

مروری بر لپتین و رزیستین - بخش اول

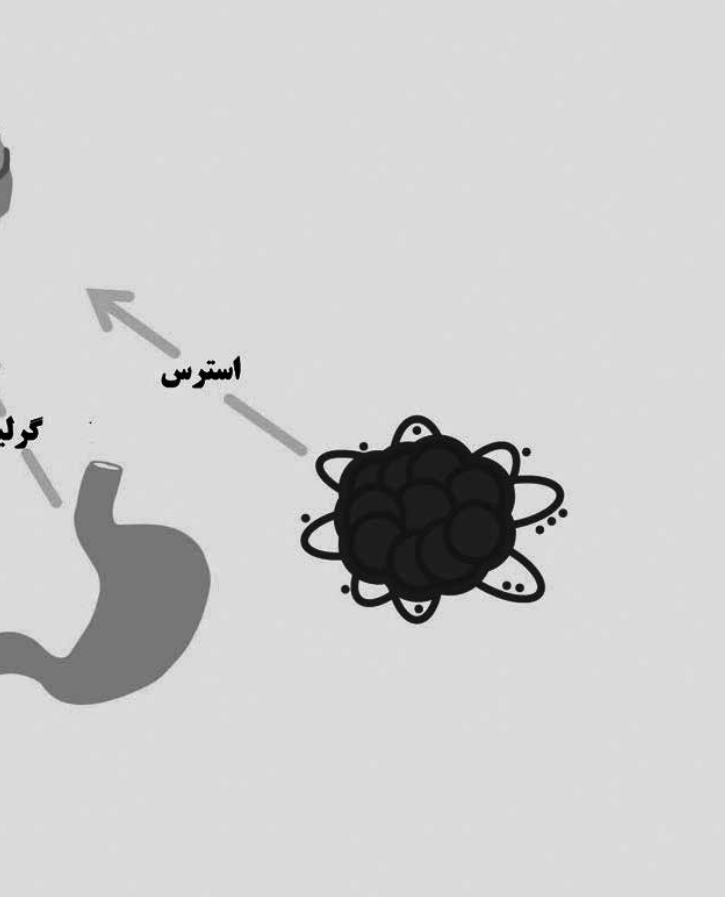
لپتین

لپتین برگرفته از واژه ی یونانی لپتوس به معنی لاغر است که در سال ۱۹۹۴ کشف شد. افرادی که وزن کم می کنند، میزان لپتین کاهش پیدا می کند، چرا که بدن سعی می کند با این کاهش وزن مخالفت کند و از ذخایر انرژی خود (بافت های چربی) محافظت کند. گیرنده های ویژه ای در هیپوتالاموس، با مهار ترشح نوروپیتید ۷ باعث کاهش اشتها می شود و از طرف دیگر، با افزایش میزان متابولیسم بدن، میزان انرژی مورد نیاز و در نتیجه میزان چربی بدن را کنترل می کند. پپتیدی است که به تناسب میزان توده بدن و سطوح تغذیه ای به طور عمده به وسیله بافت چربی زیرپوستی و در مقادیر کمتر به وسیله بافت چربی احشایی تولید می شود.

انواع سلولی در بافت چربی سفید

- ۱- آدیپوسیت ها ۳۰٪
- ۲- پره آدیپوسیت ها و فیبروبلاست ها
- ۳- ماتریکسی از فیبرهای کلاژن
- ۴- رگ های خونی (مویرگ ها و سلول های اندوتلیال)
- ۵- سلول های ایمنی (مونوسیت ها، ماکروفاژها، لنفوسیت ها) به نظر می رسد آدیپوکین هایی چون لپتین، آدیپونکتین، رزیستین، MCP-1 اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ نقش مهمی در فرآیندهای دخیل در پاتوفیزیولوژی چاقی و مقاومت به انسولین ایفا کنند. تحریک ایمنی مداوم و همیشگی در محیط پرورش، منجر به تولید سیتوکین های پیش التهابی بالقوه می شود که بر ضد فاکتورهای رشد آنابولیکی عمل کرده و بنابراین رشد را متوقف می کنند تا فراهمی انرژی و مواد مغذی کافی برای مسیرهای مقدم (با اولویت بالا) ایمونولوژیکی و هموستاتیکی را تضمین نمایند. جالب است که آدیپوسیت و میوفیبر به

افزایش وزن یک چالش بزرگ بهداشت جهانی است و به گونه ای سترگ با شماری از بیماری ها (مانند: مقاومت به انسولین، دیابت تیپ II، تصلب شرایین و بیماری های ایسکمیک قلبی) پیوندی تنگاتنگ دارد. اپیدمی جهانی افزایش وزن، انگیزه ای برای گرایش بسیار به پژوهش با هدف شناسایی بیولوژی سلول های چربی و حوادثی که در بافت چربی و در بدن افراد سنگین وزن رخ می دهد، شده است. شواهد نشان می دهد که افزایش وزن باعث ایجاد التهاب مزمن با درجه پایین می شود و این به اختلال عملکرد متابولیک سیستمیک که همراه با ناهنجاری های وابسته به چاقی است، کمک می کند. از زمان کشف لپتین در ۱۸۸۴، این تئوری مطرح شد که بافت چربی سفید تنها یک رسوب چربی نیست، بلکه به طور فعال در تنظیمات کل بدن نقش ایفا می کند. از آن زمان تاکنون مشخص شده که بافت چربی سفید بیش از ۸۷ سیتوکین و سایر مولکول ها را تولید می کند. بافت چربی منبعی از انواع پپتیدهای بیواکتیو مانند لپتین، آدیپونکتین، پروتئین های سیستم رنین آنژیوتانسین، رزیستین و... است که به طور کلی آدیپوکین یا هورمون های بافت چربی نامیده می شوند. این ترکیبات با آثار موضعی یا دور دست خود در تنظیم هموستاز انرژی، متابولیسم کربوهیدرات و چربی، هموستاز عروق، ایجاد پاسخ های ایمنی و تولید مثل دخیل بوده و به نظر می رسد که در گسترش چاقی و اختلالات ناشی از آن نیز نقش به سزایی ایفا می کنند. بافت چربی دربرگیرنده سلول های چربی، بافت پیوندی، بافت عصبی، شبکه ای از رگ های خونی و سلول های ایمنی است که علاوه بر پاسخ گویی به پیام های برگرفته از سایر سیستم های هورمونی و سیستم اعصاب مرکزی، خود نیز با ترشح فاکتورهای پروتئینی و غیر پروتئینی متعدد، عملکردهای اندوکراین مهمی را تحت شعاع قرار می دهد. بافت چربی همچنین به عنوان محل عمده ای برای ذخیره چربی محسوب شده، متابولیسم هورمون های جنسی و گلوکوکورتیکوئیدها نیز به طور گسترده ای در این بافت انجام می پذیرد. پروتئین لپتین (leptin) که شانزده کیلو دالتون وزن دارد، به وسیله بافت چربی در بدن انسان ساخته و در خون رها می شود و از راه های مختلف موجب کاهش اشتها و افزایش مصرف می شود، در واقع مانع زیاد چاق شدن ما می شود.



عنوان سلول‌های تنظیمی ظاهر می‌شوند که سیتوکین‌ها و مولکول‌های دیگری را تولید می‌کنند که متابولیسم انرژی را به طور موضعی و یا در بافت‌های پریفرال متأثر می‌سازند.

عوامل مؤثر بر تنظیم دریافت انرژی و وزن بدن

۱. گرمایی و اثر گرمایی غذا

مقدار غذا، ترکیب آن، ماهیت رژیم قبلی، مقاومت به انسولین، فعالیت فیزیکی و سن بر گرمایی غذا تأثیر می‌گذارند. اثر گرمایی ناشی از تغذیه پس از صبحانه بیشتر صورت می‌گیرد تا پس از وعده‌های غذایی سبک در عصر یا شب، که نشان می‌دهد تأثیر این پدیده در طول عصر تا شب کاسته می‌شود.

۲. میزان متابولیسم پایه

که با افزایش سن کاهش می‌یابد و نیز با محدود شدن دریافت انرژی، وقتی بدن به ناگهان محروم از انرژی بماند، مانند گرسنگی، خویشنداری و پرهیز، میزان متابولیسم پایه خود را با انرژی ذخیره شده وفق می‌دهد و در طی ۲ هفته حدود ۱۵ درصد کمتر می‌شود. وقتی مقدار کافی غذا مصرف می‌شود، میزان متابولیسم پایه به مقدار طبیعی و عادی خود باز می‌گردد.

۳. نوروترانسمیترها (میانجی‌های عصبی مغز)

کاهش در مقدار سروتونین همراه با افزایش میل به کربوهیدرات (نشاسته) پدید می‌آید. اشتها، ذائقه و گرایش به غذاهای شیرین و چرب در میان افراد چاق و بیماران با پرخوری عصبی دیده شده است، که میتواند به سیستم اندورفین نیز ربط داشته باشد.

– عامل آزاد شدن کورتیکوتروپین در مغز تولید می‌شود، و به کنترل آدرنو کورتیکو تروپیک، که هورمونی است که از غده هیپوفیز ترشح می‌شود، ربط می‌یابد. CRF عاملی مؤثر بر بی‌اشتهایی است. این عامل مقدار دریافت غذا را کاهش می‌دهد و واکنش در برابر غذا و خوردن را بر اثر عملکرد نورایی نفرین و نوروپپتید ۷ کمتر می‌کند. CRF در حین ورزش ایجاد می‌شود و مقادیر بالای آن در بیماران افسرده و افراد گرسنه دیده شده است.

۴. هورمون‌ها

الف) هورمون تیروئید حساسیت بافت را نسبت به هورمون‌های ترشح شده توسط سیستم عصبی سمپاتیک تنظیم می‌کند. کاهش هورمون تیروئید باعث کاهش واکنش و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک شده و در نتیجه از حرارت

زایی ناشی از آن می‌کاهد. چنین کاهش ظرفیتی می‌تواند یکی از عوامل مشخص کننده چاقی باشد. زنان باید از نظر کمکاری غده تیروئید بخصوص پس از یائسگی و زایمان، آزمایش شوند زیرا این امر شیوع بسیار دارد. گفته شده است که افزایش وزن پس از کاهش آن ممکن است ناشی از این عارضه باشد.

ب) انسولین در سیستم عصبی مرکزی و نیز در سیستم عصبی محیطی جهت تنظیم میزان ورود غذا (دریافت غذا) عمل می‌کند. تأثیر انسولین بر روی سیستم عصبی مرکزی محدودسازی دریافت است، انسولین در ساخت و انباشت (ذخیره سازی) چربی نقش دارد. کاهش فعالیت آن می‌تواند به کاهش عملکرد سیستم عصبی سمپاتیک و نیز کاهش حرارت زایی منجر گردد. ممکن است که افراد چاق با مقاومت به انسولین یا کاهش آن دچار اختلال در میزان قند شوند یا مقدار ترموزن (حرارت زایی) در آنها کم شود. به علاوه، هر چه مقاومت به انسولین بیشتر باشد تأثیر گرما زایی غذا (TEF) کمتر خواهد بود. سطح انسولین در زمان پرهیز به نسبت بالا می‌رود، با این حال، بسیاری از افراد چاق مقاومت به انسولین را نشان می‌دهند، زیرا گیرنده‌های انسولین در آنها واکنش نشان نمی‌دهند در نتیجه اختلال در تحمل گلوکز و افزایش چربی خون پدید می‌آید. این عوامل می‌توانند با کاهش وزن از میان بروند. ج) لپتین هورمونی است که توسط بافت چربی ترشح

عاملی بر هیپوتالاموس، برای تنظیم و تحریک تغذیه ای عمل می کند. میزان این هورمون در افراد لاغر بیشتر است و در افراد چاق به کمترین می رسد. اندازه ی افزایش یافته این عامل در افراد با رژیم غذایی و خاصه پس از جراحی معده دیده می شود. این یافته ها نقش گرلین در تنظیم وزن بدن در دراز مدت را تأیید می کنند. لپتین یک پروتئین با ساختار مارپیچی مشابه سیتوکین ها است با وزن مولکولی ۱۶ کیلودالتون که در تنظیم وزن بدن و هموستاز انرژی کمک می کند.

این هورمون دارای کارایی است:

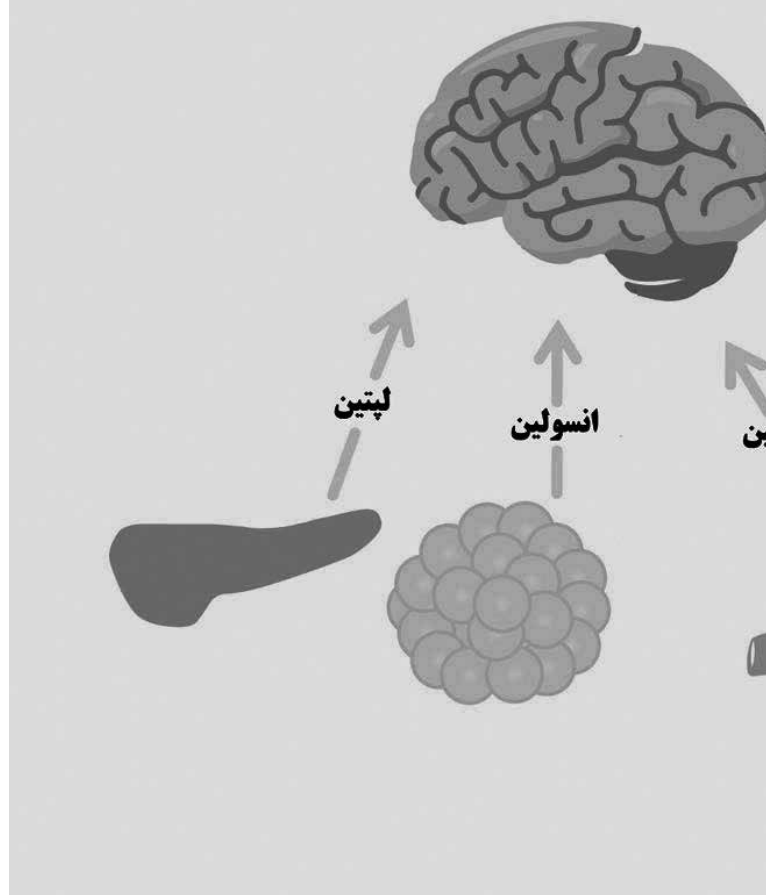
- ✓ کنترل اشتها
- ✓ کنترل وزن بدن
- ✓ تنظیم ذخایر چربی
- ✓ افزایش مصرف انرژی و افزایش گرمایی است

مکانیسم

لپتین موجب کاهش تولید نوروپپتید ۷ هیپوتالاموس که محرک قوی اشتها است می شود (لذا اشتها را کم می کند). همچنین موجب افزایش a-msh که یک عامل کاهنده اشتها در هیپوتالاموس است نیز می شود (باز هم اشتها را کم می کند). لپتین موجب افزایش ترشح GnRh و TRh می شود لذا موجب افزایش مصرف انرژی می گردد.

تولید لپتین و عملکرد آن

لپتین تنها در سلول های چربی و به میزان کمتر در اپی تلیوم روده و جفت، تولید می شود. گیرنده لپتین در نواحی از مغز شامل نورون های هسته های آرکوات، و نرومدیال هیپوتالاموس بیان می شود که در تنظیم رفتار خوردن، نقش دارند. این گیرنده همچنین در سلول های قسمت قشری غدد فوق کلیوی و سلول های بتای پانکراس هر چند به میزان کم، بیان می شود. لپتین حامل پیامی مبنی بر کافی بودن ذخایر چربی و کاهش مصرف مواد سوختی و افزایش مصرف انرژی است. اثر متقابل لپتین با گیرنده خود در هیپوتالاموس، رهاسازی پیام اثر کننده بر روی اشتها را تغییر می دهد. لپتین همچنین سیستم عصبی سمپاتیک را تحریک نموده و به این ترتیب سبب افزایش فشار خون، ضربان قلب و تولید حرارت (تولید حرارت به قیمت انرژی متابولیک) از راه جدا نمودن انتقال الکترون از سنتز ATP در میتوکندری بافت چربی می شود.



می شود و به درصد چربی بدن وابسته است. در قیاس با مردان، زنان غلظت بیشتری از لپتین در سرم خود دارند. بررسی ها انجام شده نقش لپتین در نظام پیچیده تنظیم وزن بدن را، شامل فعالیت های سیستم عصبی مرکزی، تأیید می کند. مطالعه بر روی جانوران در زمینه شناخت عملکرد لپتین در افزایش سیری و مصرف انرژی پیشرفت هایی را سبب شده است. کاهش وزن همراه با کاهش لپتین است، درست همان گونه که تغییرات دراز مدت در رژیم و ورزش پدید می آیند. پس از کاهش وزن، در طی دوره حفظ وزن تغییری در وزن بدن پدید نمی آید. این یافته نشان می دهد که ترشح لپتین توسط عوامل دیگری علاوه بر ابعاد بافت چربی تعدیل می شود. عوامل مطرح شده شامل دریافت انرژی و سطح انسولین است. محدودیت دریافت انرژی (رژیم گرفتن) باعث کاهش سطح لپتین شده و باعث گرسنگی، همراه با میل به غذا و مصرف آینده آن می شود. این مشاهدات نشانگر نقش لپتین در تنظیم اشتها است.

(د) رزیستین یکی از هورمون های تازه شناخته شده است که در درجه اول در سلول های چربی حضور دارد. این هورمون تحریک فراوانی را در جانوران، خاصه در هنگام واکنش نشان دادن نسبت به انسولین، سبب می شود. تحقیق در این باره، به نحوی است که نشان می دهند این هورمون به رابطه میان چاقی و دیابت در انسان ربط دارد.

(ه) گرلین هورمونی است که از معده ساخته می شود و به عنوان

رزیستین

هورمون تازه شناخته شده پپتیدی متعلق به خانواده پروتئین های غنی از سیستئین است. این هورمون در جوانان بیشتر از بافت چربی ترشح می شود اما در انسان این هورمون از سلول های ماکروفاژ و بافت چربی ترشح می شود. تحقیقات فراوانی، افزایش سطح این هورمون را با سندرم متابولیک و دیابت تیپ ۲ و چاقی مرتبط دانسته اند اما نتایج معکوس و متضاد در تحقیقات دیگر موجب شده است تا نقش فیزیولوژیکی این هورمون در انسان زمینه بحث فراوان و بررسی ها بسیاری برای محققان باشد با وجود ارتباطی که بین هورمون رزیستین و اندکسهای رشدی نوزادان و همچنین ارتباط رزیستین با انسولین و لپتین مطرح شده است اما هنوز در مورد این ارتباط توافق نظر وجود ندارد و نتایج بررسی ها انجام شده متفاوت می باشد. رزیستین، آدیپوکتین جدیدی است که احتمالاً در مقاومت به انسولین نقش ایفا می کند.

آدیپوکتین

این نقش ها را از راه گیرنده های هیپوتالاموسی خود ایفا می کند. نوع و مقدار چربی دریافتی از عوامل تاثیرگذار بر فاکتورهای دخیل در اتصال و پیام دهی لپتین به گیرنده های خود محسوب می شوند، که می تواند با ایجاد تغییر در ساختار اسیدهای چرب غشای سلول های هیپوتالاموسی، به بهبود عملکرد و یا آسیب رساندن به ساختار و عملکرد غشاهای محتوی گیرنده های لپتین منجر شود.

افزایش دریافت چربی های اشباع نسبت به چربی های دارای چند پیوند دوگانه ممکن است، حساسیت سیستم عصبی را نسبت به لپتین کاهش داده و مانع از ایفای نقش مثبت لپتین در کنترل اشتها و درمان چاقی و عوارض جانبی ناشی از آن شود. افزایش لپتین پلازما به طور معمول پیامی از کفایت تغذیه ای بوده که از دریافت بیشتر انرژی و ذخیره مواد غذایی ممانعت به عمل می آورد و در هنگام افزایش ذخایر چربی، سبب کاهش اشتها، مهار سنتز تری گلیسرید و تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب می شود. از آنجایی که لپتین سبب ایجاد تطابق بدن در برابر شرایط دسترسی نداشتن به مواد غذایی می شود، میزان ترشح آن در شرایط گرسنگی، محدودیت کالری و کاهش وزن کاهش یافته و سبب افزایش فزاینده اشتها می شود. کاهش شدید ترشح لپتین در رژیم های غذایی بسیار کم کالری می تواند سبب افزایش شدید گرایش بدن به وزن گیری بعد از ترک رژیم

غذایی شود. در افراد چاق به دلیل گسترش بافت چربی، با وجود افزایش ترشح لپتین، مقاوم شدن بدن به لپتین مانع از ایجاد آثار مثبت آن بر کنترل وزن می شود. عوامل فیزیولوژیک و هورمون های مختلفی مانند کورتیزول، انسولین و تستوسترون در تنظیم میزان لپتین دخیل هستند. کورتیزول تولید لپتین را در محیط آزمایشگاهی و در داخل بدن تحریک می کند. افزایش انسولین در پاسخ به تغذیه، موجب تولید لپتین و کاهش انسولین طی ناشتایی باعث کاهش غلظت لپتین می شود. رابطه ای معکوس و قوی بین مقادیر تستوسترون و مقادیر لپتین سرم وجود دارد که اثر سن را در آن ها توضیح می دهد. آدیپوسیت ها و به اندازه کمتر پیش آدیپوسیت ها، به طور شاخص تنها منبع آدیپونکتین در جوانان و خوک ها هستند. اخیراً بیان آن در ماهیچه اسکلتی انسانی و پرندهای نشان داده شده است. بیان این پروتئین در بافت چربی جوانان به وسیله محرومیت غذایی و در معرض گذاری با سرما آپ رگولیت می شود.

گیرنده های آدیپونکتین شامل AdipoR1 و AdipoR2 است. AdipoR1 مهم ترین شکل میانجی گری کننده اثرات آدیپونکتین بر ماهیچه اسکلتی است و پیشنهاد می شود که گیرنده غالب ایفای نقش کننده در کبد AdipoR2 باشد.

آدیپونکتین

آدیپونکتین ترکیبی دیگر مترشح از بافت چربی است که در مراحل اولیه چاقی یا مقاومت به انسولین میزان ترشح آن کاهش می یابد. آدیپونکتین با افزایش حساسیت کبد به انسولین، میزان خروجی گلوکز از کبد را کاهش می دهد، همچنین مصرف گلوکز در عضلات را افزایش داده و مانع افزایش قند خون می شود. در جهت حمایت اثرگذاری آدیپونکتین، کاهش اصولی و علمی و تدریجی وزن بدن و افزایش تدریجی فعالیت های سبک بدنی به صورت پیاده روی و ورزش های هوازی توصیه می شود.

آدیپونکتین و هموستازی گلوکز و حساسیت به انسولین

در جوانان نوترکیب و بیش بیان شده ژنتیکی، آدیپونکتین سطوح گلوکز را با بهبود حساسیت انسولینی پایین می آورد. بیش بیان شدن این هورمون، منجر به افت سطح اسیدهای چرب آزاد پلازما و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می شود. آدیپونکتین در اتصال با لپتین، ممکن است تعیین کننده مهم توزیع چربی سیستمیک

باشد. آدیپونکتین به طور ویژه ممکن است اثرات حساسیت زایی انسولینی خودش را به وسیله بالابردن ظرفیت بافری توده چربی زیر جلدی اعمال کند. آدیپونکتین ترکیب بازده سنتز تری گلیسرید در بافت چربی را افزایش می دهد. به نظر می رسد تنظیم کننده اساسی تولید آدیپونکتین در بدن، چربی دریافتی از مواد غذایی است که به صورت ذرات شیلومیکرون در خون در گردش است. آدیپونکتین دارای ویژگی های ضد التهابی و سوخت و سازی محافظت کننده است. میزان آن در خون با درجه ی مقاومت به انسولین نسبت عکس دارد. آدیپونکتین ممکن است شاخصی برای بیماری های قلبی عروقی نیز باشد چنان که سطح پایین آدیپونکتین با بیماری عروق کرونر قلب همراه است. آدیپونکتین سطح گلوکز خون را کاهش می دهد و از تجمع چربی در عضلات اسکلتی جلوگیری می کند. مشاهده شده که آدیپونکتین در هنگام بیماری مزمن کلیوی در کودکان و نوجوانان افزایش می یابد و کاهش عملکرد کلیوی عامل تعیین کننده مهم افزایش غلظت آدیپونکتین است. سازوکارهای هورمونی نیز در تنظیم منفی بروز آدیپونکتین نقش ایفا می کند که شامل گلوکوکورتیکوئیدها و فعال سازی بتا آدرنرژیک است و هر دو ممکن است در افراد چاق افزایش یابد.

آدیپونکتین و رشد استخوانی

مشخص شده است که چاقی بر علیه گسترش پوکی استخوان نقش حفاظتی دارد، با این وجود افزایش تراکم استخوان با تخلیه مجموعه ای از فاکتورهای استئوبلاستی، حساسیت انسولینی را تباه می کند. بررسی های تازه نشان داده اند که آدیپونکتین مستقیم در تنظیم حجم استخوان دخالت می کند. داده های درون تنی یک ارتباط معکوس میان تراکم استخوان و اندازه ی آدیپونکتین جریانی را نشان می دهند. تنظیم متابولیسم پروتئین در ماهیچه (میو توپول ها) به وسیله آدیپونکتین حجم ماهیچه به وسیله ترن اور مداوم میوفیبرها حفظ می شود. با این وجود، تحقیقات کمی به منظور تعیین تنظیم متابولیسم ماهیچه به وسیله لپتین یا آدیپونکتین صورت گرفته است. آدیپوکتین ها و تنظیم سیستم ایمنی گرسنگی طولانی مدت (starvation) و تجمع زاید آدیپوز منجر به تخریب عملکرد ایمنی و حساسیت به بیماری می شود. هم IL-6 و هم TNF α فعالیت لیپولیتیکی را نشان داده اند و ممکن است نه تنها به منظور فراهم کردن اسیدهای چرب برای انرژی به کار روند، بلکه در فراهم کردن اسیدهای چرب به عنوان مولکول های تنظیم کننده

نیز به کار می رود. آدیپوسیت با توانایی به پاسخ دهی به ساختارهای پاتوژن، می تواند به سبک مشابه با یک سلول ایمنی عمل کند و ممکن است در مبارزه علیه بیماری ها نقش داشته باشد. بیان گیرنده های سیتوکین های معین در پاسخ ایمنی آپ-رگولیت می شود؛ سپس تولید کبدی و ماهیچه ای IGF-1 کاهش می یابد. فقدان تحریکات آنابولیکی و بسیج انرژی و اسیدهای آمینه به دور از مخازن ماهیچه اسکلتی و چربی منجر به کاهش رشد به نفع عملکردهای ایمونولوژیکی می شود. پروتئین های سیستم رنین آنژیوتانسین آنژیوتانسین ۲ ترکیبی است که نقش مهمی را در تنظیم فشار خون ایفا می کند. پس از این راه گسترش بافت چربی می تواند با پرفشاری خون در ارتباط باشد. کاهش حتی ۵ درصد از وزن اضافی، نه تنها بر روند کاهش پرفشاری خون تاثیر مثبت دارد، بلکه سایر پارامترهای خطر ساز همچون کلسترول، تری گلیسرید، میزان قند خون و اوره و.. را نیز تعدیل می کند. ترشح این ماده در افراد چاق و مقاوم به انسولین افزایش یافته و سبب افزایش خطر لخته شدن خون می شود. کاهش وزن اصولی و صحیح، ترشح این ماده را کاهش می دهد. البته ذکر این نکته ضروری به نظر می رسد که برای دستیابی به کاهش وزن نباید هیچ وعده های غذایی به خصوص صبحانه حذف شود. چون حذف صبحانه عامل افزایش دهنده بتا ترومبو گلوبولین و افزایش خطر لخته شدن خون در مویرگ ها است.

رزیستین و آدیپسین

فاکتور دیگر تراوش شده ی بافت چربی است، که با ایجاد مقاومت به انسولین، دیابت و چاقی را به هم مرتبط کرده، همچنین عوارض قلبی عروقی را نیز به دنبال خواهد داشت.

فاکتور نکروزی تومور آلفا

ترکیبی است که میزان ترشح آن هنگام بیماری های مزمن و همچنین طی چاقی در بافت ها افزایش می یابد. این فاکتور آنزیم تجزیه کننده چربی یعنی لیپاز حساس به هورمون را فعال کرده که به تجزیه تری گلیسریدها و اکسیداسیون اسیدهای چرب به وسیله لپتین کمک می کند. آدیپوسیت ها و میوفیبرها IL-15 را بیان می کنند.

ادامه این مقاله را در شماره آتی مطالعه کنید.....