

## مقاله مروری

## دیابت تیپ ۲ و سایتوکاین‌های التهابی

محمدحسن جوکار<sup>۱</sup> (M.D)، سیما صدیقی<sup>۱</sup> (M.D)، مهرداد اقای<sup>۱</sup> (M.D)، اشرف محمدخانی<sup>۲</sup> (Ph.D)، ملیحه مرادزاده<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات روماتولوژی گلستان، بیمارستان صیاد شیرازی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۲- مرکز تحقیقات کبد و گوارش، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۶/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۹/۲۶

Moradzadeh63@yahoo.com

تلفن: ۰۱۷-۳۲۲۳۹۷۹۱

این نویسندگان سهم یکسانی در این مقاله دارند.

## چکیده

سایتوکاین‌های التهابی در بیماران دیابت تیپ ۲ (T2D) و سندروم متابولیک افزایش می‌یابد. این مقاله مروری بروی مارکرهای التهابی از جمله پروتئین واکنشی C (CRP)، فاکتور نکروزکننده تومور (TNF- $\alpha$ )، و ادیپونکتین، یک سایتوکاین مترشح از بافت چربی و مرتبط با حساسیت انسولین، بحث می‌کند. با وجود این که تحقیقات نشان می‌دهند این سایتوکاین‌ها نقش مهمی در پیشرفت بیماری دیابت تیپ II را بازی می‌کنند اما هنوز نقش ادیپونکتین، به‌عنوان بهترین استراتژی، در تغییر پاسخ‌های التهابی چالش برانگیز است.

واژه‌های کلیدی: دیابت شیرین نوع ۲، پروتئین واکنشی C، فاکتور نکروزکننده تومور- $\alpha$ ، ادیپونکتین، سایتوکاین‌ها

## مقدمه

بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و مقاومت انسولین (IR) الزامی است [۸]. CRP سایتوکاینی است که به‌وسیله کبد تولید می‌شود. افزایش غلظت CRP با بیماری قلبی - عروقی (CHD)، چاقی، دیابت، سیگار و شیوه زندگی نامناسب مرتبط است [۹]. در مقابل، غلظت بالای ادیپونکتین بیش‌تر با حساسیت انسولین و خطر پایین CVD همراه است [۵]. بنابراین با توجه به ارتباط میزان کم التهاب با دیابت، این مقاله مروری بروی مارکرهای التهابی مانند پروتئین واکنشی C (CRP)، فاکتور نکروزکننده تومور (TNF- $\alpha$ )، و ادیپونکتین متمرکز است. در انتها تاثیر رژیم غذایی به‌روی میزان تغییرات این مارکرها بحث می‌شود.

چاقی، التهاب و دیابت. پیدایش التهاب یک ارتباط معمول بین آترواسکلروزیس، چاقی و مقاومت انسولین (IR) می‌باشد [۱۰]. چاقی منجر به فعال‌سازی مزمن سیستم ایمنی ذاتی می‌شود، و یا به‌عبارتی، منجر به IR و T2D می‌شود. سیستم ایمنی ذاتی به‌عنوان اولین سد دفاعی بدن علیه ارگان‌های مهاجم عمل می‌کند و سلول‌های ایمنی بدن پروتوتایپ مولکولی پاتوژن‌ها را از طریق گیرنده‌های موجود بروی سطح غشای سلولی شناسایی می‌کنند. اتصال به گیرنده‌ها مسیر پیام‌رسانی NF- $\kappa$ B را فعال می‌کند، که منجر به پاسخ التهاب می‌شود [۱۱]. بیش‌تر مطالعات به روی گیرنده TLR انجام گرفته است. یک خانواده ۱۲ عضوی که به‌وسیله لیپیدها فعال می‌شوند. برای مثال، TLR2 لیپوپروتئین و گلیکولیپیدها و TLR4 لیپوبلی ساکارید

سایتوکاین‌های التهابی در بیماران با دیابت تیپ ۲ (T2D)، سندروم متابولیک و بیماری قلبی افزایش می‌یابد [۱]. سایتوکاین‌های التهابی به‌وسیله سلول‌های متفاوتی تولید و به‌داخل خون ترشح می‌شوند [۲-۴]. در التهاب سیستمی سایتوکاین‌های فاکتور نکروزکننده تومور (TNF- $\alpha$ )، اینترلوکین-۶ (IL-6)، ادیپونکتین و پروتئین واکنشگر C (CRP) ۲-۳ برابر افزایش می‌یابند [۵]. سایتوکاین‌ها پروتئین‌های کوچکی هستند که در پاسخ به یک عامل محرک آزاد می‌شوند و با اتصال به گیرنده اختصاصی مسیر پیام‌رسانی را القا می‌کنند. سایتوکاین‌های مترشح از بافت چربی سبب تعدیل ترشح و عملکرد انسولین، و نیز تعدیل وزن بدن می‌شوند و از طرفی ممکن است در ایجاد مقاومت به انسولین و پیشرفت اترواسکلروز و بیماری قلبی - عروقی (CVD) نقش کلیدی را بازی کنند [۶]. ادیپونکتین تنها سایتوکاینی است که به‌وسیله بافت چربی تولید می‌شود [۵]. در مقابل، TNF- $\alpha$  علاوه بر این که از بافت چربی ترشح می‌شود، به‌وسیله ماکروفاژ و سلول‌های دیگر نیز تولید می‌شود. این سایتوکاین نقش مهمی در فرایند التهاب بازی می‌کند، در غلظت‌های بالاتر، ممکن است منجر به سنتز اینترلوکین‌هایی مانند IL-8 شود، این اینترلوکین باعث چسبندگی مونوسیتی می‌شود، که در فرایند آترواسکلروزیس شرکت می‌کند [۷]. TNF- $\alpha$  یک سایتوکاین التهابی است که در

چربی می‌شود [۲۳]. هایپرگلیسمی در T2D منجر به افزایش محصولات با پایانه بلند قندی (AGE) می‌شود، AGE یک گروه هتروژن از قندهای متصل شده به گروه آمینو آزاد پروتئین، لیپید و اسیدهای نوکلئیک می‌باشد [۲۴]. که ممکن است از منابع آگزوزن در رژیم غذایی تهیه شود و یا از واکنش گرمایی بین قند و پروتئین و لیپید حاصل شود. گیرنده‌های AGE در سطح سلول یافت می‌شوند. اتصال AGE به گیرنده خودش در سطح ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و ماهیچه صاف عروق باعث تحریک پاسخ‌های التهابی و اکسیداتی می‌شود [۲۵، ۲۶]. در حقیقت، مطالعه‌ای نشان می‌دهد که AGE‌های رژیم غذایی می‌توانند CRP، TNF- $\alpha$  پلاسما در سلول‌های تک هسته‌ای بیماران دیابتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد [۲۷].

#### عواقب متابولیکی سایتوکاین‌های التهابی

##### CRP

چندین عواقب متابولیکی مخصوص به دیابت تیپ ۲ به‌واسطه افزایش مزمن سایتوکاین‌های التهابی وجود دارد. افزایش CRP با CVD، چاقی، دیابت، التهاب، سیگار و شیوه نامناسب زندگی مرتبط است. CRP با تحریک TNF- $\alpha$ ، IL-6، در کبد تولید می‌شود [۲۸]. اما می‌تواند به‌وسیله سلول‌های چربی بالغ تحریک شده با TNF- $\alpha$ ، LPS و رزیستین آزاد شود [۲۹]. CRP تولید مولکول اتصال درون سلولی-۱ (ICAM-1) و پروتئین کموتاکتیک مونوسیتی-۱ (MCP-1) را به‌وسیله سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهد [۳۰]. ICAM-1 محلول باعث اتصال سلول‌های تک هسته‌ای به اندوتلیوم می‌شود تا وارد فضای زیراندوتلیالی شود. در مجموع، بیماران T2D با سطح بالای CRP در معرض خطر CVD هستند [۳۱]. CRP به‌عنوان یک بیومارکر در آزمایشات بالینی، سایتوکاینی است که نیمه عمر نسبتاً طولانی بدون تغییرات روزانه دارد و در افراد بدون عفونت حاد یا بیماری التهابی پایدار باقی می‌ماند [۳۲]. CRP به‌عنوان یک شاخص مستقل، می‌تواند ریسک بروز دیابت و هایپرتانسیون را پیش‌بینی کند [۳۳]. چاقی با CRP مرتبط است، و هم‌چنین فعالیت فیزیکی (PA)، باعث کاهش CRP در بیماران T2D می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که CRP در افراد چاق می‌تواند مقاومت به لپتین ایجاد کند [۳۴]. نتایج مطالعه بالینی JUPITER نشان می‌دهد که اثر CRP به‌عنوان فاکتور خطر CVD به اندازه اثر LDL-C، HDL-C و فشار خون می‌باشد [۳۵]. فرضیه این مطالعه، افراد با LDL-C > ۱۳۰ mg/dl، و سطح CRP بالا (> ۲ mg/l)، از درمان استاتین استفاده می‌کنند. بعد از ۲ سال، JUPITER متوقف شد زیرا در گروه استاتین کاهش ۴۴٪ در حوادث CHD شامل ایست قلبی، سکته، عروق‌سازی شریانی، بیمارستانی شدن برای اثرین ناپایدار و مرگ حاصل از CHD مشاهده شد [۳۳]. به‌نظر

را شناسایی می‌کند [۱۲]. شواهدی وجود دارد که هر دو TLR2، TLR4 به‌وسیله اسیدهای چرب شناسایی و موجب القا سایتوکاین‌های التهابی در ماکروفاژها می‌شوند [۱۳].

فعال شدن سیستم ایمنی به‌واسطه چاقی از طریق دو مکانیسم انجام می‌گیرد: (۱) اختلال ارگانل آدیپوسیت و (۲) هیپوکسی بافت چربی. میتوکندری و ER دو ارگانل آدیپوسیت هستند که در افراد چاق تحت تاثیر تغییرات هموستاز تغذیه‌ای سلول قرار می‌گیرند. عملکرد میتوکندری شامل مسیرهای بیوسنتزی و انرژی، هموستاز سلولی، بافر کلسیم و تنظیم مرگ سلولی می‌باشد [۱۴]. ER جایگاه اصلی سنتز و تاخوردگی پروتئین می‌باشد علاوه بر این در سنتز کلسترول و TG و هموستازی کلسیم هم نقش دارد [۱۵]. در بافت چربی اختلال عملکرد هایپرتروفی موجب افزایش لیپولیز و هایپرلیپیدمی می‌شود. در مراحل بعدی زمانی که میزان گلوکز خون افزایش می‌یابد مسیرهای اکسیداتیو فعال و متعاقباً باعث افزایش ROS می‌شود. استرس اکسیداتیو می‌تواند سیستم ایمنی را از طریق القا NF-K $\beta$  فعال کند [۱۶]. در مجموع، افزایش مواد غذایی ظرفیت عملکردی ER را زیاد می‌کند که این منجر به تاخوردگی اشتباه پروتئین‌ها در طی فعال‌سازی پاسخ پروتئین غیرتاخورد (UPR) می‌شود. UPR سه پروتئین غشایی را فعال می‌کند [۱۷]: کیناز فاکتور آغازی یوکاریوت مشابه PKR  $\alpha$ -2 (PERK)، آنزیم مورد نیاز اینوزیتول (IRE-1)، فاکتور رونویسی فعال‌کننده-۶ (AFT-6).

پروتئین‌های PERK و IRE-1 و AFT-6 پاسخ‌های التهابی را از طریق فعال‌سازی NF-K $\beta$  افزایش می‌دهند، نقش این سه پروتئین در مراحل اولیه چاقی و التهاب کم‌رنگ است. مکانیسم دوم بر اساس تئوری نسبتاً جدید هیپوکسی Trayhurn و همکارانش پیشنهاد می‌شود، این تئوری بیان می‌کند که هیپوکسی به‌عنوان آغازگر اختلال تنظیم آدیپوکین در چاقی می‌باشد [۱۸]. بافت چربی شامل سلول‌های متنوعی از جمله سلول چربی، سلول چربی پیش‌ساز، ماکروفاژها، فیبروبلاست و سلول‌های اندوتلیال می‌باشد. با افزایش بافت چربی آنژیوژنز هم زیاد می‌شود [۱۹]. سیگنال‌های هیپوکسی، فاکتور رونویسی HIF را فعال می‌کند، که این متعاقباً ژن‌های دخیل در آنژیوژنز، متابولیسم گلوکز، استرس سلولی و التهاب را فعال می‌کند [۲۰، ۲۱]. مطالعات آزمایشگاهی سلول‌های چربی انسانی نشان می‌دهد که هیپوکسی لپتین را افزایش، و بیان گیرنده فعال‌شونده پراکسیزومی  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) را کاهش می‌دهد [۲۲]. آگونیست‌های PPAR $\gamma$  می‌توانند حساسیت انسولین را بهبود و التهاب سیستمیک را کاهش دهند. در مجموع، هیپوکسی باعث القا پاسخ‌های التهابی در ماکروفاژها و مهار تمایز سلول‌های

آدیونکتین یک پروتئین پلاسمایی حاصل از بافت چربی با اثرات ضد التهابی و حساس به انسولین است که گیرنده هسته‌ای  $\gamma$ PPAR را القا می‌کند [۵۳-۵۵]. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که آدیونکتین در بیماران دیابتی و CVD کاهش می‌یابد [۵۶، ۵۷]. غلظت کم آدیونکتین با IR ارتباط دارد [۵۸]. آدیونکتین با کاتابولیسم HDL-apoA1 ارتباط معکوس دارد و از این طریق می‌تواند HDL-c پلاسما را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین سطح پایین آدیونکتین در T2D زمینه‌ای برای CVD را ایجاد می‌کند. یاماچی و همکارانش، برای اولین بار ارتباط بین بیان آدیونکتین و بی‌باسخی انسولین را با استفاده از مدل موش‌های db/db به عنوان مدل دیابتی چاق (جهش در ژن گیرنده لپتین) نشان دادند [۵۹]. آدیونکتین چربی و سطح پلاسمایی این موش‌ها در پاسخ به هایپرگلیسمی و هایپرانسولینمی کاهش یافت. آن‌ها برای تایید نتایج از آگونیست  $\gamma$ PPAR (ریزینگتالیزون) استفاده کردند که گلوکز و انسولین را در این موش‌ها کاهش داد. از آن جایی که کاهش بیان آدیونکتین همراه با مقاومت انسولین در مدل موش‌های دیابتی چاق و غیر چاق دیده شد، آن‌ها پیشنهاد کردند که آدیونکتین ممکن است با یک استراتژی جدید علیه IR و T2D عمل کند [۵۹]. بسیاری از اثرات مثبت آدیونکتین از طریق افزایش بیان AMPK در کبد و ماهیچه اسکلتی انجام می‌شود [۶۰]. آدیونکتین AMPK-فسفریله شده استیل کوآکربوکسیلاز (ACC)، آنزیم سنتز اسیدچرب، را مهار می‌کند [۶۰]. مهار ACC غلظت مالونیل-کوآ، محصول واکنش، را کاهش می‌دهد. مالونیل کوآ مهارکننده کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز-۱ است که این آنزیم محدودکننده سرعت اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد. بنابراین، کاهش غلظت مالونیل-کوآ به وسیله AMPK اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد. اکسیداسیون اسیدچرب ماهیچه‌های اسکلتی تحویل اسیدهای چرب آزاد به کبد را کاهش می‌دهد، که این نیز منجر به کاهش سنتز TG و ترشح VLDL در کبد می‌شود [۶۱]. AMPK گیرنده  $\alpha$ PPAR را القا و آنزیم‌های  $\beta$ -اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش و در نهایت منجر به کاهش مقاومت انسولینی می‌شود [۶۲]. در مجموع، آدیونکتین با مهار آنزیم‌های گلوکوتیوزن، فسفوانول پیرووات، کربوکسی کیناز و گلوکز ۶- فسفات، تولید گلوکز در کبد را کاهش می‌دهد، بنابراین حساسیت انسولین و گلاسمی را کاهش می‌دهد [۶۰]. در افراد چاق و دیابتی افزایش فیلتراسیون ماکروفاژ بافت چربی و سایتوکاین‌های التهابی  $\alpha$ TNF، IL-6 باعث کاهش آدیونکتین می‌شود. آدیونکتین اثر ضدالتهابی خود را با مهار  $\beta$ NF-K از طریق  $\alpha$ TNF انجام می‌دهد. بنابراین ممکن است آدیونکتین در کاهش وزن (بیش

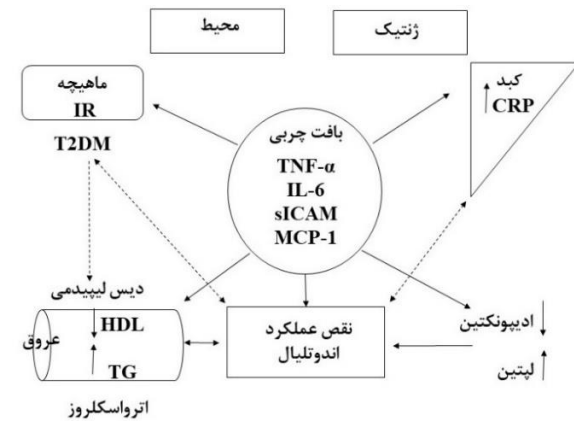
می‌رسد CRP تولید فاکتور بافتی را تحریک و کمپلمان را فعال می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که CRP رسوب یافته به LDL و VLDL متصل و منجر به فعال‌سازی کمپلمان و آغاز انعقاد می‌گردد [۳۶]. بعد از کاهش وزن مقادیر بالای آدیونکتین باعث کاهش CRP می‌شود. در مطالعه جمعیتی ATTICA ۱۵۱۴ مرد و ۱۵۲۸ زن جهت تعیین فاکتورهای کلیدی برای پیش‌گویی CVD ثبت‌نام می‌کنند. نتایج نشان می‌دهد آن‌هایی که رژیم مدیترانه‌ای دارند حتی بعد از همسان‌سازی فاکتورهای مداخله‌گر سطح CRP، IL-6، فیبرینوژن و هموسیستئین کم‌تری دارند. و CRP در ترکیب با سن، هایپرنتشن و دیابت فاکتورهای خطر برجسته CVD در این جمعیت می‌باشند [۳۷، ۳۸]. مطالعه کوهورت شامل ۱۰۲۷۶ فرد نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم‌های ژن CRP ارتباط نزدیکی با افزایش سطح CRP دارد. به هر حال، این پلی‌مورفیسم‌ها با افزایش خطر CHD مرتبط نیست، و این نیز پیشنهاد می‌کند که افزایش CRP در بیماران CHD ممکن است یک مارکر اترواسکلروز و ایسکمی باشد [۳۹-۴۳].

#### TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  متعلق به خانواده TNF است که به وسیله ماکروفاژها، NK cell، سلول‌های T تولید می‌شود. در بافت چربی، ماکروفاژهای فیلترشده منبع اصلی TNF- $\alpha$  هستند [۴۴]. این سایتوکاین در افراد چاق ۷،۵ برابر افراد لاغر تولید می‌شود. TNF- $\alpha$  التهاب و قابلیت نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد. در عفونت‌ها آزادسازی TNF- $\alpha$  در اطراف بافت می‌تواند پاسخ التهابی مفیدی باشد. در صورتی که، آزادسازی سیستمیک حاد TNF- $\alpha$  منجر به سپسیس و شوک می‌شود. TNF- $\alpha$  می‌تواند حساسیت انسولین را در روش‌های متفاوت تغییر دهد: ۱- کاهش مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده انسولین، ۲- کاهش GlcT4 در سلول‌های چربی و ۳- مهارکننده آدیونکتین [۴۵، ۴۶]. در مجموع، TNF- $\alpha$  بیان ژن‌های MCP-1، IL-6 را افزایش می‌دهد که منجر به پیشرفت اترواسکلروز می‌شود [۴۷].  $\beta$ NF-K یک فاکتور رونویسی کلیدی در تنظیم پاسخ ایمنی، التهاب و سیکل سلولی می‌باشد که بیان سایتوکاین التهابی TNF- $\alpha$  را تنظیم می‌کند [۴۸]. TNF- $\alpha$  با افزایش TG پلاسمایی و سکنه قلبی ارتباط مستقیم دارد [۴۹]. در مجموع، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد TNF- $\alpha$  تولید ذرات VLDL را القا می‌کند، که این ممکن است ارتباط TNF- $\alpha$  با TG پلاسما را توضیح دهد [۵۰]. به هر حال بعضی مطالعات اشاره می‌کند که TNF- $\alpha$  ممکن است به وسیله کاهش وزن کاهش یابد [۵۱، ۵۲].

آدیونکتین

مقاومت انسولین در T2D با افزایش خطر CVD همراه است [۷۳]. انسولین NO اندوتلیوم را با پتانسیل گشادکنندگی عروق افزایش می‌دهد. بنابراین، در شرایط IR ممکن است سلول‌های اندوتلیال دچار اختلال شوند و تا مرز آترواسکلروز پیش روند، به‌عنوان مثال لخته شدن، چسبندگی سلولی، التهاب و انتقال لیپوپروتئین‌های آتروژن ایجاد شود [۷۴].



شکل ۱. ارتباط بین سایتوکاین‌های التهابی و نقص عملکرد اندوتلیال در اندام و بافت‌های متنوع بدن

رژیم غذایی و سایتوکاین‌های التهابی در افراد دیابت تیپ ۲ مطالعات اپیدمیولوژیکی وجود دارد که ارتباط بین رژیم غذایی و انواع مارکرهای التهابی را تایید می‌کند [۷۵-۷۸]. این مطالعات نشان می‌دهد که رژیم‌های با فیبر پایین با افزایش مارکرهای التهابی و ریسک T2D مرتبط است. یک مطالعه بریتانیایی مورد-شاهدی ۳۴۲۸ مرد (۶۰-۷۹ ساله) بدون T2D برای ۷ سال بررسی کردند، بعد از این مدت ۱۶۲ مورد دیابتی پیدا شد. که CRP و مارکر عملکردی کبد GGT، با میزان فیبر رابطه عکس دارد. در مجموع، رژیم کم فیبر (کم‌تر از ۲۰ گرم) با افزایش خطر دیابت ارتباط مستقیم دارد [۷۹]. Masters و همکاران [۸۰] در مطالعه مقاومت انسولینی (IRAS) بر روی ۹۴۱ شرکت‌کننده بدون دیابت مشاهده کردند که سطح CRP با غلات سیبوس‌دار رابطه معکوس دارد، بعد از همسان‌سازی برای شیوه زندگی، وقتی دور کمر به مطالعه اضافه شد، این ارتباط معنادار نگردید. مطالعه آترواسکلروز نشان می‌دهد که رژیم غذایی "سیبوس غلات و میوه" با CRP، IL-6 و sICAM-1 پلاسما رابطه عکس دارد. در حالی‌که، رژیم غذایی "چربی و گوشت پردازش شده" با CRP، IL-6، پلاسما رابطه مستقیم دارد [۸۱]. مطالعات نشان می‌دهد بعد از همسان‌سازی فاکتورهای مخدوش‌کننده مثل BMI رژیم غذایی "غربی" با CRP، sICAM-1، رابطه مستقیم دارد. برعکس، رژیم‌های غذایی سرشار از "میوه‌ها و سبزیجات" بعد از

از ۱۰٪ وزن بدن) حاصل از رژیم غذایی افزایش یابد [۶۳، ۶۴]. اما اثرات ورزش بر روی آدیپونکتین پلاسما هنوز ناشناخته است [۶۵].

### دیابت و سایتوکاین‌های التهابی

استعداد ژنتیکی با عوامل محیطی می‌تواند منجر به چاقی شود. محیط چاق‌کننده با جذب کارلی اضافی و فقدان فعالیت فیزیکی مشخص می‌شود [۶۶] (شکل ۱). که این ممکن است منجر به افزایش وزن بدن، اختلال عملکرد بافت چربی، فیلتراسیون ماکروفاژ و افزایش ترشح سایتوکاین‌های TNF- $\alpha$  و IL-6 شود [۶۷]. افزایش مزمن این مولکول‌ها باعث مقاومت انسولینی در ماهیچه اسکلتی و اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش CRP در کبد شود [۶۸]. افزایش مزمن مارکرهای التهابی مثل TNF- $\alpha$ ، IL-6 در بیماری‌های متابولیک دیده می‌شود [۶۹]. این سایتوکاین‌ها فسفریلاسیون سرین به‌جای تیروزین در IRS-1 تحریک می‌کند بنابراین مانع پیام‌رسانی انسولین و نهایتاً مقاومت انسولینی را به‌دنبال دارد. در مجموع، افزایش اسیدهای چرب آزاد با فعال‌سازی TLR و سایتوکاین‌ها با القا JNK و فسفریلاسیون سرین در IRS-1 باعث مقاومت انسولینی می‌شوند [۶۹]. این مسیرهای پیام‌رسانی یک چرخه معیوب ایجاد می‌کنند به‌عنوان مثال هایپرگلیسمی تولید IL-6 از اندوتلیوم و ماکروفاژ القا می‌کند. در مجموع، هایپرگلیسمی با افزایش SOCS (پیام‌رسانی سایتوکاین مهارکننده) آبخار پیام‌رسانی و آزادسازی انسولین را دچار اختلال می‌کند. خانواده SOCS، پروتئین‌هایی هستند که قادرند پیام‌رسانی JAK/STAT در بافت‌های متفاوت مهار کنند [۷۰]. مطالعات آزمایشگاهی بافت چربی نشان می‌دهد که کنترل گلیسمی باعث افزایش لپتین و کاهش آدیپونکتین و التهاب می‌شود [۶۹، ۷۱]. لپتین، پروتئین حاصل از بافت چربی است که در متابولیسم گلوکز و تنظیم اشتها عمل می‌کند. مطالعه‌ای نشان می‌دهد CRP می‌تواند با اختلال در پیام‌رسانی لپتین منجر به مقاومت لپتینی شود [۳۴]. کمپلکس متابولیک با دیس لیپیدی مرتبط است - مخصوصاً، تری‌گلیسرید بالا و HDL-c پایین باعث افزایش ریسک آترواسکلروز می‌شود. انسولین لیپولیز را مهار می‌کند، در IR، فقدان عملکرد انسولین منجر به افزایش اسیدهای چرب آزاد می‌شود. بعد از مصرف یک وعده غذا، با کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، یک باقی مانده شیلومیکرونی غنی از تری‌گلیسرید تولید می‌شود، که این باعث افزایش FFA و ذرات VLDL غنی از TG کبدی می‌شود [۷۲]. ذرات HDL با غلظت بالایی از TG به‌واسطه پروتئین انتقال استرکلستریل تولید می‌شود. که لیپاز کبدی TG را هیدرولیز می‌کند و ذرات HDL کوچک‌تر، به‌وسیله کلیه‌ها حذف می‌شوند. بنابراین،

بعد از همسان‌سازی تغییرات وزن، CRP، IL-6 و IR گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد. هم‌چنین، نمره نقص عملکرد اندوتلیال در گروه مداخله بهتر می‌شود، اما در گروه کنترل بعد از ۲ سال ثابت باقی می‌ماند. Giugliano و همکارانش [۸۳] نتیجه‌گیری کردند که نوع رژیم غذایی در کاهش التهاب سندروم‌های متابولیک امیدوارکننده است. مطالعه بالینی چند مرکزی Finnish مداخله شیوه زندگی در افزایش PA را بررسی می‌کند و رژیم‌های بهتر می‌تواند خطر T2D را کاهش دهد [۸۴]. آن‌ها اثرات رژیم و PA بر روی CRP و IL-6 پلاسما در افراد تحت خطر T2D با استفاده از داده‌های پایه و ۱ سال بعد ارزیابی می‌کنند. نویسندگان نتیجه‌گیری می‌کنند بعد از همسان‌سازی تغییرات BMI، فیبر بالا باعث کاهش سطح CRP و IL-6 می‌شود. مثال‌های دیگر شیوه تک رژیمی مطالعات پلی فنل در انگور و کشمش هستند که هر دو باعث کاهش غلظت TNF- $\alpha$  می‌شوند [۸۵، ۸۶]. بنابراین، مارکرهای التهابی CRP، IL-6، sVCAM-1 و sICAM-1 با رژیم غذایی غنی از میوه و سبزیجات رابطه عکس دارد. داده‌های بالینی نشان می‌دهد رژیم‌های غنی از فیبر و پلی فنل مدیترانه‌ای باعث کاهش التهاب می‌شوند.

همسان‌سازی فاکتورهای مخدوش‌کننده با CRP پلاسما رابطه عکس دارد [۷۵]. هم‌چنین، در تحقیقات آینده‌نگر اروپا "تغذیه و سرطان" [۷۶] دریافتند که رژیم غذایی با فیبر بالا و میزان کم نوشیدنی‌ها، گوشت قرمز، نان جو، با آدیپونکتین بالا و CRP پایین ارتباط دارد. داده‌های حاصل از مطالعه زنان ایرانی اثبات می‌کند که سطح sICAM-1 و CRP پلاسمایی با رژیم غذایی نشان رابطه عکس دارد [۷۷، ۸۲]. هم‌چنین، بعد از همسان‌سازی دور کمر و BMI، IL-6 پلاسما با الگوی رژیم غذایی غربی ارتباط مستقیم دارد. در مجموع، الگوی رژیم غذایی سنتی به‌وسیله غلات، حبوبات، چربی‌های هیدروژنه و سیب‌زمینی با IL-6 در گروه زنان ایرانی مرتبط است [۷۷]. بنابراین، در مجموع، شواهد اپیدمیولوژیکی ارتباط معکوس بین مارکرهای التهابی و الگوی غذایی غنی از میوه و سبزیجات را اثبات می‌کند (جدول ۱). مطالعه بالینی تکسکور در ۱۸۰ بزرگسال سندروم متابولیک انجام می‌شود تا اثرات رژیم مدیترانه‌ای را بر روی مارکرهای التهابی عروق و نقص عملکرد اندوتلیال ارزیابی کند [۷۸]. برای ۲ سال، گروه مداخله (۹۰ نفر) رژیم مدیترانه‌ای در حالی که گروه کنترل (۹۰ نفر) با یک رژیم با احتیاط پیگیری می‌شوند (۵۰-۶۰٪ کربوهیدرات، ۱۵٪ پروتئین و >۳۰٪ چربی).

جدول ۱. مطالعات اپیدمیولوژیکی مارکرهای التهابی

نویسندگان	جمعیت	روش (برآورد رژیم)	مارکر	نتایج
Esmailzadeh, 2007 [77]	مطالعه مقطعی، n=486 زنان ایرانی (۴۰-۶۰ سال)	۴۱ گروه غذایی با ۱۶۸ مورد FFQ; PCA طرح رژیم غذایی "غرب"، "سالم" و "سنتی"	CRP, IL-6, SAA, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin	بعد از همسان‌سازی BMI و WC: IL-6 و SAA با رژیم غذایی "غرب" مرتبط است؛ رژیم سنتی (غله، حبوبات، چربی‌های هیدروژنه، سیب زمینی) با IL-6 رابطه مستقیم دارد؛ CRP و sVCAM-1 با رژیم غذایی افراد "سالم" رابطه عکس دارد.
Nettleton, 2006 [81]	مطالعه چند مرکزی اترواسکلروز، n=5089 مرد و زن (۴۵-۸۴ سال)	۴۷ گروه غذایی با ۱۲۰ قلم FFQ, PCA: ۴ طرح رژیم	CRP, IL-6, E-selectin, sICAM-1, هموسیستئین	رژیم غذایی "چربی و گوشت فراوری شده" با IL-6, CRP، و هموسیستئین مرتبط است؛ "دانه‌ها، گوجه‌فرنگی و غلات فراوری شده" با sICAM-1 مرتبط است، رژیم غذایی "میوه و غله کامل" با همه مارکرهای ذکر شده رابطه معکوس دارد.
Heidemann, 2005 [76]	تحقیق آینده‌نگر اروپایی در زمینه سرطان و تغذیه (EPIC)، ۱۹۲ مورد T2D و ۳۸۲ کنترل که با سن و جنس همسان‌سازی شده اند (۳۵-۶۵ سال)	۴۸ گروه غذایی با ۱۴۸ قلم؛ RRR: ۴ طرح رژیم؛ متغیرهای پاسخ: CRP, HbA1c, HDL-C, آدیپونکتین	بروز T2D بعلاوه HDL-C, CRP, HbA1c, آدیپونکتین	رژیم غذایی با افزایش میوه‌های تازه و کاهش نوشیدنی‌ها، گوشت قرمز و فراوری شده، ماکیان، نان جو فراوری شده با آدیپونکتین و HDL-C پلاسمایی بالا و CRP، HbA1c پایین مرتبط است؛ نمره بالای برای رژیم غذایی تعیین شده است که منجر به بروز پایین T2D شده است.
Lopez-Garcia, 2004 [75]	مطالعه سلامت پرستار، n=732 زن بدون CVD (۴۳-۶۹ سال)	۳۷ گروه غذایی با ۱۱۶ قلم FFQ, PCA: طرح رژیم "سلامت" و "غربی"	CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin	بعد از همسان‌سازی فاکتورهای مداخله‌گر شامل BMI، رژیم غذایی "غربی" با sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin، CRP رابطه مستقیم دارد؛ گروه‌های غذایی شامل گوشت قرمز فراوری شده، دسر، حبوبات و سیب زمینی سرخ شده فرانسوی؛ بعد از همسان‌سازی رژیم‌های با احتیاط، شامل میوه و سبزیجات زیاد با CRP و E-selکتین رابطه معکوس دارد.

FFQ: پرسشنامه وعده‌های غذایی؛ PCA: آنالیز اصلی ترکیبات؛ RRR: رگرسیون رتبه کاهش یافته؛ CRP: پروتئین واکنشی-C؛ IL-6: اینترلوکین-۶؛ SAA: آمیلوئید سرم؛ TNF- $\alpha$  A فاکتور نکروزتومور- $\alpha$ ؛ sICAM-1: مولکول پیوستگی بین سلولی محلول ۱؛ sVCAM-1: مولکول اتصال سلول عروق محلول-۱؛ WC: دور کمر؛ BMI: شاخص توده بدن؛ T2D: دیابت تیپ-۲؛ PA: فعالیت فیزیکی؛ CVD: بیماری قلبی-عروقی



[19] Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 10730-10735.

[20] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 721.

[21] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature* 2008; 451: 904.

[22] Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Hypoxia induces leptin gene expression and secretion in human preadipocytes: differential effects of hypoxia on adipokine expression by preadipocytes. *J Endocrinol* 2008; 198: 127-134.

[23] Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity: symposium on 'Frontiers in adipose tissue biology'. *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 370-377.

[24] Peppas M, Stavroulakis P, Raptis SA. Advanced glycoxidation products and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 461-472.

[25] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107: 1058-1070.

[26] Yamagishi S, Matsui T. Soluble form of a receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010; 2: 1184-1195.

[27] Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 15596-15601.

[28] Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem* 2009; 55: 229-238.

[29] Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 89-117.

[30] Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.

[31] Pannaciuoli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes* 2001; 25: 1416.

[32] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-2138.

[33] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.

[34] Chen K, Li F, Li J, Cai H, Strom S, Bisello A, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006; 12: 425.

[35] Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2129-2138.

[36] De Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta* 2002; 317: 1-15.

[37] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.

[38] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. *Vasc Med* 2008; 13: 113-121.

[39] Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Silleesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1897-1908.

[40] Pourahmadi M, Erfanian S, Moradzadeh M, Jahromi AS. Non-association between rs7903146 and rs12255372 polymorphisms in transcription factor 7-like 2 gene and type 2 diabetes mellitus in Jahrom City, Iran. *Diabetes Metab J* 2015; 39: 512-517. (Persian).

[41] Mohammadi F, Pourahmadi M, Mosalanejad M, Jamali H, Ghabadifar MA, Erfanian S. Association of estrogen receptor  $\alpha$  genes PvuII and XbaI polymorphisms with type 2 diabetes mellitus

## نتیجه گیری

در حال حاضر مطالعات زیادی در مورد CRP، TNF- $\alpha$  و آدیپونکتین و نقششان در تنظیم التهاب و بیماران دیابتی وجود دارد. مطالعات جمعیتی ارتباط مهم بین CRP، TNF- $\alpha$  پلاسما و افزایش خطر دیابت و بیماری‌های قلبی را گزارش می‌دهند. افزایش غلظت آدیپونکتین با حساسیت انسولین و خطر کم‌تر بیماری‌های قلبی ارتباط دارد. در حالی که کاهش وزن با کاهش CRP، TNF- $\alpha$  و با افزایش آدیپونکتین ارتباط دارد، هنوز مطالعات بیشتر جهت بررسی اثرات ترکیبات غذایی و جذب آنتی‌اکسیدانت‌ها و اثر انواع ورزش‌ها بر روی این سایتوکاین‌ها مورد نیاز است.

## منابع

[1] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

[2] Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527-E533.

[3] Haji-Arabi E, Nobahar M, Ghorbani R. Relationship between depression and knowledge about diabetes with the amount of self-care in patients with type 2 diabetes. *Koomesh* 2018; 210-220. (Persian).

[4] Mohammadi H, Avandi SM. Effect of eight weeks resistance training with ginger supplementation on malondialdehyde and body composition index in type 2 diabetes patients. *Koomesh* 2019; 21: 73-82. (Persian).

[5] Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-1162.

[6] Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 163-168.

[7] Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone Jr MA, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999; 398: 718.

[8] Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119.

[9] Santos MGd, Pegoraro M, Sandrini F, and Macuco EC. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90: 301-308.

[10] Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.

[11] Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- $\alpha$  and adipocyte biology. *FEBS letters* 2008; 582: 117-131.

[12] Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's immunobiology*. Garland science. New York 2008.

[13] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 3015-3025.

[14] Ungvari Z, Sonntag WE, Csiszar A. Mitochondria and aging in the vascular system. *J Mol Med* 2010; 88: 1021-1027.

[15] Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140: 900-917.

[16] Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 18-30.

[17] Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 923.

[18] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-355.

liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J Physiol* 2006; 574: 41-53.

[63] Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 179-187.

[64] Ng TW, Watts GF, Barrett PHR, Rye KA, Chan DC. Effect of weight loss on LDL and HDL kinetics in the metabolic syndrome: associations with changes in plasma retinol-binding protein-4 and adiponectin levels. *Diabetes Care* 2007; 30: 2945-2950.

[65] Simpson KA, Singh MAF. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity* 2008; 16: 241-256.

[66] Egger G, Dixon J. Should obesity be the main game? Or do we need an environmental makeover to combat the inflammatory and chronic disease epidemics? *Obes Rev* 2009; 10: 237-249.

[67] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-1119.

[68] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860.

[69] Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-1050.

[70] Rønn SG, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T. Diabetes and suppressors of cytokine signaling proteins. *Diabetes* 2007; 56: 541-548.

[71] Yuan G, Chen X, Ma Q, Qiao J, Li R, Li X, et al. C-reactive protein inhibits adiponectin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2007; 194: 275-281.

[72] Coppack S, Evans R, Fisher R, Frayn K, Gibbons G, Humphreys S, et al. Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism* 1992; 41: 264-272.

[73] Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-1904.

[74] Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 423-436.

[75] Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1029-1035.

[76] Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J, Klipstein-Grobusch K, Möhlig M, Pfeiffer A, et al. A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)—Potsdam Study cohort. *Diabetologia* 2005; 48: 1126-1134.

[77] Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr* 2007; 137: 992-998.

[78] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-1446.

[79] Wannamethee SG, Whincup PH, Thomas MC, Sattar N. Associations between dietary fiber and inflammation, hepatic function, and risk of type 2 diabetes in older men: potential mechanisms for the benefits of fiber on diabetes risk. *Diabetes Care* 2009; 32: 1823-1825.

[80] Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ. Whole and refined grain intakes are related to inflammatory protein concentrations in human plasma. *J Nutr* 2010; 140: 587-594.

[81] Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1369-1379.

[82] Moradzadeh M, Roustazadeh A, Tabarraei A, Erfanian S, Sahebkar A. Epigallocatechin-3-gallate enhances differentiation of acute promyelocytic leukemia cells via inhibition of PML-RAR $\alpha$  and HDAC1. *Phytother Res* 2018; 32: 471-479.

[83] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 677-685.

in the inpatient population of a hospital in southern Iran. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 270-277.

[42] Erfanian S, Moradzadeh M, Solhjo K, Jahromi AS. Data describing the association between rs266729 polymorphism in adiponectin promoter gene and Type 2 Diabetes Mellitus. *Data in Brief* 2016; 9: 1138-1140.

[43] Erfanian S, Shakeri M, Shakeri H, Rahmanian Z, Sohrabi A, Jahromi AS, et al. Association of rs1883832 SNP in Kozak Region of CD40 Gene with Diabetes Mellitus Type 2: A Case Control Study. *J Int Trans Med* 2019; 7: 25-28. (Persian).

[44] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.

[45] Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997; 272: 971-976.

[46] Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF- $\alpha$  on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflügers Archiv* 2006; 452: 418-427.

[47] Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Båvenholm P, Ericsson CG, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism* 1998; 47: 113-118.

[48] Celec P. Nuclear factor kappa B—molecular biomedicine: the next generation. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 365-371.

[49] Murray DR, Freeman GL. Proinflammatory cytokines: predictors of a failing heart? *Circulation* 2003; 107: 1460-1462.

[50] Qin B, Anderson RA, Adeli K. Tumor necrosis factor- $\alpha$  directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1120-G1129.

[51] Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Vidal H, Hainque B. Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 323-326.

[52] Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci* 2004; 107: 365-369.

[53] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.

[54] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792.

[55] Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003; 52: 1655-1663.

[56] Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, et al. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. *Obesity* 2007; 15: 640-645.

[57] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.

[58] Cnop M, Havel PJ, Utzschneider K, Carr D, Sinha M, Boyko E, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-469.

[59] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941.

[60] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288.

[61] Julius U. Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 246-250.

[62] Viollet B, Foretz M, Guigas B, Horman S, Dentin R, Bertrand L, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the

[86] Zern T, Wood R, Greene C, West K, Liu Y, Aggarwal D, et al. Grape polyphenols lower plasma lipids and apolipoproteins associated with increased risk for cardiovascular disease in pre and post-menopausal women. *J Nutr* 2005; 135: 1911-1947.

[84] Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sütffels K, Lindström J, Martin S, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetologia* 2009; 52: 433-442.

[85] Puglisi MJ, Vaishnav U, Shrestha S, Torres-Gonzalez M, Wood RJ, Volek JS, et al. Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 14.



## Review article

## Inflammatory Cytokines and type 2 diabetes

Mohammad Hassan Jokar (M.D)<sup>†1</sup>, Sima Sedighi (M.D)<sup>†1</sup>, Mehrdad Aghaei (M.D)<sup>†1</sup>, Ashraf Mohamadkhani (Ph.D)<sup>2</sup>, Maliheh Moradzadeh (Ph.D)<sup>\*1</sup>

1 - Golestan Rheumatology Research Center, Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

2 - Assistant Professor of molecular genetics, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 17 32239791 Moradzadeh63@yahoo.com

Received: 17 Sep 2019; Accepted: 17 Dec 2019

† These authors contributed equally to this paper.

Inflammatory cytokines increase in patients with type 2 diabetes (T2D) and metabolic syndrome. This review focuses on inflammatory cytokines such as C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), and adiponectin, a cytokine produced by adipose tissue and associated with insulin sensitivity. Despite the major role of cytokines in the development of T2D, in the case of adiponectin still is a matter of debate as the best strategy to change proper inflammatory response.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, C - reactive protein, Tumor Necrosis Factor-alpha, Adiponectin, Cytokines.