مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۲۱ ـ ۲۱۳ (مرداد ـ شهریور ۱۳۹۵)

مقاله‌ی مروری

ارتباط لپتین با بیماری‌های خودایمن

مریم فنائی، دکتر سید حمید زرکش اصفهانی، سحر اسکندری، غزال باب المراد، شراره حریرچی، مرضیه رضایی، سمیه سبزعلی، مینا سیف‌زاده

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران، دکتر سید حمید زرکش اصفهانی؛ e-mail: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk

چکیده

مقدمه: لپتین هورمونی ضد چاقی و تنظیم کننده‌ی پاسخ ایمنی است که اطلاعات مهمی در ارتباط با سطح متابولیک و عملکرد سیستم ایمنی فراهم می‌کند. این ملکول، سایتوکاینی است که ترشح ترکیبات فاز حاد، مانند اینترلوکین یک و TNF-α، را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این هورمون بین تغذیه و پاسخ‌های سیستم ایمنی ارتباط برقرار می‌کند؛ به صورتی که با کاهش مواد غذایی، غلظت لپتین پلاسما کاهش یافته و منجر به عملکرد ناقص سیستم ایمنی می‌شود. افزایش سطح لپتین خون در چاقی، افراد چاق را به بیماری‌های قلبی عروقی، خودایمنی و سرطان حساس می‌کند. یافته‌های قبلی در زمینه‌ی لپتین بیانگر نقش متابولیکی بسیار مهم این پروتئین هستند، اما مطالعات اخیر نشان می‌دهند که لپتین برروی بسیاری دیگر از فعالیت‌های بدن، مانند خون سازی، گرمازایی، تولید مثل، رگ زایی و تنظیم بدن برای تغییرات ایمنی نیز تاثیر دارد. هدف این مطالعه، بررسی جدیدترین یافته‌های مربوط به نقش لپتین در بیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی، مانند مالتیپل اسکلروزیس، سوریاسیس، بیماری تیرویید خودایمن، لوپوس اریتماتوزیس، اندومتریوز، و روماتوئید آرتریت است.

واژگان کلیدی: لپتین، گیرنده‌ی لپتین، خود ایمنی، اختلالات ایمنی

دریافت مقاله: ۹۴/۱۰/۱۴ـ دریافت اصلاحیه: ۹۵/۴/۲ ـ پذیرش مقاله: ۹۵/۴/۲۱

مقدمه

لپتین یک هورمون پپتیدی غیرگلیکوزیله‌ی ۱۶ کیلودالتونی است که به وسیله‌ی ژن obese (*ob*) کد می‌شود.[۱] ساختار سه بعدی لپتین از یک موتیف با ۴ هلیکس تشکیل شده است که شباهت زیادی به ساختار خانواده‌ی اینترلوکین شش (IL-6) دارد.[۲] این هورمون دارای گیرنده‌ای به نام ObR است که از اعضای سوپرخانواده‌ی گیرنده‌ی سایتوکاین یک می‌باشد.[۳] موتاسیون ارثی در ژن لپتین یا گیرنده‌ی آن در انسان یا موش می‌تواند منجر به چاقی زودرس و شدید شود.[۴]

لپتین با شش نوع گیرنده (گیرنده ی لپتین a تا f) می‌تواند واکنش اتصالی برقرار کند. آن‌ها تحت عنوان ObR شناخته می‌شوند و شامل یک ایزوفورم بلند (ObRb)، چهار ایزوفورم کوتاه (ObRa، ObRc، ObRd و ObRf) و یک ایزوفورم ترشحی (ObRe) هستند. ژن تولید کننده‌ی گیرنده‌ی لپتین در کروموزوم شماره ۱ انسان و شماره ۱۰ موش قرار گرفته است. گیرنده‌های مختلف لپتین در انواع مختلف سلول‌ها و بافت‌ها تشخیص داده شده‌اند. گیرنده‌ی لپتین نوع b تنها ایزوفورمی است که می‌تواند علامت دهی درون سلولی را فعال کند و این گیرنده به مقدار زیادی در هسته‌ی هیپوتالامیک یافت می‌شود. لپتین به هسته‌های ونترومدیال هیپوتالاموس که به مرکز اشتها معروف است متصل می‌شود. گیرنده‌ی لپتین از دو دایمر تشکیل شده است که توسط یک پیوند دی‌سولفیدی به هم متصل می‌شوند و ساختار تترامری را به وجود می‌آورند. ایزوفورم کوتاه a گیرنده‌ی لپتین، در انتقال لپتین از میان سد خونی – مغزی نقش دارد.[۳]

بیان گیرنده‌ی لپتین نه تنها در هیپوتالاموس، بلکه در انواع سلول‌های ایمنی ذاتی و سلولی نیز صورت می‌گیرد.[۵] تشخیص بیان این گیرنده بر سطح PBMCs (مونوسیت‌های خون محیطی) انسان در سال ۲۰۰۱

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

توسط زرکش[i] و همکارانش گزارش شد[۶] و طی مطالعات حاتمی باروق[ii] و همکارانش نیز به اثبات رسید.[۷] هنگام اتصال لپتین به گیرنده‌ی خود، گروهی از واکنش‌ها به صورت آبشاری فعال می‌شوند؛ به صورتی که درابتدا تایروزین کیناز فعال شده و آن هم بر روی گیرنده‌ی سایتوکاین اثر گذاشته و باعث اتصال آن به فعال کننده‌های رونویسی مانند STAT (Signal Transducer and Activator Transcription) می‌شود. STAT به سمت هسته رفته و بیان بعضی ژن‌ها مانند تنظیم کننده‌های منفی (مانند مهارکننده‌ی سیگنالینگ سایتوکاین) را القا می‌کند.[۸]

لپتین یک هورمون شبه سایتوکاین است که اولین بار در بافت چربی شناسایی شد و به طور عمده از این بافت ترشح می‌شود.[۹] نتایج مطالعات قبلی بر روی بافت چربی نشان داده‌اند که بین تغذیه، متابولیسم و تنظیم پاسخ‌های ایمنی ارتباط وجود دارد.[۱۰] در بررسی ژانگ[iii] و همکارانش مشخص شد که لپتین بر عملکرد سیستم ایمنی نیز اثرگذار است.[۹] بررسی‌های لاکاوا و ماتارس[iv] و هم‌چنین زرکش و و همکارانش نشان داده‌اند که لپتین به عنوان تنظیم کننده‌ی هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌تواند فعالیت داشته باشد و[۱۱-۱۲] شبیه سایر سایتوکاین‌های پیش التهابی، سلول-های پیش التهابی را فعال، تمایز سلول‌های Th1 را القا و تولید سایر سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α, IL-2 و IL-6 را تنظیم می‌کند.[۱۲،۱۳]

لپتین تاثیر مستقیمی بر سلول‌های T دارد. در هنگام گرسنگی، میزان لپتین کاهش پیدا می‌کند و در همین حال سیستم ایمنی نیز ضعیف‌تر عمل می‌کند. اگرچه، وقتی ذخیره انرژی بدن کافی نباشد، سیستم ایمنی ضعیف‌تر عمل می‌کند و احتمال عفونت و مرگ بیشتر می‌شود، چاقی نیز که نشانه-ای از انرژی مازاد در بدن است، با افزایش حساسیت به عفونت و عدم سلامتی در ارتباط است. تاثیر لپتین بر سیستم ایمنی اکتسابی با مطالعه‌ی سلول‌های CD^{+}_{4} بررسی شده است. افزایش لپتین بر واکنش مخلوط لنفوسیتی[v] (MLR) باعث القای افزایش تمایز سلول CD4+T می‌شود. به نظر می‌رسد لپتین بر تعادل سلول‌های T کمکی تاثیر می‌گذارد که نتیجه‌ی آن افزایش میزان سلول T کمکی نوع ۱ است. لپتین باعث تحریک تولید Th1 توسط سایتوکاین‌های پیش التهابی، از جمله اینترلوکین ۲، اینترفرون گاما، تومور نکروز آلفا و اینترلوکین ۱۸، می‌شود که همه این‌ها نتیجه کاهش تولید سایتوکین‌های Th2 مانند اینترلوکین ۴، ۵ و ۱۰ هستند. موش‌هایی که فاقد گیرنده‌ی لپتین هستند، این پاسخ را نشان نمی‌دهند که بیانگر این است که این تاثیر ارتباط مستقیمی با بیان گیرنده‌ی لپتین بر لنفوسیت‌های T دارد. به نظر می‌رسد که لپتین به عنوان تنظیم کننده‌ی نمو و فعالیت سلول کشنده‌ی طبیعی نیز عمل می‌کند. چرا که موش‌هایی که فاقد گیرنده لپتین هستند، دچار کمبود سلول‌های کشنده‌ی طبیعی در طحال، ریه و خون محیطی خود می‌شوند.[۱۴]

از فعالیت‌هایی که به لپتین نسبت داده می‌شود، تغییر پاسخ‌های سیستم ایمنی به سمت Th1 است، زیرا قادر به تسریع تولید سایتوکاین‌های التهابی از مونوسیت‌های خونی است[۵-۱۲] و در مدل‌های حیوانی باعث حساسیت به بیماری خود ایمنی،[۱۵] مانند انسفالوپاتی خود ایمن،[۱۶] آرتریت،[۱۷] و برخی بیماری‌های التهابی مزمن مانند آترواسکلروز می-شود.[۱۸] چندین مطالعه‌ی انجام شده بر روی انسان نیز مشخص کرده‌اند که میزان سطح لپتین با اختلالات خودایمنی، بروز عفونت و بیماری‌های متابولیک و اندوکرین مرتبط است.

به طور کلی، نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که لپتین نقش مهمی در بیماری‌زایی چندین بیماری خودایمن و تنظیم پاسخ ایمنی دارد؛[۱۹-۲۲] به طوری‌که برای درمان برخی اختلالات خودایمنی، استفاده از آنتاگونیست لپتین پیشنهاد شده است.[۲۳] هدف از این مقاله، بررسی جدیدترین مطالعات مربوط به نقش لپتین دربیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی بود.

ارتباط لپتین با بیماری مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS)، نوعی اختلال در سیستم عصبی مرکزی است. این بیماری توسط واکنش سلول‌های T خودواکنشگر با تشکیلات و اجزای بافت مغز و طناب نخاعی ایجاد می‌شود و با آسیب رساندن به صفحات میلین این قسمت‌ها، منجر به فلج مزمن یا MS عود کننده- فروکش کننده[vi] (RRMS) می‌شود. محققین ثابت کرده‌اند که در این این بیماری سلول‌های $CD4^{+}$ Th1 که در خون و مایع مغزی نخاعی وجود دارند با سلول‌های میلین فعال شده، واکنش

i -Zarkesh
ii -Hatami-Baroogh
iii- Zhang
iv -La Cava and Matarese
v -Mixed lymphocytes reaction
vi- Relapsing-remitting multiple sclerosis

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

می‌دهند.[۲۴] سلول‌های $CD4^+$ Th1، اینترلوکین ۱۷ (Th-17) را ترشح می‌کنند. Th-17 قادر به تولید IL-17a، IL-17f، IL-21، IL-9، IL-22 و TNF است و به این ترتیب سبب پیشرفت التهاب در این بیماری می‌شود. بر اساس مطالعات انجام شده، چاقی تاثیر منفی روی تنظیم سلول‌های T کمک کننده $CD4^+$ دارد و تکثیر این سلول‌ها را مهار می‌کند. بیماران چاق، تعداد کمتری از $CD4^+$، $CD25^+$، FOXP3 و سلول‌های T تنظیم کننده را دارند. در این بیماران، لپتین تزریق شده به زیر جلد برای درمان، قادر به واکنش و ایجاد پاسخ توسط $CD4^+$، $CD25^+$، FOXP3 و سلول‌های T تنظیم کننده نیست.[۱۴،۲۴]

لپتین فاکتور موثر روی سوخت و ساز بدن و عامل احتمالی برقراری ارتباط بین تغذیه و سیستم ایمنی بدن است. چاقی سبب افزایش پاسخ‌های التهابی و آزاد سازی سایتوکاین‌ها می‌شود و در نهایت به دلیل داشتن تاثیر نسبی بر پاسخ‌های ایمنی بدن در سنین ۲۰ سالگی و همچنین در دوران نوجوانی یا اوایل دوران بلوغ سبب افزایش خطر ابتلا به MS می‌شود. بیماران MS چاق، مقادیر بیشتری از IL-1α، IL-2، IL-6، IL-15، IL-17، اینترفرون گاما و سلول‌های تولید کننده TNF-α را در مقایسه با افراد لاغر مبتلا به این بیماری دارند. از آن‌جایی که افزایش لپتین از القای آپوپتوزیس از طریق افزایش بیان ژن‌هایی مانند *BCL-2*[i] که در مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نقش دارند، جلوگیری می‌کند، بنابراین بیماران مبتلا به این بیماری در مقایسه با افراد سالم، مستعد ابتلا به سرطان نیز هستند. افراد چاق، لپتین سرم بالاتری دارند. مشخص شده است که لپتین بالا، سیستم ایمنی را به سمت پاسخ‌های پیش التهابی هدایت می‌کند. بیماری مالتیپل اسکلروزیس نیز در اثر فعالیت‌های التهابی سیستم ایمنی ایجاد می‌شود و از آن‌جا که میزان لپتین سرم در افراد مبتلا به MS بالاتر از افراد طبیعی است، رابطه بین لپتین و این بیماری بهتر مشخص می‌شود.[۲۴،۲۶]

نتایج متناقضی از اندازه‌گیری میزان لپتین در بیماران مبتلا به MS به دست آمده است. در واقع، نقش لپتین در بیماری‌زایی MS کاملا شناخته نشده است. بعضی از محققین، افزایش لپتین سرم در بیماران مبتلا به MS را گزارش کرده‌اند. در برخی مطالعات دیگر، وجود تفاوت قابل توجهی در سطح لپتین سرم بین افراد مبتلا به MS و افراد سالم گزارش شده است. تفاوت بین نتایج محققین را می‌توان به حجم نمونه‌ی افراد مورد بررسی و معیارهای ورود و خروج آن‌ها در مطالعات نسبت داد.[۲۷]

ارتباط لپتین با بیماری سوریاسیس[ii]

سوریاسیس یک بیماری یا اختلال دایمی است که به وسیله‌ی کاهش ۸ برابری در زمان چرخه‌ی سلولی و افزایش دو برابری در تعداد تقسیمات سلولی سلول‌های کراتینوسیت، در مقایسه با سلول‌های پوست سالم، مشخص می‌شود. تمایز غیرطبیعی کراتینوسیت‌های انتهایی پوست، یکی از مشخصات مهم ضایعات سوریاسیس است. سوریاسیس نوعی التهاب پوستی سیستمیک مزمن با واسطه‌ی سلول‌های T است که معمولا با ظهور اریتروماتوز و پلاک‌های پوسته پوسته شونده در نواحی مختلف پوست بدن همراه می‌شود. اتیولوژی بیماری ناشناخته است، اما محققین معتقد هستند که بیماری تحت تاثیر ژنتیک و عوامل محیطی خارجی، نظیر عفونت به ویژه با باکتری‌های استرپتوکوک بتا همولیتیک، استرس و تروما ایجاد می‌شود.[۲۸،۲۹]

در مورد وجود ارتباط بین لپتین سرم، سوریاسیس و چاقی اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد. بعضی از محققین معتقد هستند که افزایش چربی خون با سوریاسیس مرتبط است و لپتین به عنوان یک فاکتور آنتاگونیست برای بروز این بیماری عمل می‌کند. یکی از پروسه‌هایی که در بیماری سوریاسیس اتفاق می‌افتد، هیپرپلازی اپیدرمی است که نشان داده است که لپتین می‌تواند در این پروسه نقش داشته باشد. بنابر نظر این محققین، بررسی مقادیر لپتین در بیماران مبتلا، وجود ارتباط بین سوریاسیس و شدت بیماری را ثابت کرده است[۳۰،۳۱] اما نتایج تحقیقات متعددی، وجود تفاوت معنی‌دار بین مقادیر لپتین سرم در بیماران لاغر مبتلا به سوریاسیس را در مقایسه با بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های پوستی نشان داده است. به نظر این محققین، چاقی ربطی به بیماری سوریاسیس ندارد. نتایج تحقیقات دیگری، امکان مشارکت موثر لپتین در ایمونوپاتوژنسیتی سوریاسیس و سایر بیماری‌ها را به عنوان یک کوفاکتور حتی در افراد لاغر نشان داده است.[۲۵]

i -*B cell-lymphoma2*

ii- Psoriasis

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

ارتباط لپتین با بیماری اندومتریوز[i]

اندومتریوز بیماری مزمنی است که با فعال شدن غیر متعادل سلول‌های B پلی کلونال همراه است. افزایش فعالیت سلول‌های پلی‌کلونال B، شاخصه‌ای از بیماری‌های خود ایمن کلاسیک است که در اثر آن چندین نوع آنتی‌بادی خود ایمن تولید می‌شود.[۳۵-۳۲] این فعال شدن غیر عادی سلول‌های B پلی کلونال این فرضیه را به وجود آورد که احتمالا اندومتریوز از جمله بیماری‌های خودایمن است. از طرفی، به نظر می‌رسد علایمی که در ارتباط با اندومتریوز به وجود می‌آید، به خاطر التهاب صفاقی در آن قسمت از بدن است. در این بیماری، ماکروفاژهای فعال، لنفوسیت‌های لگن و سطح سایتوکین‌های خاصی افزایش پیدا می‌کند که خود تاییدی بر این فرضیه است. سایتوکین‌هایی که در این قسمت بدن تولید می‌شوند، میزان التهاب را مشخص می‌کنند. ترشح مواد پیش التهابی توسط ضایعات اندومتریوز و سلول‌های ایمنی مربوط به محیط صفاقی باعث شروع وقایعی می‌شود که منجر به تکثیر و تهاجم سلول‌ها، به کار گیری مویرگ‌ها برای رشد ضایعات و جذب لکوسیت‌ها به این محل می‌شود که در نهایت باعث ایجاد التهاب می‌شود. [۳۶]

شواهد نشان می‌دهند که لپتین، عملکرد بیولوژیکی مشخصی در مایع موجود در رحم افراد طبیعی، لانه گزینی جنین و بازسازی مایع رحمی دارد. مشخص شده است که سیگنال‌های لپتین برای چسبندگی، تکثیر، حیات و مهاجرت سلول‌های رحم ضروری هستند. در چند سال اخیر مشخص شده است که در زنانی که اندومتریوز دارند، غلظت لپتین در مایع صفاقی آن‌ها افزایش پیدا می‌کند. این باعث شده است که موضوع ارتباط بین چاقی ناشی از افزایش لپتین و اندومتریوز موضوع بحث برانگیزی شود. در مطالعات قبلی، علت بیان بیش از حد لپتین در مایع صفاقی در این بیماری مورد مطالعه قرار گرفته است و گفته شده که چربی موضع مورد نظر می‌تواند به عنوان منبعی برای لپتین صفاقی به حساب آید. اما برخی محققین این پیشنهاد را می‌دهند که ضایعاتی که در اندومتریوز به وجود می‌آیند نیز می‌توانند محل مهمی برای تولید لپتین باشند که منجر به بالا رفتن غلظت لپتین در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز می‌شود. نتایج بررسی‌ها نشان داده‌اند که بیان لپتینی که در ارتباط با اندومتریوز است، در اثر کمبود اکسیژن در بافت-های بدن نیز می‌تواند القا شود. در این صورت می‌توان گفت اگر چه منبع اصلی لپتین صفاقی، چربی است، نقش بافت‌های اندومتریوز شده یا دیگر سلول‌ها نیز در این امر غیر قابل انکار است.[۳۷]

در مورد ارتباط لپتین با اندومتریوز می‌توان گفت نقش لپتین در سلول‌های اندومتریوزی و بیماری‌زایی اندومتریوز حتمی است، ولی مکانیسم پاسخ لپتین هنوز نامشخص است. گیرنده‌ی لپتین در بافت‌های متنوعی در بدن، شامل سیستم تناسلی محیطی (مانند تخمدان و جفت)، رحم افراد طبیعی و رحم سرطانی شده بیان می‌شود. نتایج مطالعات نشان می-دهند که گیرنده‌ی لپتین در سلول‌های اپیتلیال و استرومای رحم و سلول‌های استرومای بافت‌های اندومتریوز (بافتی که در خارج رحم لانه گزینی کرده است) وجود دارد. البته تفاوت معنی‌داری در بیان گیرنده‌ی لپتین در زنانی که دچار اندومتریوز شده‌اند و افراد غیرمبتلا مشاهده نشده است. اگرچه بیان گیرنده‌ی لپتین ارتباط زیادی به مرحله‌ی بیماری، اندازه‌ی بافتی که در خارج رحم لانه گزینی شده است، مرحله‌ی قاعدگی و سن ندارد، بافت‌هایی که در خارج رحم لانه گزینی کرده‌اند میزان بیشتری از لپتین را نسبت به رحم-های معمولی بیان می‌کنند. جالب است که واکنش ایمنی گیرنده‌های لپتین در سلول‌های اپیتلیال بیشتر از سلول‌های استروما است که این حالت هم در رحم طبیعی و هم در بیماران اندومتریوز وجود دارد. بیان پروتئین گیرنده‌ی لپتین در مجرا و غدد اپیتلیوم رحم انسانی و کشت سلول‌های اپیتلیال رحمی نشان داده شده است.[۳۸]

نتایج مطالعات نشان می‌دهند که لپتین می‌تواند در توسعه و یا پیشرفت اندومتریوز نقش داشته باشد. این هورمون، رشد سلول‌های اپیتلیال رحم را در مسیرهای JAK2/STAT3 و ERK تحریک می‌کند. رشد این سلول‌ها می‌تواند باعث التهاب و درد لگنی مزمن شود. به علاوه، فعالیت وابسته به لپتین مسیرهای JAK/STAT و ERK می‌تواند در درد لگن نقش داشته باشد که این کار را با تنظیم بیان سایتوکین‌های پیش التهابی انجام می‌دهد. به عنوان مثال، سیگنال STAT3، بیان تومور نکروزیز فاکتور آلفا و IL-1b را تنظیم می‌کند که این عامل نقش مهمی در دردهای مزمن دارد. در هر حال هنوز به صورت واضحی مشخص نیست که چطور لپتین در القای رشد سلول‌های رحم دخالت دارد و مکانیسم ملکولی دقیق پاسخ به لپتین هنوز قابل بررسی است.[۳۹]

i -Endometriosis

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

ارتباط لپتین با بیماری تیروییدیت خودایمن

طیف گسترده‌ای از بیماری‌های خودایمنی در اثر حمله‌ی بدن به غده تیرویید ایجاد می‌شود که بیماری گریوز[i] (نوعی پرکاری خودایمن تیرویید که معمولاً با بیرون زدگی چشم از حدقه همراه است) [۴۰] و هاشیماتو[ii] و التهاب تیرویید پس از زایمان از جمله آن‌ها است. هاشیماتو نوعی بیماری خودایمنی معمول و شناخته شده‌ی اختلالات غدد درون‌ریز است که با کم کاری تیرویید نمود پیدا می‌کند. مشخصه‌ی این بیماری، گواتر با تهاجم لنفوسیتی به همراه تولید آنتی‌بادی-های تیرویید در سرم و تظاهرات سیستمیک کم کاری تیرویید است.

هاشیماتو نوعی بیماری چند عاملی است که در نتیجه‌ی تعامل بین عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی مثل موادشیمیایی سنتزی و عفونت به وجود می‌آید. عملکرد تیرویید به صورت گسترده‌ای در افراد چاق مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که سطح هورمون‌های تیروییدی در ارتباط مستقیم با نمایه‌ی توده‌ی بدنی[iii] (BMI) است. در واقع، سطح لپتین و نسبت لپتین بر BMI در افراد مبتلا به التهاب تیرویید پس از زایمان، بالاتر از افراد گروه شاهد بعد از اولین سال زایمان است. علاوه بر این، در بیماری گریوز، هورمون‌های تیروییدی باعث افزایش سطح لپتین سرم در طول مهار گیرنده‌های بتا آدرنرژیک می‌شوند. سرا[iv] و همکارانش عملکرد تیرویید و سطح لپتین سرم و درصد چربی بدن را در ۱۵ بیمار زن در طی ۴ حالت بررسی کردند: ۱) قبل از درمان ۲) درمان با آنتاگونیست‌های بتاآدرنرژیک (a وb تیروئید پرکار)، ۳) درمان با آنتاگونیست همراه با علاوه داروهای ضدتیروئید و ۴) درمان با داروهای ضد تیرویید به تنهایی. درمان با آنتاگونیست‌ها به تنهایی سطح لپتین سرم و درصد چربی بدن را به مقدار زیادی، نسبت به حالت هیپوتیروییدی، کاهش داد. براساس مطالعات انجام شده، هورمون تیرویید می‌تواند سطح لپتین سرم را در طی دریافت داروهای سرکوب کننده‌ی بتاآدرنرژیک در افراد مبتلا به گریوز افزایش دهد. بنابراین به نظر می‌رسد که هورمون‌های تیروییدی می‌توانند ترشح هورمون لپتین را تنظیم کنند.[۴۱] اریکسون[v] و همکارانش در مطالعه‌ی خود نشان دادند که سطح لپتین در بیماران افتالمی گریوز ۶ تا ۳۷ برابر بیشتر از افراد گروه شاهد است.[۴۲] ازاتا[vi] و همکارانش تاکید کردند که شاید لپتین نقش مهمی در بروز بیماری گریوز داشته باشد. با این حال، اطلاعات کمی درباره‌ی غلظت لپتین پلاسما در بیماران مبتلا به گریوز، با یا بدون افتالموپاتی، وجود دارد. آن‌ها عنوان کردند که تفاوت معنی‌داری بین بیماران و افراد شاهد و هم‌چنین بین افراد با یا بدون افتالموپاتی وجود ندارد. هم‌چنین ارتباطی بین سطح لپتین پلاسما و شاخص افتالموپاتی یا پروپتوزیس دیده نشد. بنابراین نتیجه گرفتند که اگرچه ترشح لپتین موضعی را نمی‌توان نادیده گرفت، اما یافته‌ها نشان می‌دهند که لپتین در گردش پلاسما تاثیر مستقیم و چشمگیری در شاخص افتالموپاتی یا فیزیولوژی افتالموپاتی گریوز ندارد.[۴۳] علاوه بر تغییرات هورمونی مرتبط با چاقی، برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند که افراد چاق، بیشتر مستعد ابتلا به هاشیماتو هستند و این حقیقت که درمان با تیروکسین[vii] (T4) باعث کاهش سطح لپتین بدون تاثیر بر BMI می‌شود، به ارتباط بین تیروئید و لپتین تاکید می‌کند. در مطالعات اخیر، به ارتباط بین تولید اتوآنتی‌بادی-های بر علیه تیرویید که مرتبط با افزایش میزان لپتین است، اشاره شده است. سطح لپتین به صورت مستقیم با هورمون محرک تیروییدviii (TSH) سرم و به صورت منفی با تیروکسین آزاد[ix] (FT4) در ارتباط است که شاید بتواند در افراد مونث، پیش‌آگهی خوبی از بیماری تیروییدیت خودایمن را نشان دهد. بیاگ[x] و همکارانش لپتین سرم را در زنان مبتلا مبتلا به پرکاری تیرویید اندازه‌گیری کردند و نشان دادند که کاهش سطح لپتین سرم در بیماران هیپرتیرویید نشان دهنده‌ی برهمکنش مهم بین FT4، تری‌یودوتیرونین آزاد[xi] (FT3) و TSH با لپتین است.[۴۴]

ارتباط لپتین با بیماری روماتوئید آرتریت[xii]

مطالعات ۲۰ سال گذشته، دستاوردهای مهمی را در رابطه با نقش لپتین در روماتوئید آرتریت ارائه داده‌اند. لپتین نقش مهمی در اثرات پیش التهابی، به خصوص التهاب‌های مزمن دارد. بررسی مدل‌های حیوانی روماتوئید آرتریت

i- Graves disease
ii- Hashimoto's thyroiditis
iii -Body mass index
iv -Sera
v- Erickson

vi-Ozata
vii- Thyroxine
viii- Thyroid-stimulating hormone
ix- Slobodni tiroksin
x- Baig
xi- Slobodni trijodtironin
xii -Rheumatoid arthritis

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

نشان دهنده‌ی نقش لپتین در التهاب مفاصل است. در بیماران با رماتیسم مفصلی، مطالعات زیادی برای اندازه گیری سطح لپتین در جریان خون و حفره مفصلی صورت گرفته است که نشان دهنده‌ی سطح بالاتر لپتین در این افراد است [۴۵] که البته این امر به مناطق مختلف جغرافیایی، سن، نژاد، طول بیماری و فعالیت بیماری نیز وابسته است.[۴۶] در واقع لپتین با تاثیری که به روی سیستم التهابی دارد، در ایجاد ورم مفاصل انسان نقش دارد.[۴۷] البته در برخی از مطالعات هم گزارش شده است که سطح لپتین سرم در این بیماران تغییر نمی‌کند.[۴۸] در مطالعه‌ای که توسط آولاما[i] و همکارانش صورت گرفت، مشخص شد که تغییر در نسبت لپتین مایع سینوویال[ii] به سرم در ایجاد فرسایش در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتروئید نقش دارد؛ به طوری که در بیماران روماتوئید آرتریت فرسایشی، سطح لپتین در مایع سینوویال نسبت به سرم تفاوت کمتری در مقایسه با افراد روماتوئید آرتریت غیرفرسایشی دارد. در این مطالعه مشخص شد که سطح لپتین به مرور با افزایش روند بیماری و زمان آن زیاد می‌شود.[۴۹] البته در مورد سطح لپتین سینوویال هم نتایج متناقض است.

روماتوئید آرتریت نوعی بیماری التهابی است که مفاصل و بسیاری از اعضا را دربر می‌گیرد. سلول‌های التهابی در سینوویوم،[iii] سایتوکین‌هایی تولید می‌کنند که موجب تکثیر فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژهای سینوویال می‌شوند، که در نهایت به فرسایش استخوان می‌انجامد. در این میان، لپتین نقش مهمی را ایفا می‌کند. نتایج مطالعات نشان داده‌اند که موش های *ob/ob* که دو الل ژن معیوب *ob* را دارند و هورمون لپتین آن‌ها غیر فعال است، مقاومت بیشتری در برابر آنتی‌ژن‌های القا کننده‌ی روماتوئید آرتریت، در مقایسه با موش‌های وحشی، نشان می‌دهند. هم‌چنین مشخص شده است که اعمال روزه‌داری با کاهش سطح لپتین و کاهش فعالیت سلول‌های $CD4^+$، موجب بهبود بالینی بیماری در بیماران روماتوئید آرتریت می‌شود. هم‌چنین لپتین موجب القای تولید طیف وسیعی از سایتوکین‌های پیش التهابی در غضروف مفصل می‌شود، که موجب تغییر شکل سلول‌های غضروفی، آپوپتوز و فعال شدن متالوپروتئازها شده و در نتیجه به التهاب می‌انجامد.[۵۰]

ارتباط لپتین با لوپوس اریتماتوز[iv] سیستمیک (لوپوس منتشر)

لوپوس اریتماتوز سیستمیک[v] نوعی بیماری خود ایمن منتشر است که می‌تواند به واسطه‌ی آنتی‌بادی علیه بافت‌های خودی[vi] و رسوب کمپلکس‌های ایمنی، پوست، مفاصل، قلب، کلیه و دیگر بافت‌ها را درگیر کند و در نهایت منجر به از دست رفتن عملکرد حیاتی اندام‌ها شود. در بیشتر بیماران، آنتی‌بادی‌های خودی چند سال قبل از اولین تظاهرات بالینی در بدن وجود دارند. علت عملکرد معیوب سیستم ایمنی در این بیماری به درستی شناخته نشده است، ولی به نظر می‌رسد عواملی مانند بعضی عفونت‌ها، داروها یا تابش نور خورشید می‌تواند شروع این اختلال را تسهیل کند. تغییرات هورمونی بر روی این بیماری تأثیرگذار هستند. البته عوامل ژنتیکی و پلی‌مورفیسم ژن گیرنده‌ی لپتین نیز می‌تواند در خطر ابتلا به این بیماری نقش داشته باشد.[۵۱-۵۴، ۲۰]

در رابطه با تغییرات هورمونی، می‌توان به نقش آدیپوکین‌ها، به خصوص لپتین، اشاره کرد. به طور کلی، آدیپوکین‌ها مولکول‌های پروتئینی پیام رسانی هستند که به طور عمده توسط سلول‌های چربی تولید می‌شوند. نتایج مطالعات متعدد نشان داده‌اند که تولید آدیپوکین‌ها، از جمله لپتین، آدیپونکتین و رزیستین در بیماری‌های سیستم ایمنی دستخوش تغییر می‌شوند. در رابطه با بیماری لوپوس اریتماتوز منتشر مشخص شده است که سطح سرمی لپتین در افراد بزرگسال مبتلا به لوپوس در مقایسه با افراد شاهد سالم بالاتر است. لپتین از طریق cAMP[vii] سبب افزایش فاگوسیتوز اجسام آپوپتوزی و در نهایت تکثیر سلول‌های T واکنش دهنده‌ی $CD4^+$ به آنتی‌ژن‌های حاصل از آپوپتوز می‌شود. لذا با محدود کردن میزان لپتین می‌توان پاسخ خودایمنی را در بیماران مبتلا به لوپوس تعدیل کرد. البته در بیماران مبتلا به لوپوس دارای ناهنجاری‌های عصبی، در مقایسه با بیماران مبتلا به لوپوس بدون ناهنجاری‌های عصبی، سطوح سرمی لپتین پایین‌تر است؛ چرا که التهاب مزمن فعال ممکن است سطوح سرمی لپتین را کاهش دهد. به طور عمده، مصرف مواد غذایی، وضعیت انرژی، هورمون-

i- Olama
ii -Synovial
iii -Synovium

iv -Lupus Erythematosus
v -Systemic Lupus Erythematosus (SLE)
vi -Tissue-binding autoantibodies
vii- Cyclic adenosine monophosphate

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

های جنسی و حد واسط‌های التهابی به تولید لپتین را تنظیم می‌کنند. همان‌طور که پیشتر اشاره شد، یکی از جنبه‌های بحث بر انگیز اثر لپتین بر سیستم ایمنی بدن، عملکرد آن به عنوان سایتوکاین پیش التهابی است. کمبود لپتین، نه تنها با کاهش التهاب در مدل‌های بیماری‌های خود ایمن همراه است، بلکه با افزایش حساسیت به عفونت‌ها نیز در ارتباط است. علاوه بر این، لپتین منجر به افزایش فشار خون می‌شود و در نتیجه احتمالاً نقش مهمی در شروع و پیشرفت تصلب شرایین در بیماران مبتلا به لوپوس دارد. نشان داده شده است که پارامترهای سفتی شرایین در ارتباط با نمایه‌ی توده‌ی بدنی و فشار خون سیستولیک است. نمایه‌ی توده‌ی بدنی به عنوان یک عامل تعیین کننده در پیشرفت بیماری‌های قلبی- عروقی شناخته شده است. در واقع، بافت چربی احشایی طیف گسترده‌ای از مولکول‌ها را ترشح می‌کند که به همراه سایتوکاین‌های آزاد شده از سلول‌های سیستم ایمنی، تشکیل یک شبکه را می‌دهند. بخشی از این شبکه، در برگیرنده‌ی TNF-α، MCP-1[i]، اینترلوکین-۶ و مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1)[ii] است که تمامی آن‌ها در ایجاد آترواسکلروز نقش دارند.[۵۵-۵۷] به طوری که در یک مطالعه‌ی مقدماتی، بیان بیش از حد لپتین در بیماران مبتلا به لوپوس، به خصوص افراد مونث بارور، اثبات شد. علاوه بر این، لپتین با عوامل مؤثر در سندرم متابولیک و عوامل خطر بیماری-های قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به لوپوس در ارتباط است. لپتین، استرس‌های اکسیداتیو را گسترش می‌دهد و سبب افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال[iii] و اثر احتمالی آن‌ها در سطح زنجیره‌ی تنفسی می‌شود. در نهایت، لپتین سبب تولید افزایش یافته‌ی سایتوکین‌هایی چون TNF-α، اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۶ و تغییر فنوتیپ به سمت سلول T کمک کننده می‌شود که این سلول‌ها در ایجاد بیماری لوپوس دخالت دارند[۵۸-۶۱]

لپتین و حفاظت در برابر گلومرونفریت خود ایمن

مشاهدات اخیر نشان داده‌اند که لپتین پاسخ‌های ایمنی پیش التهابی را تغییر می‌دهد و ممکن است یک حلقه‌ی کلیدی بین کمبود تغذیه و اختلال در عملکرد ایمنی بدن ارائه دهد. موش های *ob/ob* که نقص در لپتین دارند، حفاظت بالایی را در برابر تشکیل گلومرولارهای حلالی، نفوذ ماکروفاژها، ترومبوز گلومرولار و آلبومینوری با کاهش پاسخ علیه آنتی‌بادی موشی نشان می‌دهند. در واقع، این موش‌ها به دلیل نقص در پاسخ ایمنی هومورال و ذاتی، در برابر گلومرونفریت خود ایمن مقاوم هستند. نتایج نشان می‌دهند که لپتین برای القا و نگه‌داری گلومرونفریت لازم است و بستن مسیر لپتین می‌تواند مسیر درمانی برای بسیاری از بیماری‌های خود ایمن باشد.[۶۲]

نتیجه گیری کلی

لپتین نقش موثری در متابولیسم بدن، مقابله با بیماری-ها[۶۳] و ایجاد بیماری‌های خود ایمن دارد. با توجه به این‌که ابتدا نقش لپتین در چاقی مورد بررسی قرار گرفت، تحقیقات زیادی نیز مبنی بر درمان چاقی با استفاده از لپتین انجام شد.[۶۴] در این رابطه، راه‌کارهایی برای درمان چاقی ارائه شد که در بدن افرادی که دارای نقص لپتین هستند، لپتین خارجی یا آنالوگ [۶۵] آن (مترلپتین[iv]) تزریق شود تا درمان صورت بگیرد. در این صورت، لپتین بر جذب غذا در بدن افراد تاثیر گذاشته و باعث لاغر شدن افرادی می‌شود که در عملکرد لپتین در بدن خود با مشکل مواجه هستند. با توجه به نقش موثر لپتین در بسیاری از بیماری‌های خود ایمن، این پیشنهاد داده می‌شود که می‌توان از مهار کننده‌های لپتین در درمان این بیماری‌ها استفاده کرد.[۱۴]

با عنایت به توضیحات فوق در خصوص نقش لپتین در پیشبرد بعضی از بیماری‌ها، پیشنهاد شده است که مهار لپتین بتواند در بهبود این گونه بیماری‌ها نقش مهمی ایفا کند. از آن‌جا که لپتین دارای نقش‌های بسیار زیادی در بدن است، مهار همه‌ی فعالیت‌های آن می‌تواند اثرات بسیار نامطلوبی داشته باشد. به علاوه، تاکنون مهار کننده‌ی لپتین که مجوز استفاده بالینی داشته باشد، در دسترس نیست تا اثرات مهار لپتین روی بیماری‌های مختلف بررسی شود. پیشنهاد شده است که مهار کننده‌ی اختصاصی برای لپتین طراحی شود که بتواند گیرنده‌ی این هورمون را فقط در دسته‌ی خاصی از سلول‌ها مهار کند تا بتواند به صورت اختصاصی مانع بعضی از فعالیت‌های این هورمون شود. در این راستا، آنتی‌بادی با اختصاصیت دوگانه ساخته شده است که بتواند گیرنده‌ی لپتین را فقط روی لنفوسیت‌های T مهار کند.[۶۳] با در دسترس بودن مهارکننده‌های اختصاصی لپتین که بتواند فقط

i- Macrophage and Monocyte Chemoattractant Protein Protein (MCP-1)
ii- Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1)
iii -Reactive Oxygen Species (ROS)
iv- Metreleptin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

بعضی از اثرات لپتین را روی دسته خاصی از سلول‌ها و بافت مهار کند و بررسی اثرات آن‌ها روی مدل‌های حیوانی بیماری‌های خودایمن و سپس کارآزمایی بالینی روی انسان می‌توان در آینده در خصوص نقش لپتین در بیماری‌های خودایمن با قاطعیت بیشتری پاسخ داد.

References

1. Maffei MH, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. Proc Natl Acad Sci 1995; 92: 6957-70.
2. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. Nature 1997; 387: 206.
3. Tartaglia LA. The leptin receptor. J Biol Chem 1997; 272: 6093.
4. 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: 221-9.
5. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced Immunosuppression. Nature 1998; 394: 897.
6. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. J Immunol 2001; 167: 4593-99.
7. Hatami-Baroogh L, Razavi S, Zarkesh-Esfahani H, Tavalaee M, Tanhaei S, Ghaedi K, et al. Evaluation of the leptin receptor in human spermatozoa. Repro Biol Endocrinol 2010; 8: 17.
8. jorbaek B, El Haschimi CK, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. J Biol Chem 1999; 274: 30059.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425–32.
10. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763–70.
11. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity.Nat Rev Immunol. 2004; 4:371–9.
12. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Roos RJ. Leptin indirectly activates human neutrophiles via induction of TNF-alpha. J Immunol 2004; 172: 1809-14.
13. Giuseppe M, Stergios M, Christos S, Mantzoros. Leptin in Immunology. J Immunol 2005; 173: 3137–42.
14. Babaei A, Zarkesh-Esfahani H, Bahrami E, Ross Rj. Restricted leptin antagonism as a therapeutic approach to treatment of autoimmune diseases. Hormones 2011; 10: 16-26.
15. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. J Immunol 2005; 174: 3137-3142.
16. Matarese G, Sanna V, Lochler RI, Sarvctnich N, Fontana S, Zappacosta S, et al. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. Diabetes 2002; 51: 1356-61.
17. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot –Ayer D, et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responces and attenuates experimental arthritis. J Immunol 2002; 168: 875-82.
18. de Gusmao Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 215-23.
19. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? Nat Rev Rheumatol 2011; 7: 528–36.
20. Angelucci F, Mirabella M, Caggiula M, Frisullo G, Patanella K, Sancricca C, et al. Evidence of involvement of leptin and IL-6peptides in the action of interferonbeta insecondary progressive multiple sclerosis. Peptides 2005; 26: 2289-93.
21. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokinesand adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001; 60: 349-56.
22. Batocchi AP, Rotondi M, Caggiula M, Frisullo G, Odoardi F, Nociti V, et al. Leptin as a marker of multiple sclerosisactivity in patients treated with interferonbeta. J Neuroimmunol 2003; 139: 150-4.
23. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawerence E, Cheetham CH. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med 1999; 12: 879-84.
24. Matarese G, Biagio Carrieri P, La Cava A, Perna F, Sanna V, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4+CD25+ regulatory T cells. P Natl Acad Sci USA 2005; 102: 5150–5.
25. Evangelopoulos ME, Koutsis G, Markianos M. Serum Leptin Levels in Treatment-Naive Patients with Clinically Isolated Syndrome or Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Autoimmune Dis 2014; 2014: 1-6.
26. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis? J Leukoc Biol 2008; 84: 893-9.
27. Correale J, Eugenia M, Aguirre B, Farez M. Body Mass Index and Multiple Sclerosis Risk. The Role of Leptin (S24.004). Neurol 2014; 82 (10): Supplement S24.004.
28. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross R. Leptin Indirectly Activates Human Neutrophils via Induction of TNF- α. J Immunol 2004; 172: 1809–14.
29. Cherman A, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbai, MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. Br J Dermatol 2008; 159: 820–6.
30. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA. Leptin and the skin: a new frontier. Exp Dermatol 2010; 19: 12–8.
31. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. J Dermatol 2012; 39: 231–41.
32. Matarese G, Placido G. D, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease?. Trends in Molecular Medicine 2003; 9: 223-8.
33. Haller-Kikkatalo K, Salumets A, Uibo R. Review on Autoimmune Reactions in Female Infertility: Antibodies to Follicle Stimulating Hormone. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 762541.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

34. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? Obstet Gynecol 1987; 70: 115–22.
35. Iborra A, Palacio J. R, Ulcova-gallova Z, Martinez P. Autoimmune Response in Women with Endometriosis. AJRI 2000; 44: 236–41.
36. Oh HK, Choi YS, Yang YI, Kim JH, Leung PC, Choi JH. Leptin receptor is induced in endometriosis and leptin stimulates the growth of endometriotic epithelial cells through the JAK2/STAT3 and ERK pathways. Mol Hum Reprod 2013; 19: 160-8.
37. Wu MH, Chuang PC, Chen HM, Lin CC, Tsai SJ. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up-regulation. Mol Hum Reprod 2002; 8: 456–64.
38. Gonzalez-Robayna IJ, Falender AE, Ochsner S, Firestone GL, Richards JS. Follicle-Stimulating hormone (FSH) stimulates phosphorylation and activation of protein kinase B (PKB/Akt) and serum and glucocorticoid-lnduced kinase (Sgk): evidence for A kinase-independent signaling by FSH in granulosa cells. Mol Endocrinol 2000; 14: 1283–300.
39. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril 2001; 75: 1-10.
40. Leblond CP, Fertman MB, Puppel ID, Cur-tis GM, Radioiodine autography in studies of human goitrous thyroid glands. Arch Pathol Lab Med 1946; 1: 510-41.
41. era N, Yokoyama N, Abe Y, Ide A, Imaizumi M, Usa T, et al. Thyroid hormones influence serum leptin levels in patients with Graves' disease during suppression of beta-adrenergic receptors. Thyroid 2000; 10: 641–6.
42. Erickson DZ, Harteneck DA, Erickson BJ, Dutton CM, Bahn RS. Induction of leptin expression in orbital preadipocyte fibroblasts. Thyroid 2001; 11: 221–6..
43. Ozata M, Uckaya G, Bolu E, Corapcioqlu D, Bingol N, Ozdemir I. Plasma leptin concentrations in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy.med sci monit 2001;7: 696-700.
44. Baig M, Karira KA, Ahmed A, Zaidi P, Niaz K, Kamal S. Serum Leptin level in Hyperthyroid Female Patients. JPMA 2003; 53: 1-6.
45. Toussirot É, Michel F, Binda D, Dumoulin G. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Life Sciences 2015; 140: 29-36.
46. Tian G, Liang J N, Pan H F, Zhou D. Increased leptin levels in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Irish Journal of Medical Science 2014; 183: 659-66.
47. Wisłowska M, Rok M, Jaszczyk B, Stępień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. Rheumatology international 2007; 27: 947-54.
48. Hizmetli S, Kisa M, Gokalp N, Bakici M Z. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis?. Rheumatol Int 2007; 27: 335-8.
49. Olama S M, Senna M K, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. Rheumatol Int 2012; 32: 683-90.
50. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros C S, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. Metabolism 2015; 64: 92-104.
51. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill 2015. p 2124-34.
52. Ma L, Li D, Sookha MR, Fang M, Guan Y, Sun X, et al. Elevated serum leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus.. Pharmazie 2015; 70: 720-3.
53. Amarilyo G, Iikuni N, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin enhances availability of apoptotic cell-derived self-antigen in systemic lupus erythematosus. PLoS ONE 2014; 9: e112826.
54. Afroze D, Yousuf A, Ali R, Kawoosa F, Akhtar T, Reshi S, et al. Serum leptin levels, leptin receptor gene (LEPR) polymorphism, and the risk of systemic lupus erythematosus in Kashmiri population. Immunol Invest 2014; 1-13.
55. Barbosa VS, Francescantônio PL, da Silva NA. Leptin and adiponectin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. Rev Bras Reumatol 2015; 55: 140-5.
56. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2006; 33: 1545–52.
57. Tarzi R M, Cook H T, Jackson I, Pusey CD, Lord GM. Leptin-deficient mice are protected from accelerated nephrotoxic nephritis. The American journal of pathology 2004; 164: 385-90.
58. Araceli GG, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Munoz EG, Salazar-Paramo M, Gonzalez-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2002; 22: 138–41.
59. Yiyun Y, Liu Y, Shi FD, Zou H, Matarese G, La Cava A. Cutting Edge: Leptin-induced RORγt expression in CD4+ T cells promotes Th17 responses in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2013; 190: 3054-8.
60. Harle P, Pongratz G, Weidler C, Buttner R, Scholmerich J, Straub RH. Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 809-16.
61. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Rogoz S. Role of leptin in autoimmune diseases. Maedica 2013; 8: 75-9.
62. Tarzi R M, Cook H T, Jackson I, Pusey CD, Lord GM. Leptin-deficient mice are protected from accelerated nephrotoxic nephritis. The American journal of pathology 2004; 164: 385-90.
63. Morshedi A, Zarkesh-Esfahani S-H, Behjati M. Effect of Leptin on Neutrophils Phagocytosis and Lymphocytes Apoptosis Challenge by Listeria monocytogenes and Escherichia coli 2013; 6: e6389.
64. Mohkam M, Zarkesh-Esfahani SH, Fazeli M. Construction of a Recombinant Fab Fragment of a Monoclonal Antibody against Leptin Receptor. Asian Journal of Biotechnology 2011; 3: 493-506.
65. Fazeli M, Zarkesh-Esfahani H, Wu Z, Maamra M, Bidlingmaier M, Pockley AG, et al. Identification of a monoclonal ntibody against the leptin receptor that acts as an antagonist and blocks human monocyte and T cell activation. J Immunol Methods 2006; 190–200.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

Review Article

Leptin and Autoimmune Diseases

Fanaei M, Zarkesh-Esfahani S-H, Eskandari S, Babolmorad Gh, Harirchi Sh, Rezaei M, Sabzali S, Seifzadeh M

Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, I.R. Iran

e-mail: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk

Received: 04/01/2016 **Accepted**: 11/07/2016

Abstract

Introduction: Leptin, an anti-obesity hormone, is also a regulator of the immune response which sends important signals regarding the metabolic status and immune system function. This hormone/cytokine can affect the secretion of acute phase proteins such as Interleukin-1 and TNF-α and facilitate communication between nutrition and Th1 immune response so that when the food intake reduces, plasma leptin levels decreases, leading to reduced function of the immune system. Increase in blood leptin levels in obesity makes the obese people more susceptible to cardiovascular diseases, autoimmune diseases and cancer. Previous researches demonstrate the important effects of leptin in metabolism, whereas more recent studies show that this molecule has an important role in many other key functions of body such as haematopoiesis, thermogenesis, reproduction, angiogenesis, homeostasis and immune system. This paper aims to review the most recent findings regarding the role of leptin in the pathology of autoimmune disease, in particular multiple sclerosis, psoriasis, autoimmune thyroid disease, lupus erythematosus, endometriosis and rheumatoid arthritis.

Keywords: Leptin, Leptin receptor, Autoimmune, Immune system disorders

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]