

## نقش آدیپوکین‌های مترشحه از بافت چربی بر سیستم ایمنی در افراد چاق

مهتاب نجمی<sup>۱</sup>، مجید حاجی فرجی<sup>۲</sup>، مهشید عبد میشانی<sup>۱</sup>

- ۱- کمیته تحقیقات دانشجویان، انتستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۲- نویسنده مستول: دانشیار گروه تحقیقات سیاستگذاری و برنامه‌ریزی غذا و تغذیه، انتستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: m.hajifaraji@nnftri.ac.ir

### چکیده

چاقی به عنوان التهاب سیستمیک با درجه پایین تعریف می‌شود و بین متabolیسم و عملکرد ایمنی ارتباط برقرار می‌کند. چاقی افراد را در معرض خطر بسیاری از بیماری‌ها قرار می‌دهد. از سال ۱۹۸۰ تاکنون شیوع چاقی در بیشتر نقاط جهان سه برابر شده است. می‌دانیم چاقی در اثر عدم تعادل انرژی ایجاد می‌شود. یکی از اجزایی که تعادل انرژی را کنترل می‌کند، متabolیسم آدیپوسیت‌هاست که آدیپوکین ترشح می‌کنند. بسیاری از رسپتورهای مربوط به این آدیپوکین‌ها، در سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند و مسیری را فراهم می‌کنند که اثری مستقیم بر عملکرد سلول‌های ایمنی دارد.

همچنین نقش بافت چربی بر سیستم ایمنی به وسیله تعدادی از سیتوکین‌های مشابه هورمون‌ها مشخص می‌شود که توسط آدیپوسیت‌ها ساخته می‌شوند و آدیپوکین نام دارند. و این موضوع به این معناست که بافت چربی علاوه بر ذخیره انرژی به عنوان یک ارگان اندوکرین هم در بدن نقش ایفا می‌کند. این آدیپوکین‌ها عبارتند از لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و ویسفاتین. لپتین دریافت غذا را کاهش می‌دهد. آدیپونکتین اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش داده و سنتز گلوكز را در کبد کم می‌کند. هم چنین در پاتولوژی اجزای ایمنی و التهاب نقش دارد. رزیستین عملکردی ضد انسولین دارد و در آدیپوسیت‌ها، ماکروفازها و سایر انواع سلول‌ها یافت می‌شود. در شرایط التهابی در انسان دخیل است. ویسفاتین رفتار انسولین را تقليید می‌کند.

به نظر می‌رسد اثر چاقی بر ایمنی به صورت دو لبه ایفای نقش می‌کند؛ زیرا لپتین از یک طرف سیستم ایمنی را تضعیف می‌کند و از طرفی التهاب را افزایش می‌دهد و آدیپونکتین منجر به تقویت ایمنی می‌شود.

**وازگان کلیدی:** چاقی، سیستم ایمنی، آدیپوکین، لپتین، آدیپونکتین، رزیستین، ویسفاتین

### مقدمه

چاقی با التهاب با درجه پایین بافت چربی سفید مرتبط است(۱) و در این شرایط مارکرهای التهابی نظری CRP و IL-6 در مقایسه با افراد لاگر افزایش می‌یابد اما به اندازه شرایط التهاب کلاسیک زیاد نمی‌شود(۴). چاقی با فعال سازی مژمن سیستم ایمنی ذاتی، مقاومت انسولینی، عدم تحمل گلوكز و دیابت همراه است. به علاوه چاقی از عوامل مهم در پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی، انواع تومور، بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلال عملکرد ایمنی، سرعت بالای عفونت و تأخیر در ترمیم زخم همراه می‌باشد. تغییر هموستان انرژی در طول چاقی هم با تعادل فیزیولوژیکی همراه است که می‌تواند به دلایل متعددی اتفاق بیفتند مثل فاکتورهای نورا و اندوکرین، اختلالات متabolیکی و ویژگی‌های ژنتیکی و هم با اثرات غیر فیزیولوژیک همراه است مثل شیوه زندگی، دریافت انرژی زیاد و فعالیت فیزیکی کم(۱).

چاقی شرایطی پاتولوژیک است که با رسوب زیاد از حد چربی همراه است و امروزه یک مشکل بزرگ بهداشت عمومی محسوب می‌شود و ریسک فاکتور انسواع مهم بیماری‌ها در سراسر جهان است(۱). چاقی نه تنها با توسعه بافت آدیپوز همراه است بلکه با نقصان عملکردهای مختلف این بافت مثل التهاب مزمون با درجه پایین و هایپوکسی نیز ارتباط دارد(۲). بسیاری از تداخلات بین سیستم‌های متabolیکی و ایمنی به وسیله شبکه پیچیده‌ای از میانجی‌های محلول سیستم ایمنی و آدیپوسیت‌ها با هم همانگ می‌شود. آدیپوسیت‌ها منبع سیتوکین‌های متنوعی هستند شامل آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، ویسفاتین؛ که به نظر می‌رسد لینک مهمی بین چاقی و اختلالات مختلف ایجاد کنند(۳).

آن جایی که هر لنفوسيت رسپتورهای سطحی برای یک آنتی زن خاص را حمل می‌کند این نوع ایمنی بسیار تخصص یافته است. ویژگی عمدۀ این نوع ایمنی این است که حاوی سلول‌های حافظه می‌باشد. Sل‌ها آنتی بادی تولید می‌کنند که به ایمنی هومورال معروف است. Sل‌ها هم چنین ایمنوگلوبولین‌ها را حمل می‌کنند که با آنتی زن متصل می‌شوند و این اتصال منجر به پرولیفراسیون B سل‌ها می‌شود و متعاقب آن سلول‌های پلاسمای تغییر می‌یابند و مقادیر زیادی آنتی بادی ترشح می‌شود.

چنان‌چه برخی عوامل پاتوژن از سد ایمنی هومورال عبور کنند، درگیر ایمنی سلولی می‌شوند که توسط Tسل‌ها کنترل می‌شود. فعال شدن Tسل‌ها سنتز و ترشح IL-2 را تحریک می‌کند و منجر به تکثیر و تمایز بیشتر می‌شود. به طور کلی سه نوع Tسل داریم: Tسل‌ها سیتوتوکسیک، Tسل‌های کمک کننده(Thها) و Tسل‌های تنظیمی.

Tسل‌های سیتوتوکسیک پروتئین مارکر CD8 را حمل می‌کنند و سلول‌های عفونی و سلول‌های تومور را با ترشح آنزیم‌های سیتوتوکسیک می‌کشند. Thها CD4 را حمل می‌کنند و عوامل پاتوژن را با فعال کردن فعالیت فاگوسیتیک ماکروفازها و پرولیفراسیون و ترشح آنتی بادی توسط Bسل‌ها از بین می‌برد(۵).

داده‌های کلینیکی و اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند که کفایت ایمنی به وضعیت تغذیه‌ای بستگی دارد چراکه پاسخ‌های ناقص ایمنی در برخی موارد با سوءتعذیب در ارتباط است. و بنابراین با افزایش شیوع اختلالات عفونی همراه است. دیده شده است که بازگردش در بافت لنف به طور وسیعی با عدم تعادل مواد مغذی تحت تاثیر می‌گیرد و لذا مسیرهای متابولیکی و سیستم ایمنی را بهم ارتباط می‌دهد(۱).

پژوهش‌ها در مورد ارتباط عملکردی بین بافت آدیپوز و سیستم ایمنی در دهه ۱۹۹۰ آغاز شد (زمانی که کشف شد که آدیپوسین مترشحه از آدیپوسیت‌ها مشابه فاکتور کمپلمان D ساخته شده در سیستم ایمنی است). در بسیاری موارد سیتوکین‌هایی مثل فاکتور نکروزه کننده تومور (TNF- $\alpha$ ) و بسیاری از اینتلرولوکین‌ها اولین بار از سیستم ایمنی جدا شدند و بعدها توسط آدیپوسیت‌ها ترشح شدند. اما سایر شاخص‌ها بخصوص لپتین اولین بار در بافت چربی شناسایی شدند و بعدها نشان داده شد که بر عملکرد سیستم ایمنی هم اثرگذار است(۶).

سیستم ایمنی برای محافظت میزبان در مقابل عوامل عفونی که در محیط وجود دارند (از قبیل باکتری، ویروس، قارچ و انگل‌ها) نقش ایفا می‌کند. یک سیستم کمپلکس است که سلول‌های مختلفی را درگیر می‌کند و در مناطق مختلف در بدن بین لنف و جریان خون در گردش است. در برخی مناطق سلول‌ها در ارگان‌های لنفوئیدی سازماندهی می‌شوند: ارگان لنفوئیدی اولیه، جایی که سلول‌های ایمنی در آن رشد و تکامل می‌یابد (مغز استخوان و تیموس) و ارگان لنفوئیدی ثانویه، جایی که سلول‌های ایمنی با آنتی زن‌ها مقابله می‌کنند. (غدد لنفاوی، طحال و بافت لنفوئیدی روده یا GULT).

سیستم ایمنی به دو دسته تقسیم می‌شود: ۱. ایمنی ذاتی (Innate or Natural) ۲. ایمنی اکتسابی (Acquired or or Adaptive

**ایمنی ذاتی:** شامل سدهای فیزیکی، فاکتورهای محلول و سلول‌های فاگوسیتیک است که این سدها شامل گرانولوسمیت‌ها (نوتروفیل، بازوفیل، ائوزنوفیل)، منوسیت و ماکروفازها. ایمنی ذاتی هیچ حافظه‌ای ندارد و بنابراین با مواجهه‌های قبلی ارگانیسم با عامل خارجی تحریک نمی‌شود. سلول‌های فاگوسیتیک افکتورهای اصلی سیستم ایمنی ذاتی هستند و رسپتورهای سطحی که ساخته‌های خاص باکتری‌ها را شناسایی می‌کنند را بیان می‌کنند. اتصال باکتری‌ها به رسپتورها فاگوسیتوز را آغاز می‌کند و متعاقباً میکروارگانیسم‌های پاتوژن به وسیله مواد شیمیایی سیتوتوکسیک از بین می‌روند (مثل رادیکال‌های سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن). کشنده‌های طبیعی (NK) نیز رسپتورهای سطحی دارند و سلول‌های هدفشان را با پروتئین‌های سیتوتوکسیک از بین می‌برند. سیستم ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی بدن علیه مواد پاتوژن است ولی اغلب در ارتباط با ایمنی اکتسابی عمل می‌کند.

**ایمنی اکتسابی:** شامل مولکول‌های تشخیصی خاصی است که آنتی زن نام دارند و بیگانه تلقی می‌شوند. لنفوسيت‌ها (که به دو گروه B و T تقسیم می‌شوند) مسئول این نوع ایمنی هستند. تمام لنفوسيت‌ها در مغز استخوان تشکیل می‌شوند. Bسل‌ها قبل از ورود به خون در مغز استخوان تکامل می‌یابند و Tسل‌ها در تیموس تکامل می‌یابند. لنفوسيت‌ها به ارگان‌های لنفوئیدی پریفرال تحويل داده می‌شوند که حاوی غدد لنفاوی، طحال و GULT می‌باشند. پاسخ‌های ایمنی در این ارگان‌های لنفاوی اتفاق می‌افتد. از

حیوانات و انسان‌های چاق لنفوسیت‌ها به بافت چربی نفوذ می‌کنند و به ماکرووفاژهای پیش التهابی تمایز می‌یابند. به علاوه زیرمجموعه لنفوسیت‌های T مانند سل‌های تنظیمی، CD8 و NK ها در التهاب در چاقی در گیرند.

ماست سل‌ها گروهی از سلول‌های ایمنی هستند که در بافت آدیپوز افراد چاق و موش‌هایی که به وسیله رژیم چاق شده‌اند تجمع می‌یابند. کم شدن ماست سل‌ها اثرات معکوس متابولیکی رژیم پر چرب را کمتر می‌کنند. لازم به ذکر است که ماست سل‌ها در بافت چربی TNF- $\alpha$  ترشح می‌کنند. (یک سیتوکین پیش التهابی در پاتوژن چاقی) اخیراً دانشمندان دریافتند که ماکرووفاژهای ماست سل‌ها در ذخایر چربی شکمی هم موش‌های چاق و هم موش‌های لاغر توزیع شده‌اند. هم چنین چاقی در موش‌ها با افزایش قابل توجه ماست سل‌ها در ذخایر چربی احساسی مرتبط است.<sup>(۹)</sup>

آدیپوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که عمدتاً به وسیله آدیپوسیت‌ها تولید می‌شوند. اگرچه بافت آدیپوز فاکتورهای متنوعی ترشح می‌کند، فقط لپتین و آدیپونکتین (و شاید رزیستین و ویسفاتین) به صورت اولیه توسط آدیپوسیت‌ها تولید می‌شوند و آدیپوکین نام می‌گیرند.<sup>(۴)</sup>

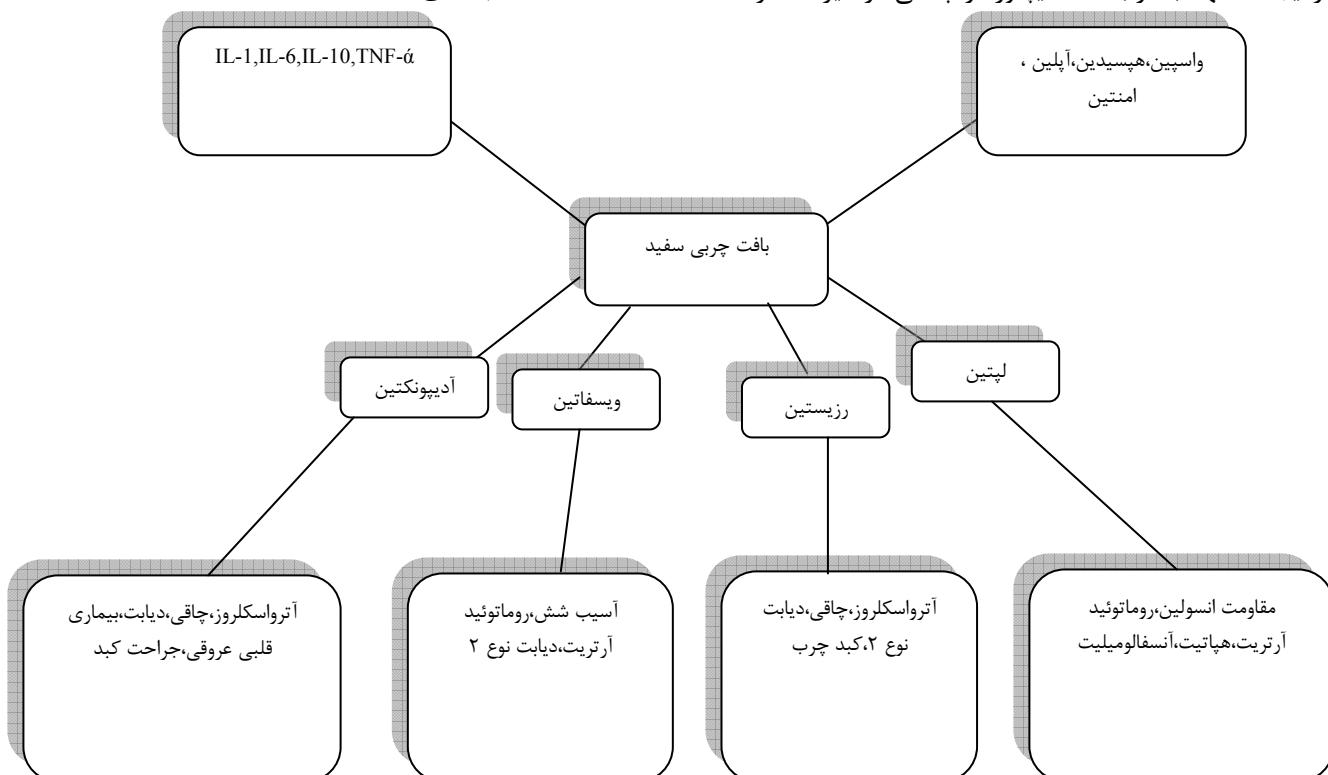
در زیر مروری داریم بر نقش بافت آدیپوز و آدیپوکین‌ها بر عملکرد سیستم ایمنی.

بر این اساس هم بیش خواری هم کم خواری به صورت منفی با سیستم ایمنی تداخل دارند. بیش خواری حساسیت به توسعه بیماری‌های التهابی، خود ایمنی و سرطان را افزایش می‌دهد.<sup>(۷)</sup> در واقع درصد زیادی از ماکرووفاژهای در بافت چربی وجود دارند و تغییر در تعداد آن‌ها در انواعی از چاقی دیده شده است. هم چنین مارکرهای التهابی مثل IL-6، TNF- $\alpha$ ، CRP در چاقی افزایش می‌یابد و ممکن است پیشگویی کننده توسعه دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی-عروقی باشد.<sup>(۴)</sup> امروزه می‌دانیم ماکرووفاژهای در بافت چربی گسترده، تجمع می‌یابند؛ جایی که منبع عمدہ‌ای از سیتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF- $\alpha$  و IL-6 نیز حضور دارند.<sup>(۲)</sup>

بر پایه این ارتباط نزدیک بین تغذیه و سیستم ایمنی، بررسی‌های ایمنی برای دو دهه به عنوان وقایع عملکردی حساس در ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای استفاده می‌شود.<sup>(۸)</sup>

بسیاری از پیچیدگی‌ها و تضادها در یافته‌های مربوط به ارتباط بین ذخیره چربی و عملکرد ایمنی می‌تواند به وسیله ویژگی‌های محل بافت آدیپوز و تداخلات پاراکرین بین آدیپوسیت‌ها و سلول‌های لنفوئیدی نزدیک آن تعریف شود.<sup>(۶)</sup>

**نتیجه‌گیری:** سلول‌ها و میانجی‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی در ایجاد التهاب در بافت آدیپوز در چاقی در گیرند. در



فرضیه که لپتین یک سیگنال مهم است که وضعیت تغذیه‌ای میزبان را با توانایی پاسخ مناسب به عوامل پاتوژن پیوند می‌دهد.

این فرضیه به وسیله عمل لپتین به عنوان میانجی مهم در گردش در عفونت سیستمیک یا التهاب که مکانیسم‌های مغزی مسئول بیماری را فعال می‌کند، حمایت می‌شود. و این یافته بر اساس نتایجی است که نشان می‌دهد به دنبال مواجهه با لیپوپلی ساکاریدها (LPS)، باکتریمی سیستمیک یا سایر عوامل التهابی افزایش قابل توجهی در مقدار لپتین ایجاد می‌شود(۱۳). لپتین از Tسل‌ها در مقابل آپوپتوز محافظت می‌کند و پرولیفراسیون و فعال‌سازی Tسل‌ها را تنظیم می‌کند. تولید سیتوکین از Tسل‌ها در کودکانی که دچار کمبود لپتین هستند سرکوب می‌شود و به وسیله تزریق لپتین باز می‌شود(۴). از Th۶ها از طریق افزایش فعال‌سازی تکثیر Tسل‌ها حفاظت می‌کند. لپتین اثرات مختلفی بر پرولیفراسیون و تولید سیتوکین‌ها توسط Tسل‌های خالص انسانی و Tسل‌های حافظه دارد. به مقدار کم بر پرولیفراسیون سلول‌های حافظه اثر می‌گذارد. در اینمی ذاتی لپتین فعالیت فاگوسیتوز را به وسیله منوسيت/ماکروفاز تحریک کرده و ترشح لکوتین (LCTB4)، متabolیت‌های سیکلواکسیژنаз ۲ (COX2)، نیتریت اکساید (NO) و سیتوکین‌های پیش التهابی را زیاد می‌کند. محصولات COX2 و NO در تنظیم التهاب، کمotaکسی و تولید سیتوکین در گیر است و بنابراین به طور قابل توجهی بر پاسخ اینمی التهابی اثر می‌گذارد و می‌تواند مکانیسم پاتوژن مشترکی را فراهم کند که با چندین مشکل عمده چاقی مرتبط است. به علاوه لپتین قادر است کمotaکسی نوتروفیل‌ها و آزادسازی رادیکال‌های اکسیژن را القا کند. این میانجی‌ها می‌توانند به طور ویژه برای سلول‌ها مضر باشند چرا که می‌توانند پروتئین‌ها را دناخوار کرده و غشای لیپیدی، کربوهیدراتی و اسید نوکلئیکی را خراب کنند. هم چنین رشد و فعال‌سازی سلول‌های NK را در موش‌هایی که کمبود رسپتور لپتین دارند را تحت تاثیر قرار می‌دهد. از طرفی گزارش شده است که لپتین تولید هورمون رشد را در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی از طریق پروتئین کینازها و مسیرهای مرتبط با NO تحریک می‌کند. هورمون رشد مهاجرت لنفوسيت‌های تازه و فعال را افزایش داده و چسبندگی سلول‌های T را از طریق اینتگرین‌های B1 و B2 افزایش می‌دهد. به علاوه لنفوسيت‌ها رسپتور هورمون رشد را

لپتین، یک هورمون پپتیدی غیر گلیکوزیله ۱۶ کیلوالتونی است که به وسیله ژن LEP کد می‌شود. لپتین به طور عمده از آدیپوکین‌ها ترشح می‌شود(۱۰). این هورمون به عنوان سنسور توده چربی عمل می‌کند. غلظت لپتین در گردش به شدت به ذخیره چربی بدن مرتبط است و در چاقی تولید لپتین زیاد می‌شود و از این رو از دریافت غذا ممانعت می‌کند و بر عکس، متعاقباً هم انسان‌ها و هم موش‌هایی که موتاسیون ژن لپتین یا رسپتورش را به صورت ارشی دارند چاقی زودرس شدیدی را نشان می‌دهند(۱۱).

سطوح لپتین در گردش با بافت چربی سفید (WAT) در ارتباط است. دریافت غذا را کاهش داده و مصرف انرژی را به وسیله فاکتورهای آنورکسی ژنیک افزایش می‌دهد(۱۰) و اساساً اولین نقش لپتین کنترل اشتها می‌باشد. به طوری که موش‌هایی که در ژن لپتین و یا در رسپتور لپتین دچار موتاسیون شده‌اند (db/db و ob/db به ترتیب) و نیز انسان‌هایی که در این دو ژن موتاسیون دارند چاق هستند(۴).

به دلیل نقش لپتین در تنظیم متابولیسم، لپتین یک میانجی سیستم نورواندوکرین و پاسخ‌های اینمی است. برخی از فعالیت‌های لپتین در سیستم اینمی شامل تعدیل کردن منوسيت/ماکروفاز، نوتروفیل، آزوونوفیل، بازووفیل، NK، سلول‌های دندربیت و لنفوسيت‌ها است. لپتین احتمالاً فعال‌سازی Tسل‌ها را القا می‌کند.

در اینمی ذاتی لپتین در فعال‌سازی منوسيت‌ها و ماکروفازها شرکت دارد. در نوتروفیل‌ها کمotaکسی را زیاد می‌کند و هم چنین در رشد و فعال‌سازی NK‌ها اثر دارد(۱). موش‌های db/db دچار آتروفی تیموس می‌شوند و موش‌های ob/db دچار نقص سیستم اینمی می‌شوند. این یافته‌ها علت این واقعیت را توضیح می‌دهد که چرا سیستم اینمی موش با گرسنگی و کاهش انرژی دریافتی سرکوب می‌شود (چون در این شرایط سطح لپتین پایین است) و چرا این سرکوب اینمی با تزریق لپتین اگزوژن به حالت عادی بازمی‌شود. جنبه قابل توجه اثرات لپتین بر سیستم اینمی، عملکرد آن به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی است: به وسیله سلول‌های التهابی ساخته می‌شود و mRNA و لپتین و سطوح لپتین در گردش با تحریک التهابی افزایش می‌یابد (مثل IL-1، IL-6 و LPS). موش‌های دچار کمبود لپتین نسبت به موش‌هایی که کمبود لپتین ندارند استعداد ابتلا به بیماری کمتری دارند(۱۲). این مشاهدات منجر می‌شود به این

سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی اعمال می‌کند؛ با عملکرد ماکروفاژها از طریق منع فعالیت فاگوسیتیک و تولید  $\alpha$ -TNF و  $\alpha$ -IL-6 تداخل می‌کند(۱۲).

Okamoto و همکارانش گزارش کردند که مکانیسم‌های ضد التهابی آدیپونکتین در ماکروفاژهای انسانی عمل می‌کند. و متعاقباً از عملکرد تجمعی لنفوسيت‌های T هم جلوگیری می‌کند.

از دیگر اثرات آدیپونکتین بر سیستم ایمنی این است که در ماکروفاژهای مشتق از منوسيت‌های انسانی که به وسیله لیپو پلی ساکاریدها تحريك می‌شود، آدیپونکتین بیان پروتئین اینترفرنون chemoattractant لنفوسيت T، IP-10، cxcl11، IL-TAC، TNF-inducible T-cell chemoattractant و cxc19 را سرکوب می‌کند.

آدیپونکتین فعالیت ضد التهابی در سلول‌های اندوتیال، سلول‌های ماهیچه صاف و ماکروفاژها دارا می‌باشد. (بیشترین سلول‌هایی که در آتروما یافت می‌شوند)(۱۵).

آدیپونکتین از طریق دو رسپتور کار می‌کند. Adipo R1 در ماهیچه اسکلتی و Adipo R2 در کبد. اتصال آدیپونکتین به این دو رسپتور منجر به فعال‌سازی پروتئین کینازهای AMPK، PPAR $\gamma$ ، PPAR $\alpha$  می‌شود. موش‌های Knock out که کمبود آدیپونکتین دارند در شرایط معمول تحت تاثیر قرار نمی‌گیرند اما تحت رژیم پرچرب، موش‌ها مقاومت انسولینی شدید و تجمع لیپید ماهیچه‌ای را نشان می‌دهند.

در افرادی که دچار چاقی مرضی هستند غلظت آدیپونکتین در گردش کمتر است و با کاهش وزن افزایش می‌باشد. این آدیپوکین از فعالیت فاگوسیتیک جلوگیری کرده و از تولید  $\alpha$ -IL-6 و  $\alpha$ -TNF توسط ماکروفاژها ممانعت می‌کند. همچنین پاسخ‌های Tسل‌ها و لنفوپویزیس Bسل‌ها را کم می‌کند. هم چنین تولید میانجی‌های ضد التهابی از قبیل IL-1RA، IL-10 توسط منوسيت‌های انسان، سلول‌های دندربیت و ماکروفاژها را تحريك می‌کند. بنابراین آدیپونکتین نقش مهمی در جلوگیری از چاقی و بیماری‌های عروقی داشته و از تولید سیتوکین‌های تولید شده از طریق اثر لپتین مثل  $\alpha$ -TNF و  $\alpha$ -IL-6 جلوگیری می‌کند(۱۰). برخلاف اثر محافظتی این آدیپوکین در چاقی و بیماری‌های عروقی، آدیپونکتین در مفاصل اسکلتی نقش پیش التهابی دارد و در دگراداسیون ماتریکس نقش ایفا می‌کند. سطح آدیپونکتین پلاسمما در بیماران آرتریت روماتوئیدی (RA) در مقایسه با گروه کنترل بالاتر است و مقدار آدیپونکتین در مایع

بیان می‌کنند و نیز هورمون رشد تولید می‌کنند که مشخصاً مشابه همتای هیپوفیزی خود است. این اثر لپتین بر تولید هورمون رشد می‌تواند در هموستاز ایمنی اثرات مهمی داشته باشد(۱۰). در کل در این مورد توافق نظر وجود دارد که لپتین نقش پیش التهابی دارد و از طرف دیگر از بدن در برابر عفونت‌ها محافظت می‌کند(۴).

آدیپونکتین، یک پروتئین ۲۴۴ رزیدو است که به طور عمده به وسیله WAT تولید می‌شود. در خون در مقداری بالا در فرم‌های مولکولی مختلف گردش می‌کند. اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد و سنتز گلوكز کبدی را کم می‌کند. آدیپونکتین طیف وسیعی از اثرات را در پاتولوژی اجزای ایمنی و التهاب دارد(۱۰).

آدیپونکتین در پلاسمما در غلظت‌های بالا ثابت است. در سه فرم گردش می‌کند: تری مر، هگزامر (که اولیگومری با وزن مولکولی پایین هم خوانده می‌شود یا LMW) و مولتی مر با وزن مولکولی بالا (HMW); تمام فرم‌ها فعالیت بیولوژیکی متفاوتی دارند و به نظر می‌رسد HMW فرم فعال تر از است. فراوانترین آدیپوکین است و در پلاسمما در سطح ۳-۳۰ میکروگرم در دسی لیتر در گردش است و ۱۰٪ از کل پروتئین پلاسمما را به خود اختصاص می‌دهد. چندین مطالعه نشان داده‌اند که افراد چاق به طور معنی‌داری سطوح پلاسمایی آدیپونکتین شان پایین‌تر از افراد غیر چاق است ( $3\pm 3$ / $2\mu\text{g}/\text{ml}$ ) در افراد چاق در مقایسه با  $9\pm 5$ / $4\mu\text{g}/\text{ml}$  در افراد غیر چاق) و این آدیپوکین همبستگی منفی با تجمع چربی در بدن در زنان و مردان دارد.

سطح پایین آدیپونکتین در انسان‌ها، با چندین بیماری مرتبط است. مثل آترواسکلروز، دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولینی؛ در مطالعه‌ای غلظت پلاسمایی آدیپونکتین زیر  $40\mu\text{g}/\text{ml}$  با چاقی شکمی، هیپرتري گلیسریدمی، غلظت پایین HDL پرفشاری خون، غلظت بالای گلوكز ناشتا و سندروم متابولیک در  $661\text{ mg}/\text{dl}$  مرد ژاپنی مرتبط بود. به طور معکوس سطوح بالای آدیپونکتین در افراد سالم با اثرات آنتی آتروژنیک، آنتی دیابتیک و ضد التهابی همراه است و به نظر می‌رسد آدیپونکتین قوی ترین پیشگویی کننده سندروم متابولیک است(۱۴).

اگرچه آدیپونکتین تقریباً همزمان با لپتین کشف شد اما نقش آن در محافظت از چاقی و اختلالات مرتبط با چاقی به تازگی کشف شده است. آدیپونکتین عملکردهایی را در

مطالعات حیوانی در مورد اثرات حاد LPS، حساسیت انسولینی نتایج متناقضی دارد. در اندوتوكسیمی حاد مشخص شد که حساسیت به انسولین در کبد مثل WAT بالا می‌رود و رزیستین انسانی این حساسیت انسولینی در اثر LPS را از بین برده و مقاومت انسولینی را القا می‌کند. در طول اندوتوكسیمی مزمن، تزریق رزیستین انسانی تحمل گلوكز را بهتر می‌کند و مقاومت انسولینی کبدی را زیاد می‌کند و این موضوع نقش آن را به عنوان پیوند بین اینمی ذاتی و التهاب و مقاومت انسولینی آشکار می‌کند. اخیراً دیده شده است که Tسل‌های تنظیمی با ماکروفائزهای التهابی آدیپوز در چاقی ارتباط دارد و رزیستین به طور غیر مستقیم Tسل‌های تنظیمی را بالا می‌برد و خلاصه این که رزیستین انسانی هموستاز گلوكز را تحت شرایط التهابی میانجی‌گری می‌کند(۱۶). داده‌های اخیر نشان می‌دهند که تحریک ماکروفائزها در آزمایشگاه با اندوتوكسین یا سیتوکین‌های پیش التهابی منجر به افزایش قابل ملاحظه‌ای در تولید رزیستین می‌شود؛ هم چنین تزریق اندوتوكسین به انسان با افزایش چشم‌گیر سطوح رزیستین در گردش همراه است. بنابراین رزیستین انسانی نقشی به عنوان یک میانجی مهم مقاومت انسولینی مرتبط با سپسیس و سایر بیماری‌های التهابی بازی می‌کند(۴).

ویسفاتین یک پروتئین ۵۲ کیلودالتونی است و به عنوان یک دائمر فعال است و هر منور آن حاوی اسیدهای آمینه انسانی می‌باشد. ویسفاتین آدیپوکینی است که از طریق چربی احشایی ترشح می‌شود و رفتار انسولین را تقلید می‌کند. سطوح ویسفاتین در گردش با تجمع WAT به طور تنگاتنگی مرتبط است. سنتز ویسفاتین به وسیله چندین فاکتور شامل گلوكورتیکوئیدها، TNF- $\alpha$ ، IL-6، GH تنظیم می‌شود(۳).

ویسفاتین در کبد، ماهیچه اسکلتی و مغز استخوان به عنوان فاکتور رشد برای پیش سازهای سل‌ها شناسایی شده است. این آدیپوکین در جراحت شش و سپسیس تجمع می‌یابد و لذا انحصاراً توسط بافت آدیپوز ترشح نمی‌شود. نوتروفیل‌ها می‌توانند ویسفاتین را بعد از تحریک به وسیله اندوتوكسین‌ها تولید کنند که منجر به کاسپار ۳ و ۸ (Caspase3)، ۸، (8)، ۱B و IL-6 تولید می‌کنند. در منوسيت‌ها، ویسفاتین تولید NF-kB از طریق مسیر می‌کند(۳).

سینوویال در بیماران RA نسبت به بیماران استئوآرتیت بالاتر است(۱۲). براساس تمام موارد فوق الذکر به نظر می‌رسد آدیپونکتین به عنوان یک مولکول ضدالتهابی عمل می‌کند(۴).

رزیستین، یک پروتئین دائم است که نام خود را به دلیل کمبود مشابه مقاومت انسولینی در موش‌ها گرفته و متعلق به خانواده ژنی Found In Inflammatory Zone (FIZZ) در ناحیه التهابی یافت می‌شود(۱۰). هم چنین به عنوان RELMs یا Resistin Liked-Molecules می‌شود(۱۲) و در آدیپوسیت‌ها، ماکروفائزها و سایر انواع سلول‌ها یافت می‌شود. به دلیل ترشح آن در مقادیر پایه به وسیله سلول‌های تک هسته‌ای رزیستین در شرایط التهابی در انسان دخیل است. بیان ژن رزیستین را در انسان و ماکروفائزهای موش از طریق مسیر آبشاری سیتوکین‌های القا می‌کند(۱۰).

در موش‌ها رزیستین که از آدیپوسیت‌ها مشتق می‌شود مقاومت انسولینی را به چاقی مرتبط می‌کند. اما در انسان نقش رزیستین انسانی عمدتاً در سلول‌های تک هسته‌ای آشکار می‌شود و به وسیله سیگنال‌های التهابی القا می‌شود. می‌دانیم آدیپوسیت‌ها و ماکروفائزها در WAT هر دو در رشد و مقاومت انسولینی در چاقی از طریق آزادسازی اسیدهای چرب آزاد، سیتوکین‌های پیش التهابی و آدیپوکین‌ها در گیرند. رزیستین به طور عمدۀ در آدیپوسیت‌ها بیان می‌شود و مقاومت انسولینی را در جوندگان واسطه‌گری می‌کند. سطوح در گردش رزیستین در چاقی زیاد می‌شود. به علاوه حذف رزیستین حساسیت به انسولین را در کبد موش‌های تغذیه شده با رژم پرچرب بالا می‌برد. در مقابل رزیستین عمدتاً در سلول‌های تک هسته‌ای بیان می‌شود مثل ماکروفائزها در انسان. رزیستین انسانی در پاسخ به تحریک‌های التهابی مختلف مانند TNF- $\alpha$ ، IL-6، LPS، TNF- $\alpha$ ، IL-6 ترشح می‌شود و رزیستین به تنها یک سیتوکین‌های پیش التهابی را القا می‌کند که نقش آن را در التهاب در انسان آشکار می‌سازد. مطالعات نشان داده‌اند که LPS بیان ژن رزیستین را در انسان و ماکروفاز موش‌ها از طریق آبشار سیتوکین‌های پیش التهابی تحریک می‌کند و در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان به نظر می‌رسد لپتین هم TNF- $\alpha$  و IL-6 را القا می‌کند و هم به وسیله این دو سیتوکین القا می‌شود. (القای این سیتوکین‌ها به وسیله رزیستین از طریق مسیر NF-kB انجام می‌شود)(۱۲).

چنین پاسخ لنفوسيت به ميتوزن‌های مختلف در حيوانات چاق در مقایسه با حيوانات لاغر پایین‌تر است<sup>(۸)</sup>.

مطالعات حيواني نشان می‌دهد که التهاب مزمن می‌تواند منجر به هايپرتروفي بافت آديپوز شود. تشخيص تداخلات پاراکرین در انسان مشکل است چون ظاهرات خونی کمی دارند اما ممکن است برای برخی فرم‌های چاقی در افراد و برای تغيير در توزيع بافت آديپوز با التهاب مزمن مهم باشد<sup>(۶)</sup>.

تعداد کمی از مطالعات تفاوت در سیستم ایمنی را بین افراد چاق و لاغر نشان می‌دهند. گزارش شده است که توده چربی بدن در انسان با افزایش شمارش کامل لنفوسيتی مرتبط است اما بر پاسخ زیرمجموعه‌های لنفوسيتی (کاهش عملکرد Bسل‌ها و Tسل‌ها) اثر منفی می‌گذارد. شمارش پایین Nk و عملکرد آن (فعالیت سیتوتوکسیک پایین تر) در حيوانات و انسان‌های چاق دیده شده است. افزایش استعداد ابتلا به سرطان و عفونت در افراد چاق گزارش شده است.

بخوبی مشخص شده است که سطوح لپتین با افزایش بافت آديپوز افزایش می‌يابد. برای تعیين اين که آيا تغييرات در نسبت‌های لنفوسيتی به لپتین بستگی دارد یا خير در مطالعه دو مدل که توده چربی شان بالا بود (موش‌های تغذیه شده با رژيم پرچرب یا HF) یا بدون لپتین (موش‌های ob/ob مقایسه شدند. وزن بافت چربی به طور معنی‌داری در موش‌های ob/ob نسبت به موش‌های HF بالاتر بود. محتوای NK یا نسبت NK به Tسل به طور معنی‌داری در موش‌های HF نسبت به گروه كنترل پایین‌تر بود. اين تغييرات در موش‌های ob/ob دیده شد. اين نشان می‌دهد که محتوای NK به لپتین وابسته است.

لپتین نقش مهمی در سرنوشت لنفوسيت‌ها بازی می‌کند. هم چنین Tian و همکاران مشاهده کردنده که رشد و فعالیت NK‌ها در موش‌های db/db (موش‌های که کمبود رسپتور لپتین دارند) غیر طبیعی است. و این نشان می‌دهد که لپتین یک تنظیم کننده مهم در رشد سلول‌های NK است. تمام این داده‌ها اهمیت لپتین را در تنظیم ایمنی ذاتی در بافت آديپوز نشان می‌دهد. اخيراً یک مطالعه نشان داده است فعال‌سازی و افزایش تعداد NK‌ها به وسیله لپتین در كبد و طحال تحریک می‌شود. در مقابل مطالعه Casper- Bauguil سل‌های آلفا و بتا و چربی اپی دیدیم مستقل از لپتین مشاهده کردنده. بزرگی بافت چربی غالب با بالا بودن تعداد

ويسفاتین می‌تواند به عنوان سیتوکینی با فعالیت تنظیم کننده ایمنی عمل کند. به علاوه به عنوان نیکوتین آمید فسفوريبيوزيل ترانسفراز (Nampt: آنزیمی که در مسیر احیا NAD درگیر است) هم عمل می‌کند. به نظر می‌رسد ويسفاتین در تنظیم هموستاز گلوکز کمک می‌کند اما این که به رسپتور انسولین باند می‌شود و فعالیت مشابه انسولین را اعمال می‌کند یا نه، هنوز مورد بحث است. این آديپوكین فعالیت آنتی آپوپتیک دارد و نقش تنظیمی در التهاب را دارا می‌باشد. سطوح در گردش ويسفاتین در بیماری‌های نظیر چاقی، دیابت ملیتوس، بیماری‌های کلیوی و اختلالات استخوانی تغيير می‌کند. سطوح در گردش ويسفاتین قویاً با تجمع WAT مرتبط است سطوح mRNA ويسفاتین در تمایز آديپوسیت‌ها افزایش می‌يابد و سنتز ويسفاتین به وسیله به وسیله فاكتورهای نظیر گلوکورتیکوئیدها، TNF $\alpha$ , IL-6 و mRNA تنظیم می‌شود. غلظت ويسفاتین پلاسمما و بيان ويسفاتین احشایی با اندازه چاقی مرتبط است اما با توده چربی احشایی و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) ارتباطی ندارد. به علاوه تفاوت‌ها در بيان mRNA ويسفاتین بين بافت چربی احشایی و زیر جلدی در انسان معنی‌دار است. سطوح ويسفاتین در کودکانی که BMI بالایی دارند بالاتر است و نشان دهنده اثر مهم اين آديپوكین جديد در مکانیسم‌های التهابی چاقی است که در کودکی آغاز می‌شود. نشان داده شده است که ويسفاتین در زنان چاق افزایش می‌يابد. کاهش سطوح در گردش ويسفاتین در زنان دارای چاقی مرضی که بيشتر از ۲۰٪ خود را از دست داده‌اند، مشاهده شده است. هم چنین غلظت ويسفاتین پلاسمما پس از جراحی معده افزایش می‌يابد. اين مطالعات نشان می‌دهند که هر چه BMI بيشتر باشد ويسفاتین بالاتر و کاهش وزن سخت‌تر و کمتر است<sup>(۱۷)</sup>.

اطلاقات محدود و مناقشه آميزی در مورد کفایت ایمنی در افراد چاق و غير چاق وجود دارد. مکانیسم مسئول افزایش خطر عفونت و پاسخ ضعیف آنتی بادی در میان افراد چاق ناشناخته است اما می‌تواند به اثر منفی که محیط متابوليک بدن بر ایمنی دارد مرتبط باشد. به اين معنا که شواهد محکم‌تری دال بر ارتباط بين متابوليسم بافت آديپوز و سیستم ایمنی شامل فاكتورهای مرتبط با لپتین و TNF- $\alpha$  در بافت آديپوز است.

مدل‌های مختلف حيواني در چاقی کاهش در تمام زیر مجموعه‌های T لنفوسيت‌ها و Sل‌ها را نشان می‌دهد و هم

سطح رزیستین سرم به طور مثبتی با درصد تغییر توده چربی همبستگی دارد تا درصد تغییر BMI هم چنین هم بستگی بین رزیستین سرم و توده چربی یا درصد چربی در مطالعات مقطعی نشان داده شده است. اما هیچ همبستگی بین سطح رزیستین سرم و ترکیب بدن در آنالیز مقطعی افراد چاق دیده نشد. در این مطالعه خاص این نتیجه احتمالاً به دلیل انتخاب نمونه بود زیرا همه افراد انتخاب شده دچار اضافه وزن یا چاقی بودند و مطالعه گروه کنترل نداشت. در این مطالعه مشاهده شد که رزیستین با چاقی مرتبط است و

فاکتور احتمالی در مقاومت انسولینی در انسان می‌باشد. مطالعات بیشتری در مورد محل رزیستین و ارتباط آن با بافت آدیپوز و مکانیسم احتمالی که رزیستین را با مقاومت انسولینی پیوند می‌دهد لازم است (۲۱).

ویسفاتین توئایی پیش التهابی و آنتی آپوپتیک دارد و نقش مهمی در بیماری‌های التهابی و عفونی ایفا می‌کند. هم چنین هیچ یافته‌ای موید افزایش یا کاهش ویسفاتین در وضعیت سیری یا گرسنگی نیست. بنابراین به سختی می‌توان گفت که اثری مشابه انسولین دارد. سایر عملکردها هم فعالیت مشابه هورمون برای ویسفاتین نشان نمی‌دهند. بنابراین در مطالعه‌ای که Sonoli و همکاران به این موضوع که ویسفاتین یک آدیپوکین کلاسیک است یا خیر مشکوک‌اند (۱۷).

می‌دانیم که تمامی تغییرات فوق در اثر چاقی و تجمع چربی (چربی احتشایی) اتفاق می‌افتد و احتمالاً این تفاوت بین ذخیره چربی احتشایی و زیر جلدی به این دلیل است که ذخیره چربی احتشایی به صورت مستقیم در دسترس گردش خون پورت قرار می‌گیرد (۴).

و در نهایت به نظر می‌رسد نمی‌توان در ارتباط با این که چاقی و تجمع چربی بر سیستم ایمنی و عملکرد آن اثر مطلوب دارد یا نه، به صورت قطعی نظر داد ولی آن‌چه مسلم است اینکه سیستم ایمنی ارتباط تنگاتنگی با وضعیت تنفسیه فرد دارد و افزایش انرژی دریافتی در طولانی مدت روند متابولیسم را به گونه‌ای تغییر می‌دهد که منجر به نقص عملکرد ایمنی و التهاب و متعاقباً بیماری‌های مرتبط با آن می‌شود.

فاغوسيت‌ها و فعالیت منوسیت‌ها و ماکروفازها همراه است. به نظر می‌رسد این موضوع با بیان بالاتر و ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF-α، IL-1B و IL-6 مرتبط است. از آن جایی که ماکروفازها و T‌سل‌های آلفا و بتا در پاسخ‌های التهابی- ایمنی شرکت دارند و چاقی با وضعیت التهابی لینک دارد این داده‌ها با مشاهدات حاضر در مورد افزایش T‌سل‌های آلفا و بتا همگام است.

هم چنین Casper دریافتند که بافت آدیپوز مکانیسم‌های متفاوت ایمنولوژیکی را نشان می‌دهد که می‌تواند در تنظیم عملکرد و پرولیفراسیون سلول‌های آدیپوز دخیل باشند (۱۸). امروزه مشخص شده است که بافت آدیپوز یک ارگان اندوکرین است که تعداد زیادی مولکول ترشح می‌کند و این مولکول‌ها نقش کلیدی در تنظیم انرژی و هموستاز سیستم ایمنی بازی می‌کنند. به نظر می‌رسد بسیاری از این تداخلات بین سیستم ایمنی و متابولیسم با شبکه پیچیده‌ای از مدیاتورهای محلول مشتق از سیستم ایمنی و بافت آدیپوز هماهنگ می‌شود. فعال‌سازی T‌سل‌های NK، نفوذ ماکروفازها در بافت آدیپوز عدم تحمل گلوکز را در چاقی بدتر می‌کند. بنابراین سلول‌های NK التهاب مزمن را در بافت چربی احشایی افزایش می‌دهند و با توسعه اختلالات متابولیکی در چاقی مرتبط‌اند (۷).

کشف لپتین در ۱۹۹۴ نقطه عطفی در درک نقش متابولیکی بافت آدیپوز بود. امروزه مشخص شده است که لپتین بر متابولیسم، عملکرد نورواندوکرین در افراد سالم و لیپوڈیستروفیک نقش دارد. همانند لپتین مطالعات در مورد آدیپونکتین به وسیله مطالعه در مورد کنیک آن و آزمون فرم‌های این هورمون در انسان و مدل‌های حیوانی مشخص می‌شود. فرم بیواکتیو آدیپونکتین و مکانیسم‌های خاصی که هموستاز انرژی، لیپید و گلوکز را میانجی‌گری می‌کنند به مقدار کم شناسایی شده‌اند (۱۹).

گزارش‌ها حاکی از آن است که رزیستین بیان و سنتز تعدادی از میانجی‌های پیش التهابی را در سلول‌های تک هسته‌ای القا می‌کند و بنابراین با پاتولوژی بافت ماهیچه مرتبط است (۲۰).

در مطالعه‌ای که Koichiro Azuma و همکارانش انجام دادند نشان داده شده که سطح رزیستین سرم با BMI مرتبط است و یک مطالعه طولی مشخص کرد که درصد تغییر در

## References

1. Ronald Ross Watson, Zibadi S, r.Preedy V. Dietary components and Immune Function,The Intricate Role of Adipokones in Immune -Mediated Disease. 2010(Humana Press):89-110.
2. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jul;13(4):366-70.
3. Jaso-Friedmann L, Leary JH, 3rd, Praveen K, Waldron M, Hoenig M. The effects of obesity and fatty acids on the feline immune system. *Vet Immunol Immunopathol*. 2008 Mar 15;122(1-2):146-52.
4. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9; quiz 20.
5. John w EJ, A.Macdonald I, h.Zeisel S. Present Knowledge in nutrition. 2012(Wiley Blackwell):688-708.
6. Pond CM. Adipose tissue and the immune system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Jul;73(1):17-30.
7. Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, Barra G, Gravina AG, Romano M, et al. Fat: a matter of disturbance for the immune system. *World J Gastroenterol*. 2010 Oct 14;16(38):4762-72.
8. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Sep;57 Suppl 1:S66-9.
9. Altintas MM, Nayer B, Walford EC, Johnson KB, Gaidosh G, Reiser J, et al. Leptin deficiency-induced obesity affects the density of mast cells in abdominal fat depots and lymph nodes in mice. *Lipids Health Dis*. 2012;11:21.
10. Watson RR, Zibadi S, R.Preedy V. dietary components adn immune system, Obesity and immune function. 2010(Hamana Press ):111-28.
11. Oswal A, Yeo G. Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity. *Obesity*. 2010;18(2):221-9.
12. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation.
13. Rummel C, Inoue W, Poole S, Luheshi GN. Leptin regulates leukocyte recruitment into the brain following systemic LPS-induced inflammation. *Mol Psychiatry*. 2010 May;15(5):523-34.
14. Ricci R, Bevilacqua F. The potential role of leptin and adiponectin in obesity: A comparative review. *The Veterinary Journal*. 2012;191(3):292-8.
15. Steffens S, Mach F. Adiponectin and adaptive immunity: linking the bridge from obesity to atherogenesis. *Circ Res*. 2008 Feb 1;102(2):140-2.
16. Park HK, Qatanani M, Briggs ER, Ahima RS, Lazar MA. Inflammatory induction of human resistin causes insulin resistance in endotoxemic mice. *Diabetes*. 2011 Mar;60(3):775-83.
17. Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CV, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS. Visfatin--a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Jan;15(1):9-14.
18. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Andre M, Nibbelink M, Galinier A, Periquet B, et al. Weight-dependent changes of immune system in adipose tissue: importance of leptin. *Exp Cell Res*. 2006 Jul 15;312(12):2195-202.
19. Ahima RS. Metabolic Actions of Adipocyte Hormones: Focus on Adiponectin. *Obesity*. 2006;14(S2):9S-15S.
20. Filkova M, Hulejova H, Kuncova K, Plestilova L, Cerezo LA, Mann H, et al. Resistin in idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R111.
21. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between Serum Resistin Level and Adiposity in Obese Individuals. *Obesity Research*. 2003;11(8):997-1001.

## The Effect of adipokines secreted from adipose tissue on immune function in obese subjects

Najmi M<sup>1</sup>, Hajifaraji M\*<sup>2</sup>, Abd Mishani M<sup>1</sup>

1. Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. \*Corresponding Author: Associate Prof. Dept. of Food and Nutrition Policy and Planning Research., National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: m.hajifaraji@nnftri.ac.ir

### Abstract

Obesity is characterized as a state of systemic low-grade inflammation suggesting a link between metabolism and immune function. obesity has been shown to predispose individuals to an increased risk of many diseases. Since 1980s, a threefold increase in obesity has been reported in much of the world. obesity is a result of energy imbalance. one of the components that control energy balance is adipocytes metabolism that secrets adipokines. Many of the receptors for these adipokines are expressed on immune cells, providing a route of direct impact on immune cell function.

Also the role of adipose tissue on immune system was determined by some cytokines that were secreted by adipocytes and called adipokines ;this means that adipose tissue is not only use for energy store but also is a endocrine organ in body. these adipokines are Leptin, Adiponectin, Resistin and Visfatin. leptin reduces food intake. adiponectin increases fatty acid oxidation and reduces glucose synthesis in liver. also has a function on inflammation and immune components. resistin has an anti insulin function , also resistin is in adipocytes , macrophages and other cells and has a role in inflammation condition in body. Visfatin mimics insulin behavior.

It appears that effect of obesity on immunity has two edges role because leptin attenuates immune system and also increases inflammation and adiponectin reinforces immunity.

**Keywords:** Obesity, Immune system, Adipokine, Leptin, Resistin, Visfatin