرد دستگاه گوارش فرضیاتی را ارائه داد به طوری که وی بر این باور بود که با مصرف شیر حاوی این باکتری‌ها می‌توان از فعالیت باکتری‌های مضر روده‌ای کم نمود به علاوه وی طول عمر بالای دهقانان بلغاری را مصرف شیر حاوی لاکتوباسیلوس می‌دانست. و بالاخره در سال ۱۹۵۴ اولین بار واژه پروبیوتیک مطرح شد (۱۹).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها اجزای میکروبی زنده در مواد غذایی هستند که برای سلامت انسان بسیار مفید می‌باشند. این باکتری‌ها خاصیت ضد التهابی و تقویت سیستم ایمنی بدن دارند. این باکتری‌ها یا در ترکیب مواد غذایی و یا به شکل مکمل وارد دستگاه گوارش می‌شوند. پروبیوتیک‌ها عمدتاً پس از ورود به دستگاه گوارش در قسمت انتهایی روده باریک و کلون مستقر می‌شوند. بنابراین نوع پروبیوتیک‌ها در روده عاملی بسیار مهم در جهت تنظیم سیستم ایمنی بدن محسوب می‌شود (۲۰). باکتری‌های پروبیوتیک هم بر روی سیستم ایمنی ذاتی و هم اکتسابی تاثیرگذار هستند به طوری که نه تنها در پیشگیری و درمان عفونت‌ها نقش دارند بلکه با خاصیت ضدالتهابی خود از بروز بسیاری از بیماری‌های مزمن نظیر آترواسکلروز و انواع سرطان نیز پیشگیری می‌کنند. این باکتری‌ها تاثیر مستقیم بر عملکرد و زندگی دیگر میکروارگانیسم‌ها در روده داشته و عمدتاً سبب تقویت باکتری‌های مفید در روده می‌شوند (۲۱).

پروبیوتیک‌ها بر متابولیسم میزبان نیز تاثیر دارند به طوری که سبب تولید آنزیم‌ها و یا بیان ژن‌هایی می‌شوند که تولیدات آن‌ها سبب افزایش مصرف بهینه از کربوهیدرات‌ها به خصوص انواع غیرقابل هضم و چربی‌ها در روده می‌شود. این میکروارگانیسم‌ها دارای ژن‌های متعددی بوده که نقش مهمی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها به خصوص الیگوساکاریدها و پلی ساکاریدها دارند از این روست که این باکتری‌ها از کربوهیدرات‌ها به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کنند. تخمیر پلی ساکاریدهای رژیم غذایی توسط باکتری‌های روده‌ای سبب تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیره به خصوص اسید بوتیریک شده که در تغذیه سلول‌های روده‌ای، رشد و تمایز آن‌ها نقش داشته و خاصیت ضد التهابی را نیز داراست (۲۲). باکتری‌های روده‌ای در حضور کربوهیدرات‌های قابل تخمیر نظیر فروکتوالیگوساکاریدها، فیبرها و نشاسته‌های مقاوم انرژی خود را تأمین نموده و به سنتز پروتئین و اسیدآمینه می‌پردازند (۲۳) پری‌بیوتیک‌ها اجزای غیرقابل هضم موادغذایی بوده که نقش مهمی در رشد و گسترش باکتری‌های مستقر در روده به ویژه پروبیوتیک‌ها دارند. این ترکیبات عمدتاً به اسید معده و آنزیم‌های گوارشی مقاوم بوده و توسط میکروارگانیسم‌های روده‌ای تخمیر شده و از این طریق بستری را برای رشد آن‌ها فراهم می‌آورند. اثرات بیولوژیکی پری‌بیوتیک‌ها بستگی به نوع جمعیت میکروبی روده و متابولیت‌های حاصل از آن دارد (۸). پری‌بیوتیک‌ها در متابولیسم گلوکز و چربی در کبد و افزایش رشد پروبیوتیک‌ها نظیر لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتر در کلون شرکت می‌نمایند. افزایش جمعیت این گونه‌ها در روده سبب کاهش تولید فاکتورهای التهابی می‌شود. پری بیوتیک‌ها هم‌چنین سبب کاهش رشد باکتری‌های مضرروده‌ای نظیر Colestridium و Bacteroides نیز می‌شوند (۲۴).

لیپوپلی ساکارید (LPS) جزیی از ساختمان باکتری‌های گرم منفی در روده است هنگام اتصال LPS با برخی از گیرنده‌های سلول‌های ایمنی ذاتی نظیر Toll Like Receptor(TLR) سیتوکین‌های التهابی ترشح می‌شود. LPS به هنگام مرگ این باکتری‌ها توسط شیلومیکرون‌ها به همراه چربی‌ها وارد خون شده و مورد حمله ماکروفاژها قرار گرفته و به دنبال این مسئله سیتوکین‌های التهابی ترشح خواهد شد. به این فرآیند Metabolic Endotoxemia گویند. Cani و Amar دانشمندانی بودند که ثابت کردند این عارضه در افراد چاق بسیار بالا گزارش شده که خود عاملی جهت ابتلا به دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود (۲۵). آن‌ها ثابت نمودند که بیفیدوباکترها از جمله پروبیوتیک‌هایی هستند که مانع از تولید LPS می‌شوند که متاسفانه جمعیت آن‌ها در روده با چاقی و افزایش وزن کاهش می‌یابد.

اثر پروبیوتیک‌ها بر عملکرد سیستم ایمنی در افراد چاق

در مخاط دستگاه گوارش واکنش‌های سیستم ایمنی ذاتی و به دنبال آن تحریک سیستم ایمنی اکتسابی اولین سد دفاعی در برابر میکروب‌ها محسوب می‌شود. در این ناحیه سلول‌های دندریتیک نقش رابط بین ایمنی ذاتی و اکتسابی را ایفا می‌کنند. DCها از قوی‌ترین عرضه کننده‌های آنتی ژن برای فعال کردن لنفوسیت T محسوب می‌شوند. آن‌چه که در بلوغ DC توسط انواع پروبیوتیک نقش دارد افزایش تعداد و سیگنال TLR2 بر سطح این سلول‌هاست. به هنگام تماس آنتی ژن با بازوهای DC، این سلول‌ها فعال شده و شروع به ترشح سیتوکین می‌کنند لذا این توانمندی را پیدا می‌کنند که T لنفوسیت بکر را به سمت Th1 ، Th2 ، Treg،Th17 سوق دهند (۲۶). نوع باکتری‌های مستقر در روده حتی باکتری‌های ورودی به روده از طریق موادغذایی نقش مهمی در عملکرد سیستم ایمنی از طریق اثر بر DCها

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

و به دنبال آن ترشح سیتوکین‌ها و سوق به سمت یکی از انواع Th دارند.

پروبیوتیک‌ها از طریق تولیدات خود نظیر اجزای سلولی، متابولیت‌ها و DNA بر عملکرد سیستم ایمنی میزبان اثر می‌گذارند به عبارت دیگر اجزای پروبیوتیک‌ها به خصوص DNA و پپتیدوگلیکان می‌توانند پاسخ‌هایی در سیستم ایمنی ذاتی به راه اندازند. متابولیت‌های ناشی از پروبیوتیک‌ها توسط گیرنده‌هایی حساس در سلول ایمنی میزبان نظیر TLRها شناسایی شده و آبشاری در سلول، جهت تنظیم عملکرد ایمنی به راه می‌اندازند لذا هم سلول‌های اپیتلیال در روده و هم سلول‌های سیستم ایمنی اطراف دستگاه گوارش عوامل هدف این سلول‌ها هستند (۲۱). پروبیوتیک‌ها یا مستقیما به غشاء سلول‌های اپیتلیوم چسبیده و آبشاری در سلول به راه انداخته و یا این که موادی محلول آزاد نموده که مستقیما سلول ایمنی را درگیر می‌کند. سلول‌های M در لابلای سلول‌های اپیتلیال، اکثراً پروبیوتیک‌ها یا متابولیت‌های آن‌ها را برداشته و آن‌ها را به سلول‌های دندریتیک مستقر در زیر لایه اپیتلیال تحویل می‌دهند لذا پروبیوتیک‌ها سبب تحریک ترشح انواع گوناگونی سیتوکین از DC و سلول‌های ماکروفاژ مستقر در دستگاه گوارش می‌شوند (۲۷). Zeuthen و همکارانش نیز به این نتیجه رسیدند که گونه‌های دیگر پروبیوتیک نظیر باکتری‌های اسیدلاکتیکی سبب تولید IL10 و در نتیجه مهار Th1و به دنبال آن مهار سیتوکین‌های التهابی می‌شوند (۲۸). اثر سیتوکین‌ها در تمایز به سمت انواع T helper بر اساس تاثیر آن‌ها بر فعال شدن نوع خاصی از فاکتورهای رونویسی اتفاق می‌افتد. امروزه از اثر پروبیوتیک‌ها بر تحریک ترشح انواع خاصی از سیتوکین‌ها برای درمان برخی بیماریها استفاده می‌شود (۲۹). پروبیوتیک‌ها سبب القا DC نابالغ به بالغ شده که این امر سبب تولید IL-10 و تولید Treg و در نتیجه مهارTh17 می‌شود. محققین به دنبال بررسی در محیط کشت سلولی در یافتند کهlactobacilius reuteri و lactobacillus casei سبب القای Treg در محیط می‌شوند (۳۰). در مطالعه‌ای انسانی اضافه کردن Bbifidobacteruium lactis،lactobacillus acidofillus و lactobacillus plantarumبه محیط کشت حاوی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی حاکی از افزایش جمعیت Treg و هم‌چنین افزایش توان این نوع سلول در کاهش تکثیر انواع دیگر T لنفوسیت بود. دربین این۳ نوع پروبیوتیک اثرات Lactobacillus acidofillus قوی‌تر گزارش شد (۳۱).

تحقیقات نشان داده‌اند که اثرات پروبیوتیک بر جنبه‌های مختلف سیستم ایمنی زمانی بیشتر است که همراه با پره بیوتیک‌ها یعنی در قالب synbiotic مصرف شود. به طوری که مصرف Bifidobacteruium lactis به همراه گالاکتوالیگوساکارید سبب افزایش جمعیت بیفیدوباکتر و لاکتوباسیلوس در روده و لذا افزایش جمعیت Treg شده است. مصرف مواد غذایی به شکل synbiotic از آن‌جا که مواد غذایی برای رشد و گسترش پروبیوتیک را به همراه دارد می‌تواند اثرات قوی تری به همراه داشته باشد (۳۲). چاقی با التهابات مزمنی همراه بوده که علت عمده این التهابات، ترشح سیتوکین‌های التهابی و به دنبال آن افزایش پروتئین‌های فاز حاد التهابی و در نتیجه شکل‌گیری واکنش-های آبشاری التهابی در سلول هاست. محققین نشان داده‌اند که افزایش بیش از حد بیان ژن سیتوکین‌هایی نظیر TNF آلفا و IL-6 در افرادی با درصد توده چربی بیشتر مسبب اصلی در ایجاد فرآیندهای التهابی و ایجاد دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین می‌شود (۳). مطالعه‌ای که در زنان چاق صورت گرفت نشان داد که در افراد چاق وجود مقادیر بالا لپتین که آدیپوکینی التهابی محسوب می‌شود و هم‌چنین افزایش سیتوکینی به نام Macrophage migration Inhibitory Factor (MIF) در بدن آن‌ها عاملی مهم در تحریک سوق به سمت Th17 و ترشح IL-17 محسوب می‌شود IFNگاما و IL-17 علاوه بر این که خود عاملی جهت تحریک ترشح دیگر سیتوکین‌های التهابی هستند، توان بالقوه‌ای در تولید و افزایش رادیکال‌های آزاد از جمله نیتریک اکساید را نیز دارا هستند (۱۱). Hanter و همکارانش معتقد هستند که در بافت‌های آسیب دیده ناشی از سیتوکین‌های التهابی در بیماری‌های خودایمنی به خصوص در افراد چاق بیشتر از IL-12و IFN گاما که توسط Th1ترشح می‌شوند ردپای IL-23 وIL-17 مترشحه از Th17 بیشتر نمایان است (۳۳).

اثرات پروبیوتیک‌ها بر روند چاقی

افزایش دریافت کالری و به دنبال آن تجمع چربی در بدن عامل مهمی برای چاقی و اضافه وزن محسوب می‌شود. لذا اگر به توان با مکانیسمی خاص، هضم و جذب چربی و کربوهیدرات رژیم غذایی را در روده کاهش داد تا حدودی از تجمع بافت چربی به دنبال دریافت کالری بالا کاسته

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

می‌شود. آلفا آمیلاز آنزیم مترشحه از پانکراس بوده که نقش اساسی در هضم نشاسته در روده به عهده دارد. از طرفی دیگر لیپاز پانکراس نیز سبب هضم و جذب چربی‌ها در دستگاه گوارش خواهد شد. مهارکننده‌های طبیعی آمیلاز سبب کاهش بروز هیپرگلیسمی و به دنبال آن کاهش برداشت قند از خون توسط سلول‌ها و در نتیجه مهار سنتز بافت چربی در بدن می‌شوند (۳۴).

Ning Xie و همکارانش نشان دادند که با دریافت گونه‌هایی خاص از پروبیوتیک‌ها در رت‌ها نظیر لاکتوباسیلوس ترشح آمیلاز و فعالیت لیپاز در روده مهار و در نتیجه درصد چربی در بافت چربی کاهش می‌یابد (۳۵). هم‌چنین مصرف شیر تخمیر شده که حاوی L. gasseri SBT2055 می‌باشد سبب کاهش سایز سلول‌های چربی احشایی می‌شود. در رت‌های Zucker که در رژیم غذایی خود از این نوع پروبیوتیک استفاده کرده بودند غلظت لپتین در گردش خون نیز کاهش یافته بود که این مسئله خود دلیلی بر کاهش حجم سلول‌های بافت چربی می‌باشد چرا که ژن ob که سازنده لپتین است در بافت چربی قرار گرفته و ترشح آن به خون وابسته به درصد چربی در بافت‌ها می‌باشد (۳۶).

محققین در این زمینه بر این باورند که برخی از گونه‌های پروبیوتیک نظیر Lactobacillus gasseri با مهار هضم و جذب چربی در روده سبب کاهش سایز سلول‌های چربی در بدن می‌شوند چرا که Hamad و همکارانش نیز نشان دادند با مصرف فرآورده‌های پروبیوتیکی مقدار چربی دفع شده از مدفوع تغییر خواهد کرد (۳۷).

Ning و همکارانش نیز کاهش وزن و کاهش حجم توده چربی و کبد را در رت به دنبال دریافت لاکتوباسیلوس Plantarum مشاهده نمودند (۳۵).

نتیجه گیری

در افراد چاق غلظت هورمون لپتین بالا و غلظت آدیپونکتین پایین می‌باشد. از بین سلول‌های T، Treg دارای تعداد زیادی رسپتور لپتین می‌باشد نشستن لپتین بر روی این رسپتورها در سلول‌هایTreg یک سیگنال منفی جهت تکثیر این سلول‌ها محسوب می‌شود. لذا این مسئله می‌تواند عاملی جهت افزایش ابتلا به بیماری‌های خود ایمنی در افراد چاق و یا مبتلا به افزایش وزن باشد. کاهش میزان لپتین سبب کاهش اثرات مهاری آن بر تکثیر Treg شده لذا سلول Tتکثیر شده سبب ایجاد اثر مهاری بر دیگر انواع Tلنفوسیت نظیرTh17 می‌شود (۶).

استفاده از گونه‌های خاصی از پروبیوتیک‌ها در افراد چاق شاید به تواند در افزایش Treg و تنظیم جمعیت Th17 موثر باشد. لپتین خاصیتی ضد آپوپتوز برای سلول‌های T دارد به عبارتی در حضور این هورمون بیان ژن‌های ضد آپوپتوز در سلول‌های T نظیرT-bet و Bcl2 افزایش می‌یابد به طوری که دیده شده با افزایش درجه چاقی به جمعیت T لنفوسیت‌ها در بدن افزوده می‌شود در این بین همان‌طور که محققین دیگر هم ثابت نمودند، اثر لپتین بر Treg متفاوت می‌باشد چراکه وجود التهاب در افراد چاق خود دلیلی بر اختلال در تکثیر و عملکرد Treg و سوق به سمت دیگر انواع Tلنفوسیت و در نتیجه التهاب خواهد بود. هم در شرایط برون‌زی و هم در شرایط درون‌زی به اثبات رسیده که لپتین مستقل از چاقی شکمی سبب کاهش تکثیر و حتی کاهش اثر مهاری جمعیتTreg می‌شود (۳۸). تجمع T لنفوسیت‌های ترشح کننده IL-17A در بافت‌هایی با چربی بالاتر بیشتر است لذا می‌توان گفت تولید IL-17 و IL-23 در افراد با افزایش درصد چربی در بدن بیشتر می‌شود. آدیپونکتین بر خلاف هورمون لپتین، نقش ضدالتهابی در بدن دارد به گونه‌ای که این هورمون بر ماکروفاژها و مونوسیت‌ها اثر کرده لذا تولید سیتوکین‌های التهابی را کاهش و تولید IL-10 را افزایش می‌دهد به علاوه وجود این هورمون در بدن مانعی برای بیان ژن مولکول‌های چسبان در دیواره عروق که در پاسخ به TNF آلفا و هورمون رزیستین تولید می‌شوند محسوب می‌شود.

TNF آلفای مترشحه از بافت چربی، خود مهارکننده سنتز و ترشح آدیپوکین از بافت چربی بوده و به دنبال این مسئله احتمال ابتلا به مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد (۲). از آن‌جا که بر اساس مطالعات انجام شده، چاقی می‌تواند یک بیماری خود ایمنی محسوب شده و در نتیجه سبب اختلال در عملکرد سیستم ایمنی شود، لذا باید همواره به دنبال راهی بود تا بتوان حتی در افرادی که چاقی با درجات بالا نیز دارند، از طریق مصرف یک سری مواد غذایی خاص از از عوارض التهابی شدید که به دنبال نقص سیستم ایمنی به وجود می‌آید کاست.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

پیشنهادات جهت کاربرد پروبیوتیک‌ها در افراد مبتلا به چاقی و اضافه وزن

همه ساله در دنیا تبلیغات بسیاری برای داروهای کاهش وزن، وسایل کاهش وزن و .... می‌شود لذا به دنبال این امر نه تنها برای این تبلیغات و تهیه این محصولات مبالغ هنگفتی خرج می‌شود بلکه عوارض ناشی از درمان عوارض جانبی این محصولات بار اقتصادی بسیاری را متحمل فرد و جامعه می‌سازد. از این رو با توجه به نتایج تحقیقات انجام شده در دنیا در ارتباط با تاثیرات فلور میکروبی روده بر متابولیسم انرژی در بدن این موضوع اهمیت دارد که بیشتر بر این مسئله سرمایه گذاری شده و به سمت تولید محصولات غذایی و مکمل‌های حاوی پروبیوتیک پیش رویم. باید به این موجود زنده باور قلبی داشت و باور نمود که حتی در صورت داشتن الگوهای اشتباه غذایی شاید با ورود این باکتری‌ها به دستگاه گوارش بتوان از ضررو زیان این الگوها در بدن کاست. این مسئله به ویژه در افراد چاق بسیار حائز اهمیت است چراکه این افراد با اختلالت سیستم ایمنی بسیاری روبه رو بوده که همین اختلالات در این سیستم زمینه ساز التهاب و بیماری‌های مزمن غیر واگیر ناشی از افزایش تجمع چربی در بدن خواهد شد. لذا با افزایش جمعیت باکتریایی مفید در روده این قبیل افراد از یک طرف می‌توان از واکنش‌های التهابی کم نمود و از طرف دیگر از تجمع بیش از حد بافت چربی که به علت هضم بالای مواد غذایی ایجاد می‌شوند جلوگیری کرد. دستگاه گوارش بشر با این که یک دستگاه واحد و مستقل در بدن است اما می‌تواند از دوردست به واسطه عملکرد باکتریایی خود بر متابولیسم بدن به ویژه بافت چربی احاطه داشته باشد. امروزه از موضوعات بسیار مهم مجامع علمی این است که بسیاری از بیماری‌ها در افراد در هر سنینی به علت بر هم خوردن فلور میکروبی روده به وجود می‌آیند لذا منطقی است که از طریق تولید مواد غذایی حاوی باکتری‌های مفید (پروبیوتیک) در صنعت بتوان تداخلاتی در نوع جمعیت باکتریایی روده داشت. مواد غذایی پروبیوتیکی یکی از بهترین گزینه‌ها در صنعت، جهت تنظیم فلور میکروبی روده است. لذا امید است بتوان تنوع هرچه بیشتری در این نوع مواد غذایی ایجاد نموده و در کنار آن هم تولید کنندگان و هم مصرف کنندگان را به فواید مصرف این گونه مواد غذایی آگاه نمود.

References

1. Friedman JM. Obesity: Causes and control of excess body fat. Nature. 2009;459(7245):340-2.1.
2. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005;115(5):911-9.
3. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. Trends in Molecular Medicine. 2010. 247-256
4. Littman D, Rudensky A. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. Cell. 2010;140(6):845-58.
5. Kaminski DA, Randall TD. Adaptive immunity and adipose tissue biology. Trends in immunology. 2010.384-390.
6. Bidad K, Moayeri H, Nicknam M. Leptin and Immunology of Obesity. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders. 2010;9. 1- 9
7. Creely S, McTernan P, Kusminski C. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. American Journal of Physiology- Endocrinology And Metabolism. 2007;292(3):E740.
8. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. Journal of Nutrition. 2007;137(3):830S
9. Macfarlane S, Macfarlane G, Cummings J. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2006;24(5):701-14.
10. Fain J. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. Vitamins & Hormones. 2006;74:443-77.
11. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, Jorga J, Simic M, Stamenkovic-Pejkovic D, et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. International Journal of Obesity. 2008;33(1):151-6.
12. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. Pharmacological Research. 2010;61(3):219-25.
13. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, Oshima K, Toh H, Toyoda A, et al. Comparative metagenomics

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. DNA research. 2007;14(4):169.

14. Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone C, Knight R, Gordon J. Obesity alters gut microbial ecology. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(31):11070.
15. Hopkins M, Macfarlane G. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with Clostridium difficile infection. Journal of medical microbiology. 2002;51(5):448.
16. Isolaurie, Salminen S, ouwehand A. Probiotics. Baillière's best practice & research Clinical gastroenterology. 2004;18(2).299-313.
17. DiBaise J, Zhang H, Crowell M, Krajmalnik-Brown R, Decker G, Rittmann B, editors. Gut microbiota and its possible relationship with obesity2008,83;460-69
18. Tlaskalová-Hogenová H. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. Immunology letters. 2004;93(2-3):97-108.
19. Holzapfel W, Schillinger U. Introduction to pre-and probiotics. Food Research International. 2002;35(2-3):109-16.
20. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. Current opinion in gastroenterology. 2007;23(6):679.
21. Oelschlaeger T. Mechanisms of probiotic actions-A review. International Journal of Medical Microbiology. 2010;300(1):57-62.
22. Flint H, Bayer E, Rincon M, Lamed R, White B. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. Nature Reviews Microbiology. 2008;6(2):121-31.
23. Hooper L, Midtvedt T, Gordon J. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. Annual review of nutrition. 2002;22:283.
24. Watzl B, Girrbach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. British Journal of Nutrition. 2005;93(S1):49-55.
25. Cani P, Amar J, Iglesias M, Poggi M, Knauf C, Bastelica D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761.
26. Steinman R, Hemmi H. Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity. From Innate Immunity to Immunological Memory. 2006:17-58.
27. Macpherson A, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. Science. 2004;303(5664):1662.
28. Zeuthen L, Christensen H, Frokiaer H. Lactic acid bacteria inducing a weak interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha response in human dendritic cells inhibit strongly stimulating lactic acid bacteria but act synergistically with gram-negative bacteria. Clinical and Vaccine Immunology. 2006;13(3):365.
29. Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, Tynkkynen S, Kankuri E, Vapaatalo H. Probiotic supplementation improves tolerance to Helicobacter pylori eradication therapy–a placebo controlled, double blind randomized pilot study. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2005;21(10):1263-72.
30. Smits H, Engering A, van der Kleij D, de Jong E, Schipper K, van Capel T, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005;115(6):1260-7.
31. De Roock S, Van Elk M, Van Dijk M, Timmerman H, Rijkers G, Prakken B, et al. Lactic acid bacteria differ in their ability to induce functional regulatory T cells in humans. Clinical & Experimental Allergy. 2010;40(1):103-10.
32. Eckburg P, Bik E, Bernstein C, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005;308(5728):1635.
33. Hunter C. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. Nature Reviews Immunology. 2005;5(7):521-31
34. Maury J, Issad T, Perdereau D, Gouhot B, Ferre P, Girard JEffect of acarbose on glucose homeostasis, lipogenesis and lipogenic enzyme gene expression in adipose tissue of weaned rats. Diabetologia, 1993;. 36:503-509
35. Ning Xie1, Yi Cui1, Ya-Ni Yin1, Xin Zhao1, Jun-Wen Yang1 et al. Effects of two Lactobacillus strains on lipid metabolism and intestinal microflora in rats fed a high-cholesterol diet. BMC Complementary and Alternative Medicine,2011; 11:53
36. Sato M, Uzu K, Yoshida T, et al. Effects of milk fermented by Lactobacillus gasseri SBT2055 on adipocyte size in rats. Br J Nutr, 2008;99(5):1013-7
37. Hamad EM, Sato M, Uzu K, et al. Milk fermented by Lactobacillus gasseri SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. British Journal of Nutrition,2009; 101(05):716-2.
38. De Rosa V, Procaccini C, Cal G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. Immunity. 2007;26(2):241-55.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

The Effect of Probiotics on Weight gain and Function of Immune System in Obese Women, a Review

*Shidfar F1, Homayouni-rad A[2], Salehi E[3], Zarati M[*4], Vazifekhah Sh[5], Soleimani M[6]*

1. *Prof., Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences , Tehran, Iran*
2. *Associate Prof., Dept. of Food Science and Technology, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
3. *Assistant Prof Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences , Tehran, Iran*
4. **Corresponding author: PhD Student in Nutrition Science, Tehran University of Medical Sciences , Tehran, Iran. Email: zarrati_ms@yahoo.com*
5. *Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
6. *Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty ofNutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran,Iran.*

Abstract

Obesity accompanies various metabolic and immunologic changes. Evidence from epidemiological studies in animal and human has linked obesity to impaired immunity. Over the past decade it has become clear that lactobacilli and other probiotic and commensal organisms can interact with mucosal immune cells or epithelial cells lining the mucosa to modulate specific functions of the mucosal immune system.The human gastrointestinal microbiota is a complex ecosystem of approximately 300–500 bacterial species comprising nearly two million genes (the "microbiome"). Indeed, the number of bacteria within the gut is about 10 times that of all of the cells in the human body. At birth, the entire intestinal tract is sterile; bacteria enter the gut with the first feed. Gut microbiota composition can be different between healthy and obese persons. prebiotics, probiotics, and synbiotics are the instruments that modulate the intestinal bacteria in man both in health and pathologic conditions with promising preliminary results on prevention and therapy of obesity and related metabolic diseases.

Keywords: Probiotic, Obesity, Immune system, Microbiota, Women

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]