

# بنام خدا

## بیماری روماتولوژی و تغذیه

(پاتوفیزیولوژی التهاب و دارو درمانی)



# بیماری های خود ایمنی چیست

- به طور طبیعی سیستم ایمنی توانایی تشخیص سلول های خودی از بیگانه را دارد و به محتویات سلول های خودی پاسخ نمی دهد.
- وظیفه آن مبارزه با عوامل بیگانه مثل ویروس ها، میکروب ها و سلول های خودی تغییر یافته (سلول های سرطانی) می باشد.
- خودایمنی موقعی است که واکنش ایمنی علیه سلول های سالم خودی اتفاق بیافتد هر بیماری ای که نتیجه این پاسخ نامتعارف ایمنی باشد بیماری خودایمنی نامیده می شود

# بیماری خود ایمن (اتوایمیون)

- مثل بیماری سلیاک، دیابت نوع ۱، پورپورای هنوخ-شونلاین، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سندرم شوگرن، گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی آنژیت، تیروئیدیت هاشیموتو، بیماری گریوز، بیماری آرترومبوییدی ایدیوپاتیک، آرتریت روماتوئید اسپوندیلیت آنکیلوزان، پلی میوزیت، درماتومیوزیت و مولتیپل اسکلروزیس
- پس اگر واکنش اتوایمیون منجر به آسیب بافت شود، بیماری های اتوایمیون ایحاد می شود



## علل التهاب ( روماتولوژی، عفونت، سرطان، دارو، غذا، ارثی....)

### علائم آزمایشگاهی

سلول سفید

هموگلوبین

پلاکت

ESR

CRP

IL-1 $\alpha$  و IL-6، TNF

و.....

تست های اختصاصی لوپوس، آرتریت روماتوئید... سرطان...

### علائم بالینی

قرمزی، تورم، گرمی، درد،.....

درد شکمی

درد قفسه سینه

خستگی (مانند لوپوس سیستمیک)

تب (مانند توبرکلوزیس)

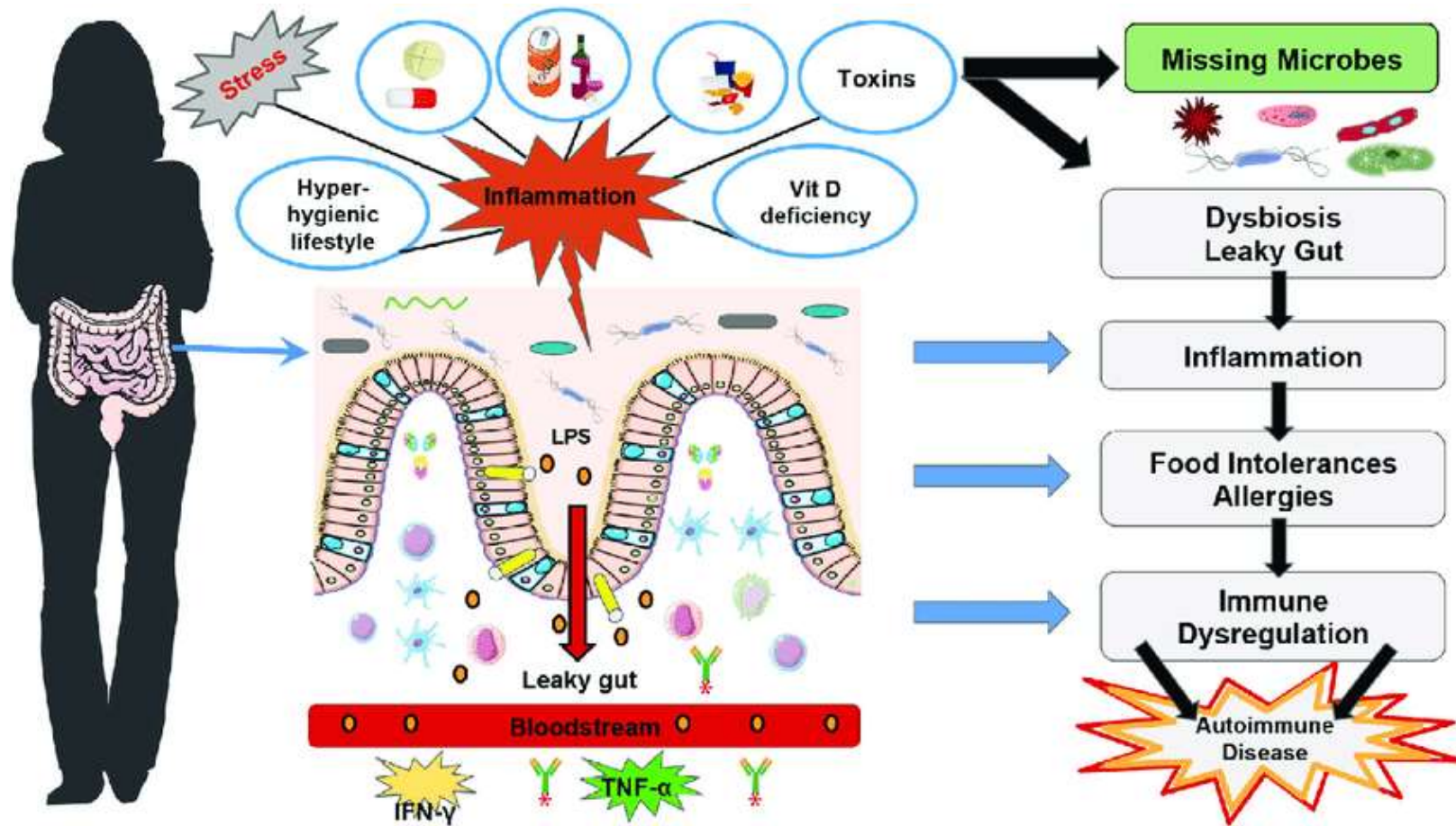
زخم دهان مانند عفونت (HIV)

راش پوستی (مانند پسوریازیس)

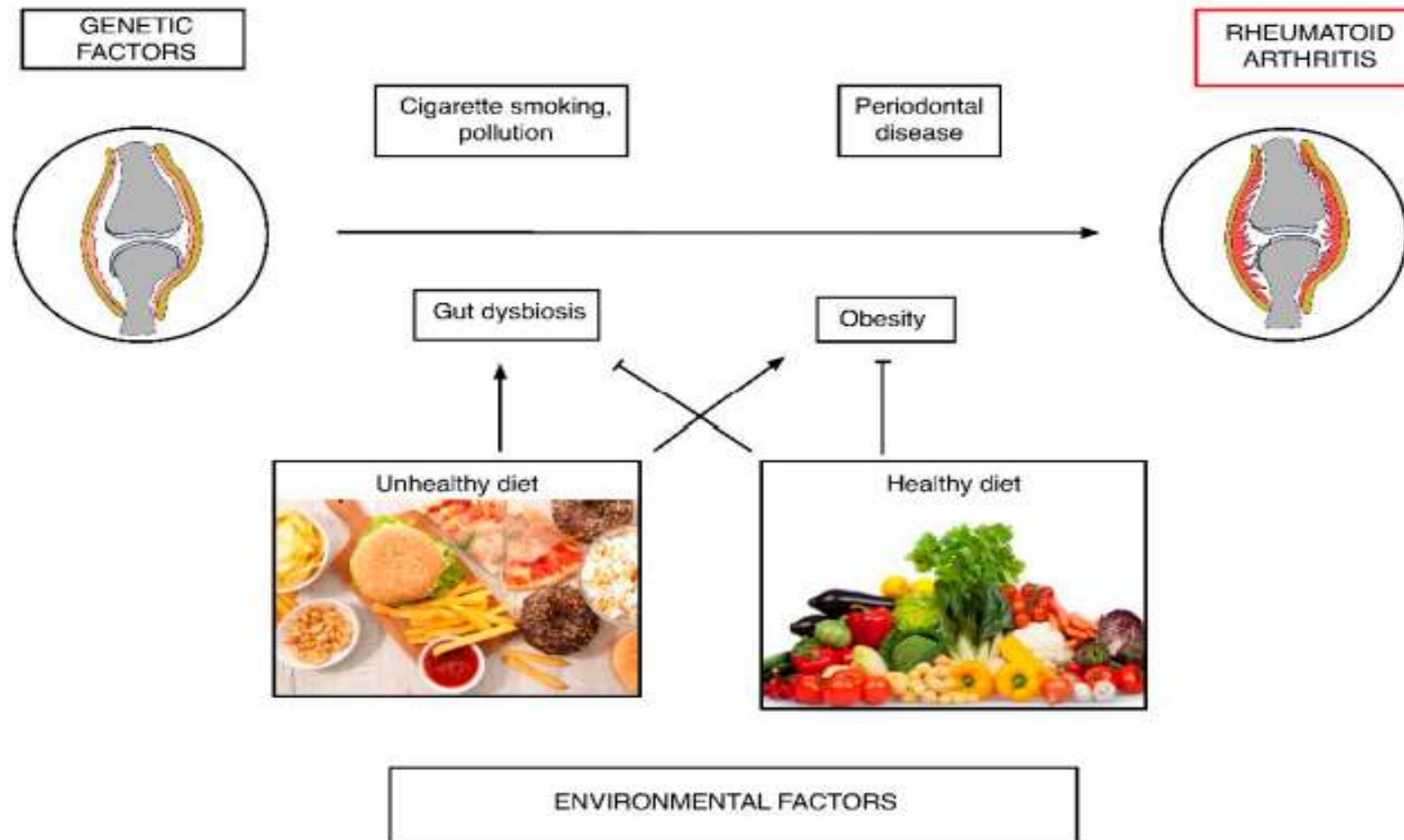
درد یا خشکی مفاصل (مانند آرتریت روماتوئید)

و.....





## نقش رژیم غذایی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید



# آرتریت روماتوئید (rheumatoid arthritis) روماتیسم مفصلی

**شایعترین** بیماری التهابی سیستمیک **مفاصل** بوده و جزء بیماری‌های **خود ایمنی** مزمن محسوب می‌شود.

شیوع جهانی آن حدود **یک درصد** **زنان**، **سیگاری‌ها** و افراد دارای **سابقه خانوادگی مثبت** بیشتر به این بیماری مبتلا می‌شوند





# لوپوس منتشر یا لوپوس اریتماتوس سیستمیک

Systemic Lupus Erythematosus

- در آن سیستم دفاعی بدن، **علیه ارگان‌ها و بافت‌های پیوندی** خودی عمل کرده و به آن‌ها آسیب می‌رساند. **زنان** در مقابل این بیماری **ده‌برابر بیشتر** از مردان آسیب‌پذیرند.

- شکایات اولیه و مزمن این بیماری، شامل تب، ضعف، درد عضلانی، درد مفاصل و خستگی است.



- **غذاهای مفید** برای مبتلایان به لوپوس



- **غذاهای مضر** برای بیماران مبتلا به لوپوس



# اسکلرودرمی Scleroderma

- نوعی بیماری نادر و پیشرونده روماتیسمی است که پوست بیمار **ان ضخیم، سفت و خشک** شده و گاه در انتهای اندامها **زخم** ایجاد می‌شود
- جدی بودن خطر سوءتغذیه
- گاهی با بهترین رژیم غذایی سالم افرادی که اسکلرودرمی دارند دچار **سوءتغذیه** می‌شوند.
- سوءتغذیه در اثر **مصرف ناکافی** مواد مغذی (مشکل در جویدن و تهیه غذا) و **جذب ضعیف** مواد مغذی
- استفاده از **تمام گروه‌های غذایی** در طول روز لازم است.



# بیماری شوگرن



- نوعی **اختلال التهابی مزمن** و وابسته به **دستگاه ایمنی** است که با اختلال در عملکرد غدد **برون ریز** (غدد اگزوکرین) و سایر **تظاهرات سیستمیک** مشخص می‌شود.
- اختلال در عملکرد **غدد اشکی**: خشکی و تحریک‌پذیری چشمها، احساس جسم خارجی در چشم، خراشیدگی قرنیه، قرمزی چشم.
- اختلال در عملکرد **غدد بزاقی**: خشکی دهان، زخم‌های دهانی، پوسیدگی دندان



# نقرس

بیماری **ثروتمندان** نوعی بیماری است که در اثر **افزایش مداوم میزان اسید اوریک** بدن به وجود می‌آید و سبب علائمی از جمله تورم، **حملات التهاب**، آرتروز حاد، **گرمی و قرمزی مفاصل** بدن یا **توفوس** و **سنگ کلیه** می‌شود

**ارتباطی** خاص با مصرف الکل، نوشیدنی‌های حاوی فروکتوز، گوشت و غذاهای دریایی دارد عوامل دیگر عبارتند از **تروما و جراحی**

هر قدر مقدار اسید اوریک بیشتر شود احتمال **کریستال شدن** آن هم افزایش می‌یابد



# تغذیه و فرآیند التهابی

- هر روز ما **مواد مغذی** را از طریق **مخاط دستگاه گوارش** خود می خوریم، هضم می کنیم و جذب می کنیم و به گردش خون می رسد که در نتیجه یک **آبشار از پاسخ های بیوشیمیایی** در سلول ها ایجاد می شود تا در نهایت انرژی تولید شود.

- از سوی دیگر، دریافت ناکافی و نامناسب تغذیه، کاهش فعالیت بدنی و/یا پاسخ های **متابولیکی نامنظم** ممکن است منجر به **تداوم، بدتر شدن یا حتی بروز التهاب یا بیماری های مزمن** شود.

- تحقیقات اخیر به **نقش اساسی تغذیه و متابولیک** در پاتورنز و پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری ها از جمله اختلالات روماتیسمی اشاره دارد

# تغذیه و فرآیند التهابی

بیماری روماتیسمی (RD) نشان دهنده طیف گسترده ای از شرایط سیستمیک است که با التهاب و درد در عضلات یا مفاصل و... مشخص می شود که اثر قابل توجهی بر کیفیت زندگی دارد.

شواهد نشان می دهد که رژیم غذایی می تواند نقش تعدیل کننده ای در بیماری روماتیسمی و همچنین التهاب و اثر آنتی اکسیدانی داشته باشد.

یک رژیم غذایی سالم می تواند نقشی اساسی در مدیریت بیماری روماتیسمی داشته باشد



# تغذیه و فرآیند التهابی

عوامل تغذیه ای می توانند اثرات **پیش التهابی**، اثرات **ضد التهابی** یا هر دو داشته باشند.

عوامل تغذیه ای در علت انواع اختلالات روماتیسمی، از جمله **نقرس و آرتريت روماتوئيد** نقش دارند.

بسیاری از **بیماران** مبتلا به بیماری روماتیسمی معتقدند **رژیم غذایی نقش مهمی** در علائم آنها دارد.

مکمل غذایی با **اسیدهای چرب امگا ۳** می تواند علائم و نشانه های **التهاب را کاهش** دهد.

## تغذیه و فرآیند التهابی

پزشکان به عنوان بخشی از مراقبت های بالینی استاندارد، توصیه های غذایی را به بیماران مبتلا به **دیابت، بیماری قلبی و چاقی** ارائه می دهند.

اگرچه نقش رژیم غذایی و تغذیه در اتیولوژی و درمان **نقرس** به خوبی تثبیت شده است، ولی نقش تغذیه در سایر بیماری های روماتیسمی **کمتر پذیرفته** شده است.

به طور کلی، توصیه های غذایی **بخشی از عملکرد بالینی استاندارد** برای بیماران مبتلا به بیماری های **روماتیسمی التهابی نیست**.

علیرغم **عدم اعتقاد گسترده پزشکان** در مورد نقش تغذیه، بسیاری از افراد مبتلا به آرتریت معتقدند که غذا نقش مهمی در شدت علائم آنها دارد و **تقریباً ۵۰ درصد از آنها دستکاری رژیم غذایی** را در تلاش برای بهبود علائم خود امتحان کرده اند.

# تغذیه و فرآیند التهابی

به خوبی شناخته شده است که **فرآیندهای بیماری التهابی** می توانند با **وضعیت تغذیه تداخل** داشته باشند. تأثیر عوامل تغذیه ای بر پاسخ التهابی نیز شناخته شده است.

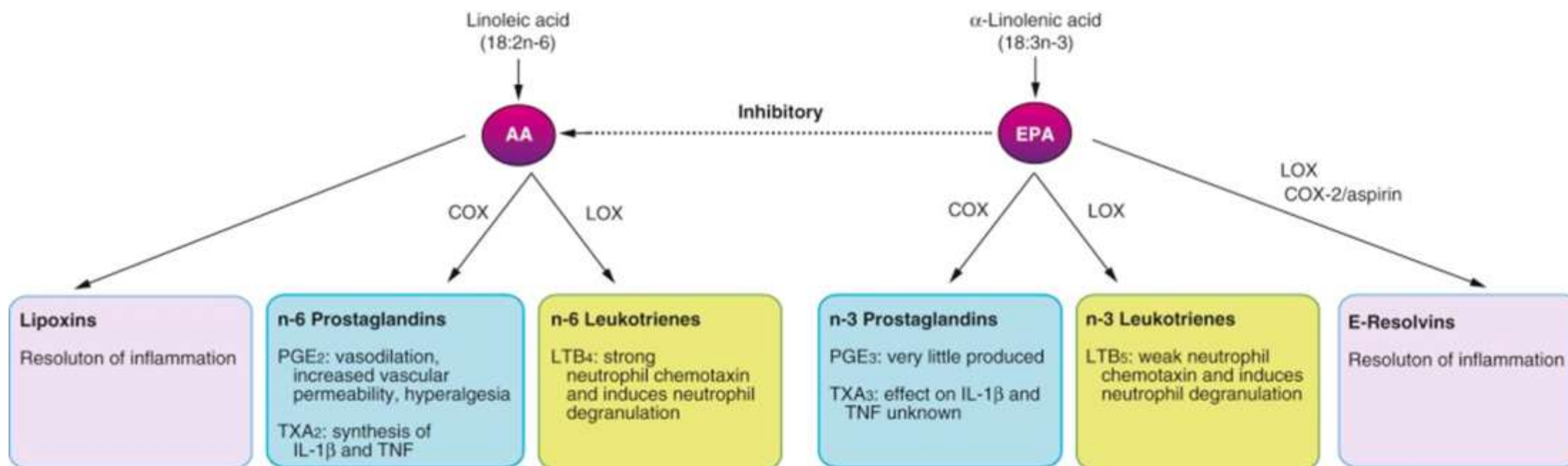
علاوه بر این، **رژیم غذایی و سبک زندگی** به طور قابل توجهی از **طریق صنعتی شدن** تغییر کرده است و اثرات قابل توجهی بر **میزان چاقی، انتخاب غذا و مصرف اجزای مختلف رژیم غذایی** داشته است.

با توجه به این موضوع، **نقش تغذیه در اتیولوژی و مدیریت بیماری های روماتیسمی** اهمیت فزاینده ای پیدا می کند

## نقش اسیدهای چرب امگا ۳ و فرآیند التهابی بیوشیمی اسیدهای چرب

فرآیند مهمی که **اسیدهای چرب و التهاب** را به هم **مرتبط** می کند، متابولیسم AA و EPA به ایکوزانوئیدها است که به عنوان **واسطه های التهابی** عمل می کنند.

**اسیداراشیدونیک** (AA) از طریق سیکلواکسیژناز (COX) به n-6 ایکوزانوئیدها پروستاگلاندین (PG E2)، ترومبوکسان (TX) (A2) یا از طریق ۵-لیپوکسیژناز (LOX-۵) به n-6 لکوترین (LTs) متابولیزه می شود



ایکوزاپنتانوئیک اسید (Eicosapentaenoic acid)، یکی از انواع اسیدهای چرب امگا ۳ می باشد

# ویتامین D

- اکثر سلول‌ها و بافت‌های انسانی دارای گیرنده‌هایی برای ویتامین D، از جمله سلول‌های T و B هستند،
- سطوح کافی ویتامین D می‌تواند به تنظیم سیستم ایمنی کمک کند.
- ویتامین D با اثر بر سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی در عملکرد ایمنی نقش دارد.
- تحقیقات ارتباطی بین ویتامین D کم سرم و بیماری‌های خودایمنی، از جمله مولتیپل اسکلروزیس، دیابت نوع ۱، و لوپوس اریتماتوز سیستمیک نشان داده است
- حساسیت به نور در لوپوس رخ می‌دهد، به بیماران توصیه می‌شود از نور خورشید اجتناب کنند.



# ویتامین D

علاوه بر اثراتی که بر متابولیسم **استخوان و کلسیم** دارد، دارای چندین اثر سرکوب کننده سیستم ایمنی است.

شکل فعال بیولوژیکی ویتامین D، (1,25 دی هیدروکسی ویتامین) با گیرنده های ویتامین D که بر روی سلول های مختلفی از جمله **استئوبلاست ها، سلول های T، سلول های دندریتیک (DCs)، ماکروفاژها، و سلول های B**.

**سلول دندریتیک ها نقش مرکزی** در فعال سازی سیستم ایمنی و در پاسخ به خود دارند.

**شکل فعال ویتامین D** از تمایز پیش سازهای **مونوسیت به دندریتیک DC** های بالغ **جلوگیری** می کند

**ویتامین D** فاکتورهای التهابی **مونوسیت/ماکروفاژ** از جمله **TNF، IL-6 و IL-1 $\alpha$**  را **مهار** می کند

بنابراین سطح ویتامین D آزاد موجود برای DCها ممکن است نقشی محوری در تعیین تعادل بین پاسخ های التهابی و تنظیمی سلول های T داشته باشد

ویتامین D از تکثیر سلول B جلوگیری میکند و ترشح ایمونوگلوبولین را مهار می کند

مکمل ویتامین D ممکن است اثرات مفیدی در بیماری های خودایمنی با واسطه سلول های B، مانند SLE و RA داشته باشد.

# ویتامین دی



مهار تمایز مونوسیت به DCs و ترویج آپوپتوز DC

القای Tregs تحمل را با افزایش فعالیت سرکوب کننده

مهار تولید  $IL-1\beta$  مونوسیت/ماکروفاژ و TNF

مهار تکثیر سلولی Th1 و تولید سیتوکین

افزایش تولید سیتوکین Th2

کاهش تمایز سلولی Th17 و تولید IL-17A

مهار تکثیر و تمایز سلول های B فعال،

# آنتی اکسیدان ها

گونه های فعال اکسیژن/آنتی اکسیدان ها و فرآیند التهابی

تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS)، مانند سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، بخشی از پاسخ ایمنی طبیعی است.

تولید کنترل نشده ROS ممکن است باعث التهاب و آسیب بافت شود.

ویتامین C (اسید اسکوربیک)، ویتامین E ( $\alpha$ -توکوفرول) و بتا کاروتن از طریق رژیم غذایی به دست می آیند و می توانند به عنوان جاذب کننده ROS عمل کنند

# آنتی اکسیدان ها

حذف گونه های فعال اکسیژن

کاهش ایکوزانوئیدهای پیش التهابی، TNF و IL-1 $\beta$



# Probiotics and the Inflammatory Process

پروبیوتیک ها به عنوان میکروارگانیسم های زنده تعریف می شوند که برای سلامتی میزبان مفید هستند.

رایج ترین پروبیوتیک ها لاکتوباسیل ها و بیفیدوباکتری ها هستند.

این ارگانیسم ها در غذاها، اغلب محصولات تخمیر شده لبنی مانند ماست، و همچنین در مکمل هایی مانند نوشیدنی های پروبیوتیک به شکل لیوفیلیزه وجود دارند.

پروبیوتیک ها دارای خواص ضد التهابی هستند. مکانیسم اثر ضد التهابی در بین گونه های مختلف پروبیوتیک و گونه های مختلف متفاوت است.

پروبیوتیک ها ممکن است اثرات ضد التهابی خود را از طریق تعامل با سلول های اپیتلیال روده اعمال کنند.

تعدیل میکرو فلور روده و تقویت عملکرد سد روده ممکن است منجر به تغییر مواجهه سیستم ایمنی با میکروب ها و تأثیر مستقیم بر سلول های ایمنی در روده شود.

# پروبیوتیک ها

تولید CD4 + Tregs در مناطق ملتهب

مهار فعال سازی DC

کاهش تولید IL-1 $\beta$  و TNF

افزایش تولید فاکتور رشد تبدیل کننده- $\beta$

# نقش چربی در التهاب

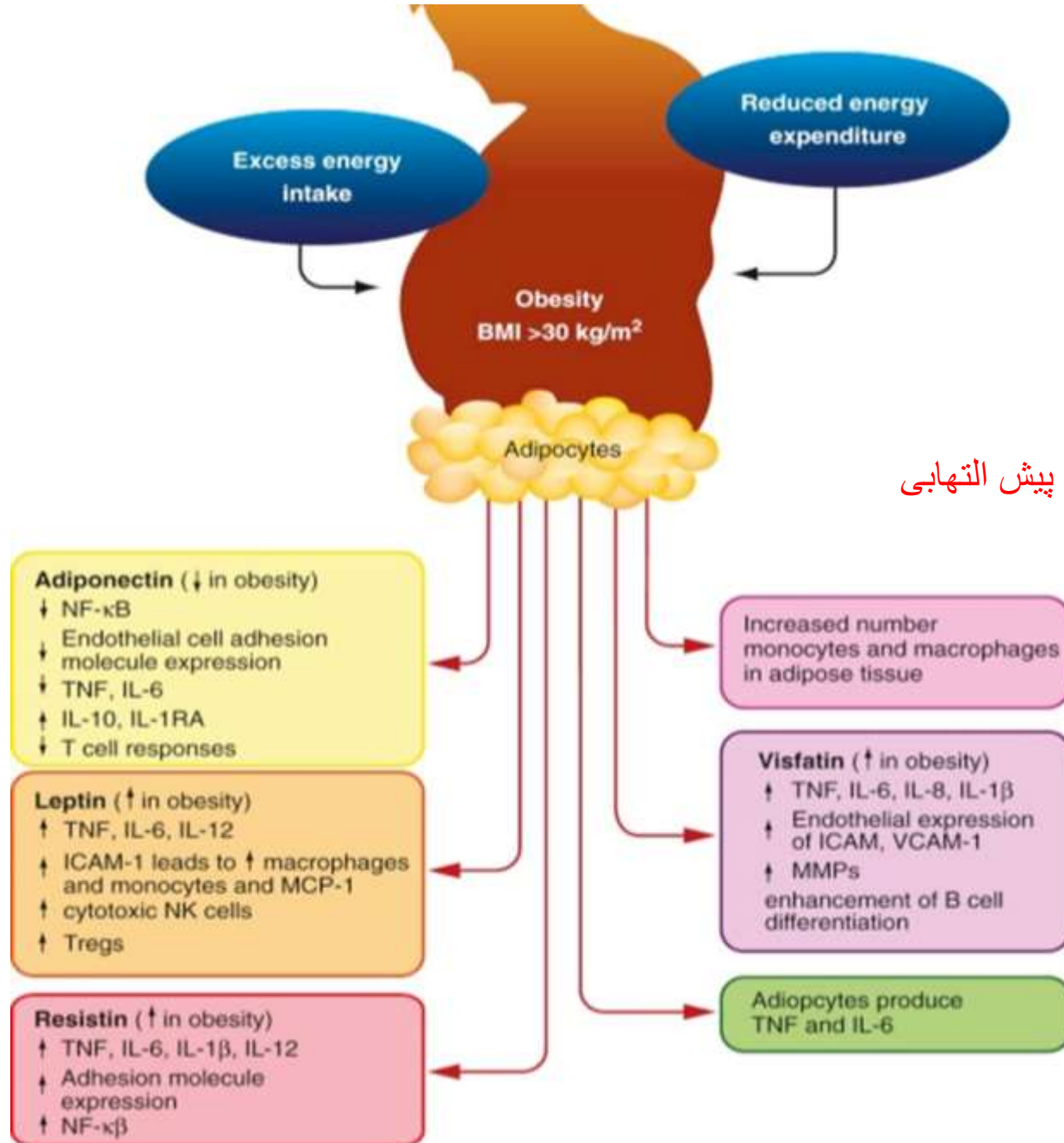
- بامصرف بیش از حد انرژی، وزن بدن و چاقی افزایش می یابد.
- چاقی (شاخص توده بدنی  $BMI > 30$  کیلوگرم بر متر مربع) یک مشکل بهداشتی مهم در سطح جهانی است.
- بافت چربی و سلول های چربی از نظر متابولیکی فعال هستند و به پاسخ های التهابی سیستمیک کمک می کنند.
- سلول های چربی سیتوکین های پیش التهابی  $TNF$ ،  $IL-1\beta$  و  $IL-6$  را آزاد می کنند.
- $IL-6$  وارد گردش خون سیستمیک می شود و پروتئین واکنشی C (CRP) و تولید آمیلوئید A سرم توسط کبد را افزایش می دهد

## Obesity and the Inflammatory Process

### چاقی و فرآیند التهابی

سلول‌های چربی، **آدیپوکین‌ها** را تولید می‌کنند: لپتین، رزیستین، و ویسفاتین (**ضد التهاب**) و آدیپونکتین (**ضد التهاب**) .

اگرچه عملکرد اصلی **لپتین** کنترل اشتها است، اما تعدادی از **اثرات پیش التهابی** نیز دارد





## Glucocorticoids گلوکوکورتیکوئیدها پردنیزولون، دگزامتازون، هیدروکورتیزون

### نقش : کاهش التهاب، تخفیف و کنترل واکنش‌های ایمنی

- عوارض جانبی
- - افزایش فشار خون و قند خون: در صورت مصرف کوتاه مدت کورتون‌ها، این دو عارضه بعد از قطع دارو برطرف خواهند شد.
- - نازک شدن پوست: این عارضه ممکن است حتی در روزها و هفته‌های ابتدایی مصرف کورتون‌ها بروز دهد.
- - پوکی استخوان: این عارضه در صورت استفاده مداوم و بیش از سه ماه از کورتون‌ها رخ خواهد داد.
- - نکروز آواسکولار در مفصل ران (سیاه شدن سر استخوان ران): عمل جراحی تعویض مفصل ران
- - آترواسکلروزیس (تصلب شرایین): مصرف مداوم کورتون‌ها باعث افزایش شدید سطح کلسترول خون می‌شود.
- - کاتاراکت (آب مروارید) و گلوکوم (آب سیاه) در چشم‌ها:
- - عفونت‌های موضعی یا سیستمیک
- - سندرم کوشینگ: این عارضه در صورت مصرف دوز بالای کورتون‌ها برای مدت بیش از یک سال گزارش شده‌است.
- افزایش وزن - اختلالات قاعدگی





# متوترکسات Methotrexate

## یک دارو مهم در کنترل التهاب

• کانيسم اثر

متوترکسات **مهارکننده رقابتی تولید فولیک اسید** است که با اتصال به آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) از تبدیل دی هیدروفولات ( $2FH$ ) به تتراهیدروفولات ( $4FH$ ) جلوگیری می‌کند.

**فولات** برای ساخت طبیعی پورین‌ها و پیریمیدین‌ها و در **نتیجه ساخت DNA و RNA** ضروری است.

. متوترکسات به آنزیم DHFR اتصال یافته و از تبدیل  $2FH$  به  $4FH$  جلوگیری می‌کند، در نتیجه، از ساخت پورین و پیریمیدین جلوگیری می‌شود  
چک آزمایشات خون ، کبد و کلیه



# هیدروکسی کلروکین Hydroxychloroquine

- دارویی است که به منظور درمان مالاریا به کار می‌رود
- دیگر کاربردها عبارتند از درمان روماتیسم مفصلی، لوپوس اریتماتوس، و porphyria cutanea tarda
- عوارض اختلالات بینایی. سرگیجه، اختلالات خونی و ضعف عضلانی
- معاینه سالیانه چشم



**کلسیم :** فعالیت‌های زیادی را در بدن بر عهده دارد :

- ضربان قلب را تنظیم می‌نماید.
- در انتقال تحریکات عصبی نقش اساسی دارد.
- کلسیم برای انقباض ماهیچه‌ها ضروری.
- در متابولیسم آهن بدن مؤثر است.
- کلسیم در یکی از مراحل انعقاد خون دخیل است
- کمبود در کودکان راشیتیزم، در میانسالان استئومالاسی، و در بزرگسالان استئوپروز
- بامصرف کورتیکواستروئیدها نیاز به کلسیم و ویتامین D افزایش می‌یابد



## آلندرونات ( بیفسفونات ) مهار فعالیت استئوکلاستها

جهت **پیشگیری** از استئوپورز، بیماری پاژه، **درمان** استئوپروز بعد از یائسگی، پیشگیری و درمان استئوپروز ناشی از مصرف کورتیکواستروئیدها

قرصهای آلندرونیت باید به صورت کامل با **معدۀ خالی و حداقل نیم ساعت قبل از صبحانه** همراه با یک لیوان پر از آب میل شود.

- **حداقل نیم ساعت** پس از مصرف دارو بیمار باید از دراز کشیدن خودداری نماید.

- قبل از شروع درمان باید هیپوکلسمی و **کمبود ویتامین D** در بیمار اصلاح شود.

- **زولدرونیک اسید** به صورت تزریق وریدی تجویز می شود.





- **آلوپورینول** مهار آنزیم گزاننتین اکسیداز موجب کاهش تولید اسیداوریک و اوره می‌شود.
- در بیماری نقرس است و هدف از استفاده این دارو در نقرس **کاهش سطح اسید اوریک** است. آلوپورینول در درمان **حملات حاد نقرسی استفاده نمی‌شود**. استفاده این دارو در نقرس مزمن است و می‌تواند **از بروز حملات نقرسی پیشگیری** کند.

- **کلشی‌سین** در درمان نقرس و بیماری بهجت، تب مدیترانه‌ای فامیلیال (Familial Mediterranean fever) مورد استفاده است



- مصرف بیش از اندازه این دارو، ایجاد **مشکلات گوارش** می‌کند.

## خلاصه

- نقش عوامل غذایی : اثرات پیش التهابی، اثرات ضد التهابی هر دو دارند
- نقش امگا: باعث کاهش نیاز به مسکن، کاهش خطر بیماری قلبی ، اثر محافظتی RA
- انتی اکسیدانها از طریق رژیم غذایی به دست می آیند: ویتامین ( ویتامین C، E و بتا کاروتن)
- پروبیوتیک ها دارای خواص ضد التهابی ( تعدیل میکرو فلور روده و تقویت عملکرد سد روده)
- بافت چربی از نظر متابولیکی فعال بوده و به پاسخ های التهابی سیستمیک کمک میکند
- بیماری اتوایمون : لوپوس، آرتریت روماتوئید، شوگرن (سیتوکین التهابی، TNF، IL-6 و IL-1 $\alpha$ )
- داروها : کورتون، هیروکسی کلروکین، متوتروکسات، ریتوکسیماب ، سیکلوفسفاماید آزاتیوپرین

# تشکر و خدا نگهدار

