مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۷۳۵-۷۲۳

بررسی ارتباط بین سیستم ایمنی و وضعیت التهابی در چاقی با مکانیسم های مقاومت به انسولین

ماکان چراغ‌پور[۱]، الهام احرام‌پوش[۲]، رضا همایونفر[۱]، سید حسین داودی[۳]، حمید زند[۴]، پروین میرمیران[۵]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳- استادیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- نویسنده‌ی مسئول: دانشیار گروه علوم پایه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: hamidzand@gmail.com
۵- دانشیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

ماکروفاژهای بافت چربی (ATMs) در طی چاقی به درون بافت چربی ارتشاح پیدا کرده و باعث ایجاد مقاومت به انسولین کمک می‌شوند. التهاب بافت چربی به واسطه‌ی تغییر در جمعیت سلول‌های ایمنی بافت چربی مشخص می‌شود به طوری که موجب تغییر در پروفایل سایتوکاینی بافت چربی شده و ترشح ادیپوکین‌های التهابی، ارتشاح ماکروفاژها و کموکاین‌ها را از بافت چربی تداوم می‌بخشد. فعال‌سازی کینازهای مختلف، فاکتورهای رونویسی بافت چربی مانند PPAR- γ و NFkB را تغییر می‌دهد. این تغییرات، پیام رسانی انسولین را تضعیف و ترشح ادیپوکین‌ها و اسیدهای چرب آزاد را القا می‌کند. التهاب بافت چربی می‌تواند موجب القا وضعیت التهابی سیستمیک یا موضعی در بدن شود به طوری که این التهاب می‌تواند منشا بسیاری از اختلالات متابولیک، دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی عروقی به شمار آید. منشا سایتوکاین‌های مسئول ایجاد مقاومت به انسولین از خودِ بافت دارای مقاومت به انسولین است ولی تا حد زیادی این سایتوکاین‌ها حاصل ماکروفاژهای فعال شده موجود در این بافت‌ها هستند. این سایتوکاین‌های التهابی هم با فرایندهای اتوکرین و پاراکرین موجب اختلال در سیگنالینگ انسولین در بافت و هم از طریق گردش خون سیستمیک بر مقاومت به انسولین در کل بدن اثر می‌گذارند که شرایط متابولیک نادرستی برای بدن ایجاد می‌کنند.

واژگان کلیدی: ماکروفاژهای بافت چربی، التهاب، مقاومت انسولین

مقدمه

بیشتر از یک میلیارد نفر در سراسر دنیا به اضافه وزن یا چاقی مبتلا هستند. میزان چاقی در سه دهه‌ی گذشته ۳ برابر شده است. ضمن این که در سراسر دنیا چاقی به عنوان یک مشکل سلامتی در نظر گرفته می‌شود به طوری که حدود ۱/۶ میلیارد نفر و ۴۰۰ میلیون نفر از بزرگسالان به ترتیب مبتلا به اضافه وزن و چاقی در سال ۲۰۰۵ بوده‌اند. چاقی مخصوصاً چاقی شکمی به عنوان یکی از مهمترین عوامل پیشرفت سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی- عروقی در نظر گرفته می‌شود. به هر حال، همراه با افزایش چاقی شیوع دیابت و مقاومت انسولین در چند دهه‌ی گذشته افزایش یافته است. در هر صورت مناطق آمریکایی با بیشترین تعداد افراد چاق از نظر میزان دیابت بالاترین فراوانی را دارد. در حقیقت شواهد جدید چاقی و دیابت را یک ارتباط علت و معلولی در نظر می‌گیرند. فعال‌سازی مسیرهای ایمنی ذاتی در بافت چربی در ارتباط با چاقی و مقاومت انسولین پیشنهاد شده است. فراخوانی و ارتشاح ماکروفاژهای بافت چرب (ATMs) می‌تواند منجر به التهاب بافت چربی شود. در این شرایط انواع مختلفی از گیرنده‌های

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

ایمنی ذاتی مثل TLR (Toll- Like receptor) می‌توانند عملکرد مختل شده بافت چربی و مقاومت انسولین را حفظ کنند. بافت چربی ملتهب به واسطه‌ی ترشح آدیپوکین‌ها و اسیدچرب آزاد (FFAs) که تنظیم کننده‌ی پیام رسانی انسولین در ماهیچه‌ی اسکلتی و کبد هستند، نقش مهمی را در مقاومت به انسولین سیستمیک ایفا می‌کنند. در این مقاله از شواهد موجود درباره‌ی نقش سلول‌های ایمنی به عنوان میانجی‌گر بین چاقی و مقاومت به انسولین بحث شده است.

چاقی مسیر التهاب را فعال می‌کند

مطالعات زیاد نشان داده‌اند که چاقی با التهاب مرتبط است (۳-۱). اما این التهاب با التهاب مشاهده شده در عفونت‌ها یا بیماری‌های خود ایمنی متفاوت بوده و از نوع التهاب مزمن است (۵، ۴). التهاب در چاقی فرایندی سیستمیک است. تعداد زیادی از ارگان‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. اما ممکن است یک یا چند ارگان آغاز کننده این فرایند باشند. همان‌طور که دریافت کالری و چربی افزایش می‌یابد فعال‌سازی مسیرهای التهابی در سلول‌ها از طریق ادراک مواد مغذی و پیام رسانی سایتوکاین‌ها آغاز می‌شود و فرایند ادراک مواد مغذی به واسطه شناسایی الگوی مولکولی صورت می‌گیرد که شامل گیرنده ایمنی ذاتی است که به نام TLR2,4 شناخته می‌شوند و همین طور گیرنده‌های داخل سلول شبه NOD ادراک کننده پاتوژن‌ها (۸-۶). علاوه بر این سایتوکاین‌ها در پاسخ با محرک‌های التهابی در ارگان‌های مختلف تولید شده می‌توانند از راه اندوکرین، پاراکین و اتوکرین عمل کنند (۱۱-۹). اسیدهای چرب و سایتوکاین‌ها برای فعال کردن مسیرهای التهابی پایین دست با یکدیگر تلاقی می‌کنند. بطوریکه فعال‌سازی این مسیرها باعث تولید فاکتورهای رونویسی می‌شود که بیان ژن سایتوکاین التهابی را فعال کرده و تولید سایتوکاین‌ها را القا می‌کنند. بنابراین انتشار التهاب را درپی دارد (۱۳، ۱۲).

بافت چربی یک ارگان اندوکرین هتروژن و دینامیک است. این بافت شامل سلول‌های چربی، ماتریکس فراسلولی، بافت عصبی، عروق و دیگر انواع سلول مانند پرآدیپوسیت، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های بنیادی و سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها است (۱۴). بافت چربی تعداد زیادی پپتید فعال که ادیپوکین نامیده می‌شوند ترشح می‌کنند (۱۵). مثال‌هایی مانند پپتیدهای درگیر در هومئوستاز گلوکز مانند آدیپونکتین، رزیستین، Apelin و ویسفاتین و هرمون‌های درگیر در هومئوستاز انرژی مانند لپتین، کموکاین‌ها مانند MCP- 1 (Monocyte chemoattractant protein-1)، IL-8 (Interlukin 8)، و دیگر سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL - 6، IL - 1، هورمون آنژیوتانسین II (Agt- II)، TNF-α (Tumor Necrosis factor a) و پپتید ضد التهابی مانند IL - 10 را می‌توان از دیگر ترشحات این بافت ذکر کرد. بنابراین عملکرد اندوکرین بافت چربی در تعادل انرژی، هوموستئاز گلوکز و عملکرد ایمنی مهم است (۱۶).

در حالی که زمان دقیق التهاب بافت چربی شناخته نشده است، چندین مکانیسم برای آغاز آن پیشنهاد شده است. در یک وضعیت تعادل مثبت انرژی، بافت چربی برای تطابق با ذخایر تری گلیسرید اضافی افزایش می‌یابد. بازسازی بافت چربی از طریق تجزیه ماتریکس خارج سلولی (ECM) و ادیپوژنز انجام می‌گیرد. MMP (Matrix Metalo Protein) و مهارکننده بافت MMP اعمال مهمی را در تخریب ECM (Extracellular Matrix) و بازسازی بافت چربی بازی می‌کنند (۱۷). نقص در گسترش بافت چربی به عنوان نتیجه‌ای از اختلال در تنظیم همه فاکتورهای ذکر شده می‌تواند منجر به صدمه، مرگ و التهاب سلول چربی شود (۱۸). فاکتورهایی مانند پروتئین‌های اسیدی غنی از سیستئین ((SPARC) Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine) که فیبروزیس بافت چربی را افزایش می‌دهند، با چاقی و التهاب بافت چربی مرتبط می‌شوند (۱۸).

مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که افزایش اندازه بافت چربی بدون افزایش عروق پشتیبانی کننده می‌تواند منجر به هیپوکسی بافت و بیان فاکتور القا کننده هیپوکسی ((Hypoxia Inducible Factor- 1a (HIF-1a)) و ژن‌های التهابی شود (۱۹). به طور مشابه، فشار ناقص اکسیژن در بافت چربی زیرپوستی به طور معکوس با میزان چربی بدن در انسان ارتباط دارد (۲۰). بنابراین هیپوکسی می‌تواند منجر به التهاب بافت چربی شود. ضمن این که با تغییر تولید ادیپوکین، افزایش تولید لپتین، Resistin و کاهش تولید ادیپونکتین همراه است (۲۳-۲۱).

التهاب، ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها را در پی دارد. این عوامل لنفوست‌های T و ماکروفاژهای ساکن در بافت چربی (سلول‌هایی که به طور طبیعی در شرایط فیزیولوژیک در بافت چربی حاضر هستند) را فعال خواهد کرد. فعال‌سازی این سلول‌ها موجب ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی شده که موجب جذب سلول‌های ایمنی مانند سایر

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

لنفوسیت‌های T، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌شود (۲۴-۲۶). هرگاه در بافت چربی مونوسیت‌ها به ماکروفاژها تمایز یابد، ترشح سایتوکاین‌ها که التهاب موضعی را انتشار می‌دهند آغاز می‌شود.

شرایط التهاب می‌تواند اعمال طبیعی سیستم ایمنی ذاتی را تغییر دهد؟

گرچه سلول‌ها و بافت‌هایی که در پاسخ التهابی درگیر می‌شوند به طور کامل تشخیص داده شده‌اند. شواهد جالبی از نقش ATMs (Adipose Tissue Macrophages) در تغییرات التهاب بافت چربی وجود دارد (۲۷). این سلول‌ها تعداد زیادی سایتوکاین و کموکاین را در چاقی تولید می‌کنند که این مواد فعالیت ارگان‌های متابولیک را به سمت التهاب و مقاومت به انسولین سوق می‌دهد (۲۹، ۲۸). به طوی که میزان ATM با افزایش وزن بدن در بافت چربی تجمع می‌کنند و میزان آن‌ها با مقاومت به انسولین مرتبط است (۳۰). در افراد چاق میزان ATM در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیرپوستی بالاتر است، با این فرض که بافت چربی احشایی نقش مهمی را در مقاومت به انسولین بازی می‌کند (۳۱). می‌توان نقش ATMs را در مقاومت به انسولین و التهاب و چاقی توجیه کرد.

ماکروفاژها عملکردهای مختلفی را از خود نشان می‌دهند، زیرا فاکتورهای محیطی موضعی ویژگی‌ها و وضعیت فعال‌سازی آن‌ها را مشخص می‌کنند. فاکتورهای مختلفی موجب فعال‌سازی ماکروفاژها برای بیان با الگوهای مشخص کموتاکسی، مارکرهای سطحی وآنزیم‌های متابولیک می‌شود که نهایتاً موجب ایجاد فعالیت‌های مختلف ماکروفاژی در شرایط التهابی و غیر التهابی می‌شود. دو جمعیت مختلف از ماکروفاژها وجود دارد: ATMs ساکن یا M2 یا تشکیل دهنده (Constitutive or Resident ATMS) و ATMs به کار گرفته شده یا چند روزه (Recruited or Short-live ATMs) (Short- live) یاM1 (۳۲, ۳۳). ATMs ساکن در هوموستئاز و بازسازی بافت همکاری می‌کنند، اما در موش چاق، این فنوتیپ به فنوتیپ M1 تغییر می‌یابد (۳۴). رژیم‌های پرچرب موجب افزایش مونوسیت‌های M1 در گردش شده (۳۴، ۳۳) و نیز به کارگیری و حفظ آن‌ها را در بافت چربی ارتقا می‌دهد (۳۳، ۳۲). ATMs به کارگرفته شده موجب التهاب سلول چربی، افزایش تشکیل شبکه عروقی (Neovascularization) در بافت چربی و تداخل با پیام رسانی انسولین می‌شود (۳۵). در شرایط نرمال ۵ تا ۱۰ درصد از سلول‌های بافت چربی را ماکروفاژهای M2 تشکیل می‌دهند. ماکروفاژهای M2 تولید آنزیم آرژیناز ۱ را به صورت افزایش تنظیم کرده ضمن این که التهاب و سنتز نیتریک اکساید را به واسطه تبدیل آرژینین به اورنیتین کاهش می‌دهند (۳۷، ۳۶). بیان ژن آرژیناز ۱ توسط Il- 4 و محور STAT 6 (Signal Transducer and and Activation of Transcription) تحریک می‌شود (۳۸). هترودیمرهای PPAR/PXR (peroxisome proliferator-activated receptor/pregnane X receptor) با توالی خاصی در منطقه راه انداز (Promoter) ژن آرژیناز ۱ اتصال می‌یابند و بیان این ژن را فعال می‌کنند (۳۹). PPAR- γ برای ایجاد و حفظ فنوتیپ ماکروفاژ M2 ضروری است، به طوری که حذف آن در ماکروفاژها موجب افزایش میزان چربی در موش تحت رژیم پرچرب می‌شود. در ضمن مقاومت به انسولین در ماهیچه اسکلتی و کبد نیز از عواقب حذف آن در این موش‌هاست. اخیراً نتایج یک مطالعه نشان داد کاهش وزن در موش‌هایی که با رژیم پرچرب تغذیه شدند موجب ارتشاح ماکروفاژهای M2 به بافت چربی می‌شود، به طوری که این عمل به واسطه لیپولیز واسطه گری شده و ماکروفاژها به عنوان خنثی کنندگان اثرات چربی بیش از حد بر بافت چربی در افراد چاق عمل می‌کنند (۴۰). پروفایل ستوکینین M1 پیش التهابی و شامل TNF- α، Il- 6، Il- 1 و نیز گونه‌های فعال اکسیژن مانند نیتریک اکساید است. برخلاف این ماکروفاژهای M2 فاکتورهای ضد التهابی مانند Il- 10، TGF- B (Transforming growth factor beta)، و آلفا آنتاگونیست گیرنده Il_1 و Il- 4 را بیان می‌کنند (۴۱). M1 توسط لیپوپلی ساکارید (LPS =Lipopolysaccharide) و اینترفرون گاما (INF- γ) و M2 به واسطه Il- 4 و Il13 تحریک می‌شوند.

چاقی موجب القای ماکروفاژهای M2 به M1 از طریق کاهش تولید آرژیناز، IL- 10 و افزایش تولید TNF- α التهاب زا می‌شود (۳۴). این افزایش در جمعیت ماکروفاژهای M1 به واسطه تغییر فنوتیپ از M2 به M1 یا به کار گیری ماکروفاژM1 از عروق خونی است. لیپوتوکسین ماکروفاژها نقش مهمی را در این تغییر فنوتیپ از M2 به M1 بازی می‌کند (۴۲). لیگاندهای TLR- 4 مانند اسیدهای چرب، NFKB و فاکتورهای رونویسی فعال کننده- ۱ (AP- 1) (Activator Protein 1) را فعال کرده، به طوری که تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF- α، IL- 6 و IL- 1

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

را افزایش می‌دهد و بنابراین فنوتیپ M1 را افزایش می‌دهند. در بافت چربی فرد لاغر، این افزایش توسط سرکوب ژن‌های پاسخ دهنده به TLR- 4 از طریق کمپلکس NCOR (Noclear Corpressor Receptor) جلوگیری می‌شود.

تئوری دیگر در مورد ماکروفاژ M1 این است که منشا ماکروفاژ M1 در بافت چربی افراد چاق، علاوه بر مغز استخوان (۳۳)، ممکن است سلول‌های دیگری نیز باشند. Pre- adipocytes ممکن است منبع بالقوه‌ای از ماکروفاژهای بافت چربی در افراد چاق به حساب آید، همان طوری که این سلول‌ها توانایی شان را با ماکروفاژها در پاسخ به محیط ایجاد کننده‌ی چاقی سهیم می‌کنند. Pre- adipocytes در بخش استرومای عروق بافت چربی قرار می‌گیرند، مکانی در مجاورت مواد مغذی و سایتوکاین‌ها، موادی که بر تداخلات این سلول‌ها با سلول‌های محیط اثر می‌گذارند (۴۴، ۴۳). Pre- adipocytes درحفره صفاق موش می‌تواند اعمالی شبیه ماکروفاژها از خود نشان دهند. از جمله این اعمال می‌توان به فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌ها و فعالیت ضد میکروبی به واسطه تولید گونه‌ها فعال اکسیژن اشاره کرد (۴۳). این توانایی Pre- adipocyte با تمایز به سلول‌های چربی بالغ از بین می‌رود. در ضمن این سلول‌ها می‌توانند به ماکروفاژهایی با بیان تعداد زیادی از نشان‌گرهای ماکروفاژی تمایز یابند (۴۳) که احتمالا به واسطه ارتباط فیزیکی مستقیم بین ماکروفاژها و Pre- adipocyte است. علاوه براین، پروفایل رونویسی Pre- adipocyte در حقیقت به ماکروفاژها نزدیک‌تر است تا سلول‌های چربی. بنابراین این سلول ها تعداد زیادی از محصولات عمومی ماکروفاژها مانند سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبناک را تولید می‌کنند (۴۵، ۴۳).

مکانیسم‌های مولکولی عمل انسولین و مقاومت به انسولین

انسولین، متابولیسم گلوکز را در بافت‌های هدف آن، کبد، ماهیچه اسکلتی و بافت چربی برای حفظ گلوکز در سطوح نرمال تنظیم می‌کند. به طور خاص، انسولین تولید گلوکز کبدی را از طریق مهار گلوکونئوژنز و گلیکولیز سرکوب کرده و موجب افزایش سنتز گلیکوژن کبدی می‌شود. علاوه براین، مهم‌ترین اثر انسولین در ماهیچه اسکلتی افزایش برداشت و بهره برداری از گلوکز است. ضمن این که انسولین لیپولیز را مهار و لیپوژنز را به صورت افزایشی در بافت چربی تنظیم می‌کند. انسولین اعمال فیزیولوژی خودش را بر روی بافت‌های حساس به انسولین از طریق فعال‌سازی آبشار پیام رسان درون سلولی به کار می‌گیرد (۴۶). به طور خلاصه، پیوند انسولین با گیرنده آن (Insulin Receptor or IR) موجب اوتوفسفریلاسیون هم‌چنین فسفریلاسیون تیروزین، سوبستراهایی مانند IRS (Insulin Receptor Substrate) می‌شود. در مرحله بعد، اتصال IRS به زیرواحد تنظیمی PI3K و SH2 (SRC-Homology) موجب فعال‌سازی زیرواحد کاتالیتیک PI3K، که متعاقبا تشکیل پیامبر ثانویه لیپیدی PIP3 را کاتالیز می‌کند. اتصال این بخش لیپیدی به پروتئین‌های با دومین pH (Pleckstrin-Homology) فعال‌سازی آن‌ها را القا می‌کند. علاوه براین فعال‌سازی PPK- 1 موجب فعال‌سازی AKT/PKB شده، به طوری که این سرین- تره اونین کیناز پروتئین‌های پایین دست را مورد هدف قرار می‌دهد. AKT، Rab small GTPase را فسفریله کرده و AS 160 را غیر فعال می‌کند. این عمل دوباره سازمان دهی اسکلت سلولی را آغاز کرده و موجب تغییر مکان Glut- 4 به غشای سلول شده، بنابراین ورود گلوکز را آسان می‌کند.

مقاومت به انسولین به عنوان یک پاسخ ناکافی بافت‌های حساس به انسولین (کبد، ماهیچه اسکلتی و بافت چربی) به سطوح در گردش انسولین تعریف می‌شود (۱). کاهش تعداد پروتئین گیرنده انسولین که در چاقی دیده می‌شود می‌تواند منجر به مقاومت به انسولین شود (۴۶). کاهش در سطح IRS نیز با مقاومت به انسولین ارتباط دارد. هایپر انسولینمی می‌تواند میزان پروتئین IRS را از طریق تنظیم رونویسی کاهش دهد. فسفریلاسیون سرینIRS توسط اسیدهای چرب آزاد و سایتوکاین‌ها (۴۷) و فعال‌سازی مسیرهای التهابی میانجی شده توسط NFKB (۴۸) تجزیه IRS را القا می‌کنند (۴۹). نهایتاً بیشتر مناطق پایین دست، به دلیل بیان بالای زیرواحد تنظیمی PI3K با مقاومت به انسولین مرتبط می‌شوند (۵۰).

واسطه‌های التهابی به واسطه افزایش تولید سایتوکاین‌ها و اسیدهای چرب یا لیپوتوکسین، مسیرهای التهابی را در سلول‌های ایمنی و متابولیک فعال می‌کنند. فعال‌سازی مسیرهای التهابی با پیام رسانی انسولین تداخل کرده و مقاومت به انسولین را در پی دارد (۵۱، ۲۵، ۵). مقاومت به انسولین اثرات آنتی لیپولیتیک انسولین بر روی بافت چربی را کاهش و متعاقب آن لیپولیز صورت می‌گیرد. نتیجه این لیپولیز، افزایش آزادسازی اسیدهای چرب آزاد و

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

سایتوکاین‌های در گردش و برداشت آن‌ها توسط اندام‌های متابولیک مانند ماهیچه اسکلتی و کبد می‌شود (۵۲، ۴۰). به هرحال، فعال‌سازی مسیرهای التهابی در بافت‌های حساس به انسولین موجب مقاومت به انسولین سیستمیک و موضعی شده (۵۳) و پیشرفت دیابت را پیش بینی می‌کند (۵۴).

سایتوکاین‌های پیش التهابی در تعارض با عمل انسولین هستند

سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF- α و IL6 به پیام رسانی انسولین در بافت‌های حساس انسولین آسیب می‌زنند. به هر حال فعال‌سازی مسیرهای التهابی در بافت‌های حساس به انسولین موجب مقاومت به انسولین سیستمیک و موضعی می‌شود (۴۸). میزان در گردش TNF- α و نیز میزان آن در بافت چربی افراد چاق مقاوم به انسولین و وضعیت‌های آتروژنیک افزایش می‌یابد (۵۵). در ابتدا منبع این سایتوکاین پیش التهابی سلول چربی فرض می‌شد، اما اخیراً ماکروفاژها به عنوان منشا TNF- α شناخته می‌شوند (۵۶). در سلول‌های چربی و ماهیچه اسکلتی، TNF- α فسفریلاسیون تیروزین IRS- 1 را مهار کرده به طوری که پیام رسانی انسولین را کاهش می‌دهد (۵۷). کمبود گیرنده TNF- α در برابر مقاومت انسولین محافظت می‌کند (۵۸). در انسان‌ها تزریق TNF- α حساست به انسولین را کاهش و فسفریلاسیون ERK-1/2 (Extracellular Regulated Kinase)، JNK (N- c-Jun terminal kinase) و سرین ۳۱۲ IRS- 1 را افزایش می‌دهد (۵۹).

مطالعات In vitro پیشنهاد کرده‌اند که اینترلوکین ۱۰ از مقاومت به انسولین وابسته به TNF- α در سلول‌های چربی محافظت می‌کند. مکانیسم مطرح این اثر هنوز مشخص نشده است. در ماکروفاژها، IL- 10، پیام رسانی التهابی TNF- α را به واسطه‌ی فعال‌سازی فاکتور رونویسی STAT3 (۶۰) و تغییر میزان رونویسی ژن التهابی (۶۱) تضعیف می‌کند. بنابراین اگرچه که عدم تعادل آدیپوکین‌های ضد التهابی و پیش التهابی می‌تواند مقاومت به انسولین را از طریق اثرات پاراکرینی آن القا کند، اثرات اندوکرینی این آدیپوکین‌ها مخصوصاً در پیشرفت مقاومت به انسولین در ماهیچه اسکلتی و کبد مهم هستند (۶۲). Resistin، ادیپوکین دیگر، که از سلول‌های چربی حیوانی ترشح می‌شود، اما در انسان ترشح آن به سلول‌های ایمنی محدود می‌شود (۶۳). Resistin انسانی توسط سلول‌های التهابی ارتشاحی در بافت چربی تولید شده و می‌تواند سنتز و ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌های چربی و سلول‌های اندوتلیال تحریک کند (۱۲).

ویسفاتین آدیپوکین پیش التهابی است که در هنگام پیشرفت چاقی افزایش می‌یابد (۶۴) و به دلیل باند شدن به گیرنده انسولین اثرات شبه انسولینی دارد (۶۵). لیپوکالین ۲، که به عنوان Neutrophil Gelatinase- Associationed Lipocalin نیز شناخته می‌شود، ادیپوکین دیگری است که در بافت چربی مدل موشی چاق (۶۶) و در انسان‌های چاق مقاوم به انسولین افزایش می‌یابد (۲۱). مطالعات In vitro پیشنهاد می‌کنند که لیپوکالین۲ مقاومت به انسولین را در سلول‌های چربی و سلول‌های کبدی القا می‌کنند (۶۶). مطالعات زیادی نشان داده‌اند که سیستم رنین- آنژیوتانسین (RAS= renin-angiotensin system) می‌تواند عامل دیگری در التهاب بافت چربی در نظر گرفته شود. درافراد چاق سیستم RAS بافت چربی بیش از حد فعال می‌شود (۶۷)، در حالی که مسدود شدن RAS، مقاومت به انسولین القا شده توسط چاقی را در حیوانات بهبود می‌بخشد. اخیراً بیان شده است که تولید بیش از حد آنژیوتانسین، پپتید پیش ساز این سیستم در بافت چربی، موجب القای التهاب در این بافت و عدم تحمل به گلوکز و مقاومت به انسولین سیستمیک می‌شود (۶۷). بنابراین RAS در بافت چربی هدف درمانی برای بهبود مقاومت به انسولین در افراد چاق است. این موضوع توسط مطالعات حیوانی اثبات شده است. به طوری که غیر فعال‌سازی چندین جزء RAS مانند گیرنده Ang II، حیوان را در برابر چاقی القا شده توسط رژیم، التهاب و مقاومت به انسولین محافظت می‌کند (۶۷).

IL- 10 آنتاگونیست اثرات التهابی TNF- α روی بر پیام رسانی انسولین در سلول‌های چربی است. هم‌چنین مطالعات نشان داده‌اند که افزایش میزان IL- 10 ممکن است فعال‌سازی ماکروفاژهای M1 را سرکوب کند (۶۸). ضمنا سلول‌های چربی و بخش استرومای عروق بافت چربی منابع اصلی IL- 10 به شمار می‌آیند (۶۹).

نقش اسیدهای چرب در التهاب و مقاومت به انسولین

اسیدهای چرب آزاد پاسخ‌های التهابی را مخصوصاً به واسطه فعال کردن مسیر NF- KB و افزایش مقاومت به انسولین افزایش می‌دهند (۷۰). علاوه بر این تغییرات التهابی، تمایز بافت چربی، آزادسازی اسیدهای چرب را از بافت چربی افزایش می‌دهند. مکانیسم عمل اسیدهای چرب

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

آزاد در افزایش مقاومت انسولین به واسطه‌ی فعال‌سازی PKC، استرس شبکه آندوپلاسمی و افزایش بار اکسیداتیو است (۷۱). اسیدهای چرب آزاد سوبستراهای گیرنده انسولین را مهار کرده و مقاومت به انسولین را در کبد و ماهیچه اسکلتی القا می‌کند (۷۲).

افزایش جریان اسیدهای چرب آزاد از بافت‌های چربی به کبد موجب مقاومت به انسولین در کبد به واسطه افزایش گلوکونئوژنز، گلیکوژنولیز، بیان و فعال‌سازی گلوکز ۶-فسفاتاز (۶)، تقویت لیپوژنز و سنتز تری گلیسرید که ناشی از فعال‌سازی فاکتور رونویسی پروتئین باند شده به عنصر تنظیم استروژن- CoA (Sterol-CoA regulatory Elementary Binding Protein) است، می‌شود. مسیر NFKB در بافت چربی احشایی دو ساعت پس از مصرف غذای غنی از اسیدهای چرب اشباع فعال می‌شود (۷۳). مطالعات بسیاری اثرات مزمن اسیدهای چرب را در آغاز التهاب بافت چربی نشان دادند (۷۴).

عدم تعادل آدیپوکین‌های التهابی و ضد التهابی می‌تواند شرایط التهاب بدن را تغییر دهد

آدیپوکین‌ها ارتباط مهمی بین چاقی و مقاومت انسولین ایجاد می‌کنند. آدیپونکتین یک آدیپوکین منحصر به فرد است که ارتباط معکوسی با سندرم متابولیک، دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی- عروقی آترواسکلروزیس (ATSCVD) (Arteriosclerotic cardiovascular disease) دارد (۷۵). آدیپونکتین اکسیداسیون اسیدهای چرب را وقتی که تولید گلوکز در کبد کاهش می‌یابد، افزایش می‌دهد. تخریب ژن بیان کننده‌ی آدیپونکتین در موش موجب القا مقاومت انسولین، دیابت نوع دو و اترواسکلروزیس می‌شود (۷۶). آدیپونکتین هم‌چنین یک فاکتور ضد التهابی است که عمل TNF- α را در بیماری کبد چرب غیر الکلی سرکوب و چسبیدن مونوسیت‌ها و فعالیت مسیر NFKB را در سلول‌های اندوتلیال مهار می‌کند (۷۷).

کموکاین‌ها با جذب ماکروفاژها به بافت چربی التهاب و مقاومت انسولین را ارتقا می‌دهند

کموکاین‌ها و گیرنده هایشان نقش مهمی را در فراخوانی ATM در بافت چربی و مقاومت انسولین بازی می‌کنند. MCP1 (Monocytic Chemotactic Protein-1) به طور قابل ملاحظه‌ای در فراخوانی ATM، گسترش و بازسازی بافت چربی دخیل است (۷۸). MCP- 1 در حیوانات چاق و انسان‌های دیابتیک چاق بیش از حد بیان شده و با ارتشاح ماکروفاژها و مقاومت به انسولین همراه است (۳۲). علاوه براین، کمبود MCP- 1 یا مهار بیان آن در موش چاق مقاومت به انسولین را بهبود و ATMs را کاهش می‌دهد (۷۹). در ضمن CCR2، گیرنده MCP- 1، نیز در التهاب بافت چربی نقش دارد. در حقیقت رژیم پرچرب در موش‌های با CCr2 تخریب شده، میزان ATMs را کاهش داده، حساسیت به انسولین و میزان آدیپوکین را افزایش می‌دهد ضمن این که از میزان سایتوکاین‌های التهابی و تری گلیسرید کبدی می‌کاهد (۸۰). در حقیقت بیان بیش از حد MCP- 1 در بافت چربی موش در بافت چربی موجب محافظت در برابر ارتشاح ماکروفاژها شده در حالی که تخریب MCP- 1 در موش موجب محافظت در برابر ارتشاح ماکروفاژهای القا شده توسط رژیم پرچرب در بافت چربی می‌شود (۸۱). به هر حال، هر دو انتشار حاد و مزمن MCP- 1 موجب القا مقاومت به انسولین در موش‌ها می‌شود (۸۲). بنابراین MCP- 1 را می‌توان میانجی‌گر کلیدی شروع التهاب بافت چربی در چاقی نامید، اما مکانیسم دقیقی برای آن مشخص نشده است. احتمالا هایپرتروفی سلول چربی، نشانه‌ای از التهاب بافت چربی، در پاتوژنز این اختلال متابولیک حیاتی به نظر می‌رسد. علاوه بر این، بعضی از مطالعات ارتباطی بین اندازه سلول با بیان MCP- 1 را در انسان نشان دادند (۸۳).

مسیرهای التهابی و کینازهایی که القا کننده مقاومت به انسولین هستند.

سایتوکاین‌های پیش التهابی فسفریلاسیون کینازهای مختلفی را القا می‌کنند. NFKB رونویسی از سایتوکاین‌های التهابی را جهت گیری می‌کند و به فرایند مقاومت انسولین در چاقی و رژیم پرچرب کمک می‌کند (۸۴). به طور معمول NFKB که توسط IKB- α مهار می‌شود و در سیتوپلاسم در یک موقعیت غیرفعال باقی می‌ماند (۸۴) و با محرک مناسب IKKB (یک سرین کیناز)، کینازی که IKB- α را فسفریله و تجزیه می‌کند، فعال می‌شود. به این صورت NFKB برای ورود به هسته آزاد می‌شود (۸۵). درضمن IKKB به واسطه فسفریلاسیون IRS- 1 با پیام رسانی انسولین تداخل می‌کند (۸۴). بیان بیش از حد IKKB فعالیت NFKB را افزایش و پیام رسانی انسولین را کاهش می‌دهد. درحالی که کمبود IKKB حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد (۸۴).

خانواده MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) سری دیگر از کینازهایی مانند JNK، P38 MAPK

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

و ERK را در بر می‌گیرد. ایزوفرم‌های JNK موجب حفت شدن پیام‌های متابولیک و التهاب با یکدیگر می‌شود. این کیناز که به واسطه فعال‌سازی TNF- α می‌تواند سرین ۳۰۷ را روی IRs- 1 فسفریله کند (۸۶). عضو دیگر این خانواده P38 MAPK است که به واسطه تداخل با ژن‌های درگیر در پیام رسانی انسولین مانند GLUT4 و فسفواینوزیتول فسفاتاز با IR در سلول‌های چربی کمک می‌کند (۸۷). ERKS، IRs- 1 را در توالی سرین- سرین فسفریله می‌کند (۷۱).

□ PKC- دیگر کیناز پیش التهابی است که در مقاومت انسولین دخیل می‌شود. متابولیت‌های اسیدهای چرب آزاد □ PKC- را فعال می‌کنند که فسفریلاسیون سرین ۳۰۷ IRS- 1 را افزایش و پیام رسانی انسولین را کاهش می‌دهد (۸۸). IRAK- 10 انسان، همولوگ برای کیناز Pelle- like در موش، یک سرین- تره ئونین کیناز است که به واسطه سایتوکاین‌هایی که JNK، IKKB و NFKB را فسفریله می‌کنند، فعال شده و فعالیت انسولین را کاهش می‌دهد (۸۵).

خانواده پروتئین‌های سرکوب‌گر پیام رسانی انسولین (SOCS= Suppressor of cytokine signaling) به واسطه ستوکین‌های التهابی افزایش می‌یابند (۸۹). پروتئین‌های SOCS گیرنده تیروزین کیناز سایتوکاین را مورد هدف قرار می‌دهند و موجب پیام رسانی در چرخه پس خوراند منفی می‌شوند (۸۹). به هر حال، پروتئین‌های SOCS از دو راه باعث نقص در مسیر پیام رسانی انسولین می‌شوند: از راه اتصال مستقیم به IRS، فسفریلاسیون تیروزین به واسطه InsR (InsR-Mediated Tyrosin) را مهار کرده و موجب افزایش یوبیکوئینته شدن و تجزیه IRSs می‌شود (۴۹). بنابراین پروتئین‌های SOCS واسطه‌های اصلی مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد بافت چربی در شرایط التهابی هستند اگرچه به اطلاعات کمی در مورد عملکرد SOCS در انسان موجود است.

چاقی از طریق تغییرات التهابی می‌تواند مقاومت به انسولین را القا کند.

چاقی مقاومت به انسولین را در کبد، ماهیچه اسکلتی و بافت چربی القا می‌کند (۱۵). چندین مدل برای شرح مکانیسم‌های مقاومت به انسولین القا شده توسط چاقی وجود دارد. التهاب با شدت پایین در بافت چربی به عنوان یک فاکتور مهم در پاتوژنز مقاومت به انسولین القا شده توسط چاقی بررسی می‌شود. شواهد بسیاری برای پشتیبانی از این مدل وجود دارد. اول بیان بیش از حد سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند MCP- 1 یا Agt- II در بافت چربی مقاومت به انسولین را در کل بدن القا می‌کند (۶۷). دوم غیرفعال کردن یا تخریب میانجی‌گرهای التهابی مانند TNF- α، MCP- 1، CCR- 2، PSGL- 1 حیوان را از مقاومت به انسولین القا شده توسط رژیم محافظت می‌کند (۹۰). در نهایت بیان بیش ازحد آدیپوکین‌های ضد التهابی مانند آدیپونکتین حیوان را از مقاومت به انسولین القا شده توسط رژیم پرچرب محافظت می‌کند (۹۱).

نقش سیستم ایمنی اکتسابی در التهاب بافت چربی

شواهد تازه‌ای درگیری سلول‌های ایمنی اکتسابی را در التهاب بافت چربی القا شده با رژیم پرچرب را نشان می‌دهند (۲۶). چاقی القا شده توسط رژیم پرچرب در موش، ارتشاح سلول های T بافت چربی احشایی را همزمان با پیشرفت مقاومت به انسولین نشان می‌دهد (۹۲). به هرحال محتوای لنفوسیت بافت چربی به طور مستقیمی با محیط دور کمر انسان ارتباط دارد (۹۲). مطالعات اخیر دانشی را از نقش سلول‌های T در تغییر التهاب بافت چربی فراهم کرده‌اند. اخیراً مطالعه‌ای نشان داد که سلول‌های CD8+ T در موش‌های تحت رژیم پرچرب در بافت چربی ارتشاح می‌کند. به طوری که باکاهش همزمان در سلول‌های تنظیم کننده (Treg) و کارگر (Th) همراه است (۹۳). این تغییرات قبل از ارتشاح ماکروفاژها در بافت چربی انجام می‌گیرد. زیرا ارتشاح ماکروفاژها به درون بافت چربی به واسطه تخلیه ژنتیکی سلول‌های CD8+ T جلوگیری می‌شود. به هرحال تعداد سلول‌های تنظیم کننده در بافت چربی سفید موش چاق پایین‌تر از حیوانات لاغرتر است (۹۴). علاوه بر این موش چاق با نسبت بالاتری از Th- 1/Th- 2 ترشح IFN- γ را از بافت چربی افزایش می‌دهند (۹۵). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که با آغاز چاقی تعداد سلول‌های T تنظیم کننده کاهش و سلول‌های T اثر گذار CD8+ ونیز سلول‌های Th- 1، CD4+ افزایش می‌یابند. این عوامل احتمالاً موجب افزایش پروفایل سایتوکاینی پیش التهابی می‌شوند، بنابراین می‌توانند نقش مهمی را در تعیین فنوتیپ M1/M2 در ATMs بازی کنند. علاوه بر سلول‌های T، سلول‌های B نیز به نظر می‌رسد که نقش مهمی را در تغییر عملکرد بافت چربی داشته باشند. در حقیقت، اخیراً مطالعه‌ای نشان داد که سلول‌های β مقاومت به انسولین را به واسطه تغییر

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

سلول‌های T و تولید آنتی بادی‌های پاتوژن از کلاس IgG افزایش می‌دهند (۹۶).

فاکتورهای رونویسی که در مقاومت به انسولین و مسیرهای التهابی دخیل هستند

فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده‌های حیاتی تمایز و حساسیت به انسولین هستند: PPAR- γ، تنظیم کننده اصلی آدیپوژنز، با فسفریلاسیون سرین تنظیم می‌گردد و در مقاومت به انسولین و فعال‌سازی مسیرهای التهابی تضعیف می‌شود (۹۷). GATA2، فاکتور رونویسی دیگری است که توسط فسفریلاسیون سرین تنظیم می‌شود و ادیئوژنز را مهار می‌کند (۹۸). مقاومت به انسولین در سلول‌های چربی از فسفریلاسیون GATA2 القا شده توسط انسولین جلوگیری کرده و بنابراین اثر مهاری GATA2 بر ادیپوژنز راکاهش می‌دهد (۹۸). اخیراً چندین خانواده فاکتور رونویسی که توسط التهاب تنظیم می‌شوند، مانند پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان (۹۹) و فاکتور تنظیمی اینترفرون (۱۰۰)، به عنوان تنظیم کننده مهم تمایز سلول چربی و عملکرد بافت چربی شناخته شده‌اند.

نتیجه گیری

در این مقاله جدیدترین یافته‌ها در ارتباط با التهاب و مقاومت انسولینی مرتبط با بافت چربی بیان شد، مواردی که نقش محوری را در عواقب چاقی یعنی بیماری‌های قلبی- عروقی و متابولیک دارند. اولین اختلال ممکن با به کارگیری ماکروفاژها و فعال‌سازی سیستم ایمنی روی دهد به طوری که موجب تداوم ترشح کموکاین‌ها، حفظ ماکروفاژ در بافت چربی و ترشح آدیپوکین‌ها شود. این وضعیت التهابی آبشارهای التهابی سلول مانند NFkB را از طریق فعالیت کینازهای مختلف، تغییرات فاکتور رونویسی در سلول‌های چربی، تضعیف سیگنالینگ انسولین و افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی و اسیدهای چرب آزاد فعال می‌کند. التهاب تمایز سلول‌های چربی را تضعیف کرده و در ضمن موجب اختلال در عملکرد بافت‌های چربی نیز می‌شود، که نتیجه‌ی آن ابتلا به دیابت نوع ۲ است. استفاده از استراتژی‌های درمانی که هدف آن‌ها هم التهاب و هم مقاومت به انسولین بافت چربی است ممکن است برای پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ مفید باشد.

References

1. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. The Journal of clinical investigation. 2008;118 (9):2992.
2. Asferg C, Jensen JS, Marott JL, Appleyard M, Møgelvang R, Jensen GB, et al. Markers of inflammation and hemodynamic measurements in obesity: Copenhagen City Heart Study. American journal of hypertension. 2009;22 (4):451- 6.
3. Bulló M, Casas Agustench P, Amigó- Correig P, Aranceta J, Salas- Salvadó J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. Public Health Nutrition. 2007;10 (10A):1164- 72.
4. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? Journal of Clinical Investigation. 2006;116 (1):33.
5. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity- related insulin resistance. Journal of Clinical Investigation. 2003;112 (12):1821- 30.
6. Senn JJ. Toll like receptor 2 is essential for the development of palmitate- induced insulin resistance in myotubes. Journal of Biological Chemistry. 2006;281 (37):26865- 75.
7. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid- induced insulin resistance. Journal of Clinical Investigation. 2006;116 (11):3015.
8. Nguyen MTA, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll- like receptors 2 and 4 and JNK- dependent pathways. Journal of Biological Chemistry. 2007;282 (48):35279- 92.
9. Catalán V, Gómez Ambrosi J, Ramirez B, Rotellar F, Pastor C, Silva C, et al. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. Obesity surgery. 2007;17 (11):1464- 74.
10. Dinarello C. Role of pro and anti inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings. Journal of biological regulators and homeostatic agents. 1997;11 (3):91.
11. Kabelitz D, Medzhitov R. Innate immunity- - cross-talk with adaptive immunity through pattern

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

recognition receptors and cytokines. Current opinion in immunology. 2007;19 (1):1.

12. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2000;11 (9):351.
13. Van Herpen N, Schrauwen Hinderling V. Lipid accumulation in non- adipose tissue and lipotoxicity. Physiology & behavior. 2008;94 (2):231- 41.
14. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity reviews. 2009;11 (1):11- 8.
15. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. Annual review of physiology. 2010;72:219- 46.
16. Alexaki VI, Notas G, Pelekanou V, Kampa M, Valkanou M, Theodoropoulos P, et al. Adipocytes as immune cells: differential expression of TWEAK, BAFF, and APRIL and their receptors (Fn14, BAFF- R, TACI, and BCMA) at different stages of normal and pathological adipose tissue development. The Journal of Immunology. 2009;183 (9):5948- 56.
17. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. Journal of Biological Chemistry. 2003;278 (14):11888- 96.
18. LaRosa PC, Miner J, Xia Y, Zhou Y, Kachman S, Fromm ME. Trans- 10, cis- 12 conjugated linoleic acid causes inflammation and delipidation of white adipose tissue in mice: a microarray and histological analysis. Physiological genomics. 2006;27 (3):282- 94.
19. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q, Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. American Journal of Physiology- Endocrinology And Metabolism. 2007;293 (4):E1118- E28.
20. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. Diabetes. 2009;58 (3):718- 25.
21. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. International Journal of obesity. 2008;33 (1):54- 66.
22. Clement K, Vega N, Laville M, Pelloux V, Guy-Grand B, Basdevant A, et al. Adipose tissue gene expression in patients with a loss of function mutation in the leptin receptor. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 2002;26 (12):1533.
23. Harsch I, Bergmann T, Koebnick C, Wiedmann R, Ruderich F, Hahn E, et al. Adiponectin, resistin and subclinical inflammation- the metabolic burden in Launois Bensaude Syndrome, a rare form of obesity. Journal of physiology and pharmacology. 2007;58 (1):65- 76.
24. Elgazar- Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra- abdominal fat early in the course of high- fat feeding. Journal of lipid research. 2008;49 (9):1894- 903.
25. Marette A. Molecular mechanisms of inflammation in obesity- linked insulin resistance. International Journal of obesity. 2003;27:S46- S8.
26. Lumeng CN, Maillard I, Saltiel AR. T- ing up inflammation in fat. Nature medicine. 2009;15 (8):846- 7.
27. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Immunobiology: the immune system in health and disease: Current Biology; 2001.
28. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein- 1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90 (4):2282- 9.
29. Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, Clapé C, Iankova I, Teyssier J, et al. CXC ligand 5 is an adipose- tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. Cell metabolism. 2009;9 (4):339- 49.
30. Samartín S, Chandra RK. Obesity, overnutrition and the immune system. Nutrition Research. 2001;21 (1):243- 62.
31. Palop L, Martinez J. Cross- sectional assessment of nutritional and immune status in renal patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. The American journal of clinical nutrition. 1997;66 (2):498S- 503S.
32. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. Immunity. 2003;19 (1):71- 82.
33. Lumeng CN, DeYoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet- induced obesity. Diabetes. 2007;56 (1):16- 23.
34. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. Journal of Clinical Investigation. 2007;117 (1):175.
35. Bouloumie A, Curat CA, Sengenes C, Lolmede K, Miranville A, Busse R. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2005;8 (4):347- 54.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

36. Gordon S. The macrophage: past, present and future. European journal of immunology. 2007;37 (S1):S9- S17.
37. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. Journal of Clinical Investigation. 2007;117 (1):89.
38. Ricardo- Gonzalez RR, Red Eagle A, Odegaard JI, Jouihan H, Morel CR, Heredia JE, et al. IL- 4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. Science Signalling. 2010;107 (52):22617.
39. Odegaard JI, Ricardo- Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, et al. Macrophage- specific PPAR&ggr; controls alternative activation and improves insulin resistance. Nature. 2007;447 (7148):1116- 20.
40. Kosteli A, Sugaru E, Haemmerle G, Martin JF, Lei J, Zechner R, et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. The Journal of clinical investigation. 2010;120 (10):3466.
41. Gordon S. Alternative activation of macrophages. Nature Reviews Immunology. 2003;3 (1):23- 35.
42. Prieur X, Mok CYL, Velagapudi VR, Núñez V, Fuentes L, Montaner D, et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. Diabetes. 2011;60 (3):797- 809.
43. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Pénicaud L, et al. Preadipocyte Conversion to Macrophage EVIDENCE OF PLASTICITY. Journal of Biological Chemistry. 2003;278 (11):9850- 5.
44. Cousin B, André M, Casteilla L, Pénicaud L. Altered macrophage□like functions of preadipocytes in inflammation and genetic obesity. Journal of cellular physiology. 2001;186 (3):380- 6.
45. Cousin B, Munoz O, André M, Fontanilles A, Dani C, Cousin J, et al. A role for preadipocytes as macrophage- like cells. The FASEB journal. 1999;13 (2):305- 12.
46. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2006;7 (2):85- 96.
47. Zick Y. Ser/Thr phosphorylation of IRS proteins: a molecular basis for insulin resistance. Science Signalling. 2005;2005 (268):pe4.
48. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κB. Nature medicine. 2005;11 (2):183- 90.
49. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS- 1 and SOCS- 3 block insulin signaling by ubiquitin- mediated degradation of IRS1 and IRS2. Science Signalling. 2002;277 (44):42394.
50. Ueki K, Fruman DA, Yballe CM, Fasshauer M, Klein J, Asano T, et al. Positive and negative roles of p85α and p85β regulatory subunits of phosphoinositide 3- kinase in insulin signaling. Journal of Biological Chemistry. 2003;278 (48):48453- 66.
51. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100 (12):7265- 70.
52. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444 (7121):840- 6.
53. De Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni- Harsch E, et al. Low- Grade Chronic Inflammation in the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease (RISC) Population Associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. Diabetes care. 2009;32 (7):1295- 301.
54. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated Levels of Acute- Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor- 1 Predict the Development of Type 2 Diabetes The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes. 2002;51 (4):1131- 7.
55. Winkler G, Salamon F, Harmos G, Salamon D, Speer G, Szekeres O, et al. Elevated serum tumor necrosis factor- alpha concentrations and bioactivity in Type 2 diabetics and patients with android type obesity. Diabetes research and clinical practice. 1998;42 (3):169- 74.
56. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation. 2003;112 (12):1796- 808.
57. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman B. IRS- 1- Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- - and Obesity- Induced Insulin Resistance. SCIENCE- NEW YORK THEN WASHINGTON- . 1996:665- 7.
58. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity- induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. Nature. 1997;389 (6651):610- 4.
59. Krogh- Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF- α and IL- 6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL- 18 in humans. American Journal of Physiology- Endocrinology And Metabolism. 2006;291 (1):E108- E14.
60. Khan LK, Bowman B. Obesity: a major global public health problem. Annual review of nutrition. 1999;19 (1).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

61. Gottschlich MM, Mayes T, Khoury JC, Warden GD. Significance of obesity on nutritional, immunologic, hormonal, and clinical outcome parameters in burns. Journal of the American Dietetic Association. 1993;93 (11):1261- 8.
62. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- alpha: direct role in obesity- linked insulin resistance. Science (New York, NY). 1993;259 (5091):87.
63. Sell H, Dietze- Schroeder D, Kaiser U, Eckel J. Monocyte chemotactic protein- 1 is a potential player in the negative cross- talk between adipose tissue and skeletal muscle. Endocrinology. 2006;147 (5):2458- 67.
64. Velloso L, Araujo E, de Souza C. Diet- induced inflammation of the hypothalamus in obesity. Neuroimmunomodulation. 2008;15 (3):189- 93.
65. Wisse BE, Schwartz MW. Does hypothalamic inflammation cause obesity? Cell metabolism. 2009;10 (4):241- 2.
66. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. HIF- 1α protein rather than mRNA as a marker of hypoxia in adipose tissue in obesity: focus on "Inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women," by Poulain- Godefroy et al. American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2008;295 (4):R1097- R.
67. Kalupahana N, Moustaid□Moussa N. The renin□angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. Obesity reviews. 2012.
68. Torpy D, Bornstein S, Chrousos G. Leptin and interleukin- 6 in sepsis. Hormone and metabolic research. 1998;30:726- 9.
69. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer J, Rayner D. Leptin: fundamental aspects. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 1999;23:22.
70. Weinberg J. Lipotoxicity. Kidney international. 2006;70 (9):1560- 6.
71. Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid- induced insulin resistance in skeletal muscle. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders- Drug Targets. 2007;7 (1):65- 74.
72. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2007;10 (2):142- 8.
73. Magné J, Mariotti F, Fischer R, Mathé V, Tomé D, Huneau JF. Early postprandial low- grade inflammation after high- fat meal in healthy rats: possible involvement of visceral adipose tissue. The Journal of nutritional biochemistry. 2010;21 (6):550- 5.
74. Kennedy A, Martinez K, Chuang CC, LaPoint K, McIntosh M. Saturated fatty acid- mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. The Journal of nutrition. 2009;139 (1):1- 4.
75. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabetes care. 2004;27 (7):1680- 7.
76. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circulation Research. 2005;96 (9):939- 49.
77. Lago F, Dieguez C, Gómez- Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. Cytokine & growth factor reviews. 2007;18 (3- 4):313.
78. Dahlman I, Kaaman M, Olsson T, Tan GD, Bickerton AST, Wåhlén K, et al. A unique role of monocyte chemoattractant protein 1 among chemokines in adipose tissue of obese subjects. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90 (10):5834- 40.
79. Sell H, Eckel J. Monocyte chemotactic protein- 1 and its role in insulin resistance. Current opinion in lipidology. 2007;18 (3):258- 62.
80. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high- fat feeding. Journal of Clinical Investigation. 2006;116 (1):115.
81. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP- 1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. Journal of Clinical Investigation. 2006;116 (6):1494.
82. Tateya S, Tamori Y, Kawaguchi T, Kanda H, Kasuga M. An increase in the circulating concentration of monocyte chemoattractant protein- 1 elicits systemic insulin resistance irrespective of adipose tissue inflammation in mice. Endocrinology. 2010;151 (3):971- 9.
83. Eiras S, Teijeira- Fernández E, Salgado- Somoza A, Couso E, García- Caballero T, Sierra J, et al. Relationship between epicardial adipose tissue adipocyte size and MCP- 1 expression. Cytokine. 2010;51 (2):207.
84. Shoelson S, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKKβ/IκB/NF- κB axis in obesity- and diet- induced insulin resistance. International Journal of obesity. 2003;27:S49- S52.
85. Kim J, Yeh DC, Ver M, Li Y, Carranza A, Conrads TP, et al. Phosphorylation of Ser24 in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate- 1 by mouse pelle- like kinase/interleukin- 1 receptor-associated kinase. Journal of Biological Chemistry. 2005;280 (24):23173- 83.
86. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun C, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

obesity and insulin resistance. Nature. 2002;420 (6913):333- 6.

87. Carlson CJ, Koterski S, Sciotti RJ, Poccard GB, Rondinone CM. Enhanced Basal Activation of Mitogen- Activated Protein Kinases in Adipocytes From Type 2 Diabetes Potential Role of p38 in the Downregulation of GLUT4 Expression. Diabetes. 2003;52 (3):634- 41.
88. Chen H. Cellular inflammatory responses: novel insights for obesity and insulin resistance. Pharmacological research. 2006;53 (6):469- 77.
89. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS- 1) and SOCS- 3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. Molecular and cellular biology. 2004;24 (12):5434- 46.
90. Sato C, Shikata K, Hirota D, Sasaki M, Nishishita S, Miyamoto S, et al. P- selectin glycoprotein ligand- 1 deficiency is protective against obesity-related insulin resistance. Diabetes. 2011;60 (1):189- 99.
91. Luo N, Liu J, Chung BH, Yang Q, Klein RL, Garvey WT, et al. Macrophage adiponectin expression improves insulin sensitivity and protects against inflammation and atherosclerosis. Diabetes. 2010;59 (4):791- 9.
92. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst- Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, et al. T- lymphocyte Infiltration in Visceral Adipose Tissue A Primary Event in Adipose Tissue Inflammation and the Development of Obesity- Mediated Insulin Resistance. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2008;28 (7):1304- 10.
93. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. Nature medicine. 2009;15 (8):914- 20.
94. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. Nature medicine. 2009;15 (8):930- 9.
95. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. Nature medicine. 2009;15 (8):921- 9.
96. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. Nature medicine. 2011;17 (5):610- 7.
97. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARγ. Cell. 2005;123 (6):993- 9.
98. Menghini R, Marchetti V, Cardellini M, Hribal ML, Mauriello A, Lauro D, et al. Phosphorylation of GATA2 by Akt Increases Adipose Tissue Differentiation and Reduces Adipose Tissue–Related Inflammation. Circulation. 2005;111 (15):1946- 53.
99. Tseng YH, He TC. Bone morphogenetic proteins and adipocyte differentiation. Cellsci Rev. 2007;3:342- 60.
100. Eguchi J, Yan QW, Schones DE, Kamal M, Hsu CH, Zhang MQ, et al. Interferon regulatory factors are transcriptional regulators of adipogenesis. Cell metabolism. 2008;7 (1):86- 94.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]

The relationship between the immune system and the inflammatory mechanisms in obesity with insulin resistance

Cheraghpour M[1], Ehrampoush E[2], Homayounfar R[1], Davoodi H[3], Zand H[4], Mimmiran P[5]*

1- *Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty ofNutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran,Iran*

2- *M.Sc in Nutrition, Shiraz university of Medical Sciences, Shiraz, Iran*

3- *Assistant Prof, Dept. of Clinical Nutrition & Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

4- **Corresponding author: Associate Prof, Dept. of Basic Science, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hamidzand@gmail.com*

5- *Associate Prof, Dept. of Clinical Nutrition and Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran*

Abstract

Adipose tissue macrophages (ATMs) infiltrate adipose tissue during obesity and contribute to insulin resistance. This adipose tissue inflammation is characterized by changes in immune cell populations giving rise to alteredadipo/cytokine profiles andis perpetuated through chemokine secretion,adipose retention of macrophages, and elaboration of pro- inflammatory adipocytokines.Activation of various kinases modulates adipocyte transcription factors, including peroxisome proliferator- activated receptor-PPAR-γ and NFkB, attenuating insulin signaling and increasingadipocytokine and free fatty acid secretion.

Adipose inflammatory events induce a local and systemic inflammatory response, that can result in development of the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerotic cardiovascular disease (CVD). The sources of cytokines in insulin resistant states are the insulin target tissue themselves, primarily fat and liver, but to a larger extent the activated tissue resident macrophages. Chronic inflammation in these tissues could cause localized insulin resistance via autocrine/paracrine cytokine signaling and systemic insulin resistance via endocrine cytokine signaling all of which contribute to the abnormal metabolic state.

Keywords: Adipose tissue macrophages, Inflammatory, Insulin resistance

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-07-21]