

مروری بر لپتین و رزیستین - بخش دوم

و سندرم متابولیک را توضیح میدهد. سایر مواد مترشحه از بافت چربی مانند، فاکتورهای کمپلمان و ترکیبات دخیل در سیستم‌های آبخاری انعقاد و فیبرینولیز می‌توانند در ایجاد عوارض متابولیک و قلبی عروقی مرتبط با چاقی نقش داشته باشند.

بزرگ شدن آدیپوسیت‌ها

بزرگ شدن آدیپوسیت‌ها غالباً در چاقی مشاهده می‌شود و همچنین در افراد پیش‌دیابتی و دیابتی نوع ۲ نیز ثابت شده است. افزایش اندازه سلولهای چربی ممکن است ناتوانی در به کار گیری آدیپوسیت‌های جدید را نشان دهد که در نتیجه تخریب در حین تمایز است و ممکن است زمینه ژنتیکی داشته باشد. به نظر می‌رسد تخریب در هنگام تمایز آدیپوسیت یک عامل تشدیدکننده در دیابت نوع ۲ باشد. ممکن است آدیپوسیت‌های بزرگ در نتیجه نقص در توانایی بافت چربی در پاسخ به وضعیت جذب و متابولیسم چربی بعد از مصرف غذا، قادر نباشند تا به طور مؤثر اسیدهای چرب خوراکی را ذخیره کنند و در نتیجه مقاومت به انسولین و ذخیره چربی اکتوییک (در جایی غیر از بافت چربی) رخ دهد. استفاده از آدیپوکین‌ها به منظور کاهش بافت چربی به علت ایجاد دیابت و به هم زدن متابولیسم کل بدن راه کار مناسبی نیست.

متابولیسم بافت چربی

علاوه بر فعالیت‌های برشمرده اندوکراین بافت چربی، وظیفه اصلی این بافت، سنتز و ذخیره تری‌گلیسریدها است. سلول‌های چربی تشکیل و ذخیره چربی را بعد از جذب غذا برعهده دارند. سلول‌های چربی همچنین اسیدهای چرب و گلیسرول را در هنگام گرسنگی شدید

اینترلوکین‌ها 15 & 6

✓ اگرچه این سیتوکین درآبشارهای تعدیل ایمنی به روشنی مشارکت می‌کند، در ماهیچه اسکلتی به میزان زیادی بیان می‌شود و افزایش تولید و حفظ پروتئینی را پیش برده و تخریب و ضعف ماهیچه را در برخی مدل‌های بیماری‌ها متوقف می‌نماید. شواهد قوی نشان داد که این سیتوکین مستقیماً در توقف تجزیه پروتئین عمل می‌نماید. علاوه بر افزایش دادن رشد ماهیچه، شواهد محکمی وجود دارد که IL-15 تولید چربی را (درموشها)، احتمالاً از طریق یک اثر مستقیم بر آدیپوسیتها، متوقف می‌کند. IL-15 مستقیماً آدیپوسیت را مورد هدف قرار می‌دهد. IL-15 لیپولیز را تحریک می‌کند و با اندازه کمتری، لیپوژنز را متوقف می‌کند احتمالاً، IL-15 مشتق از بافت چربی با محدود کردن تخریب پروتئین ماهیچه‌ها بتواند به حفاظت از ماهیچه در مقابل یک پاسخ ایمنی بسیار تند کمک کند. سلول‌های چربی ممکن است در افزایش غلظت‌های شریانی IL-15 مشارکت کند و از این رومتابولیسم بافت پریفرال را کنترل نمایند. اینترلوکین ۶ مترشح از بافت چربی است که به طور چشم‌گیری با چاقی، اختلال در تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین در ارتباط است. افزایش غلظت پلاسمایی این ماده، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد.

آنزیم‌های مرتبط با متابولیسم هورمون‌های جنسی و گلوکوکورتیکوئیدها

دارای اثر مستقیم در متابولیسم و ترشح هورمون‌های جنسی و گلوکوکورتیکوئیدها است. این ارتباط نقش بافت چربی در تولید مثل و تمایز جنسی، گسترش چربی احشایی

به داخل خون آزاد می‌کنند. سلول‌های کبدی با انباشتن پیش‌سازهای اولیه تری‌گلیسریدها به طورگذا در کبد و آزاد کردن آنها در قالب لیپوپروتئین با چگالی کم در خون، ظرفیت ساخت تری‌گلیسرید را در سلول‌های چربی افزایش می‌دهند. تحقیقات نشان می‌دهد که افزایش تری‌گلیسرید خون نه تنها از عوامل اثرگذار در بیماری‌هایی قلبی‌عروقی به شمار می‌آید بلکه قادر به ایجاد پانکراتیت بوده، زمینه‌ساز بروز افزایش میزان قند خون، دیابت نوع ۲ و در صورت کنترل نشدن، در نهایت به دیابت وابسته به انسولین محسوب می‌شود. وقتی انباشتگی بافت چربی بیشتر در نواحی پایین تنه یعنی باسن و ران رخ دهد، به آن چاقی ژینوئید یا گلابی شکل گفته می‌شود که در زنان شایع‌تر است. خطر این نوع چاقی کمتر از چاقی شکمی می‌باشد و عامل بی‌تناسبی پایین تنه و بالا تنه محسوب می‌شود و به علت افزایش بیش از اندازه سلول‌های ذخیره‌کننده چربی، روند پاسخ این نوع چاقی به کاهش وزن، تحت رژیم‌های لاغری بسیار کند است. در برخی افراد، به‌خصوص در خانم‌های یائسه، فرم انباشتگی چربی مخلوطی از سیب یا گلابی است.

ژنتیک: که با بررسی شباهت الگوی توزیع چربی در افراد خانواده با جنسیت یکسان قابل مشاهده است. ژن‌های مرتبط با چاقی می‌توانند به صورت غالب، مغلوب و یا پلی ژنیک صفات خود را انتقال بدهند. پس افسانه لاغری‌های موضعی بی‌اساس و غیرممکن بوده و با انجام متدهای گوناگون، فقط امکان جابه‌جایی موقت چربی‌ها وجود دارد.

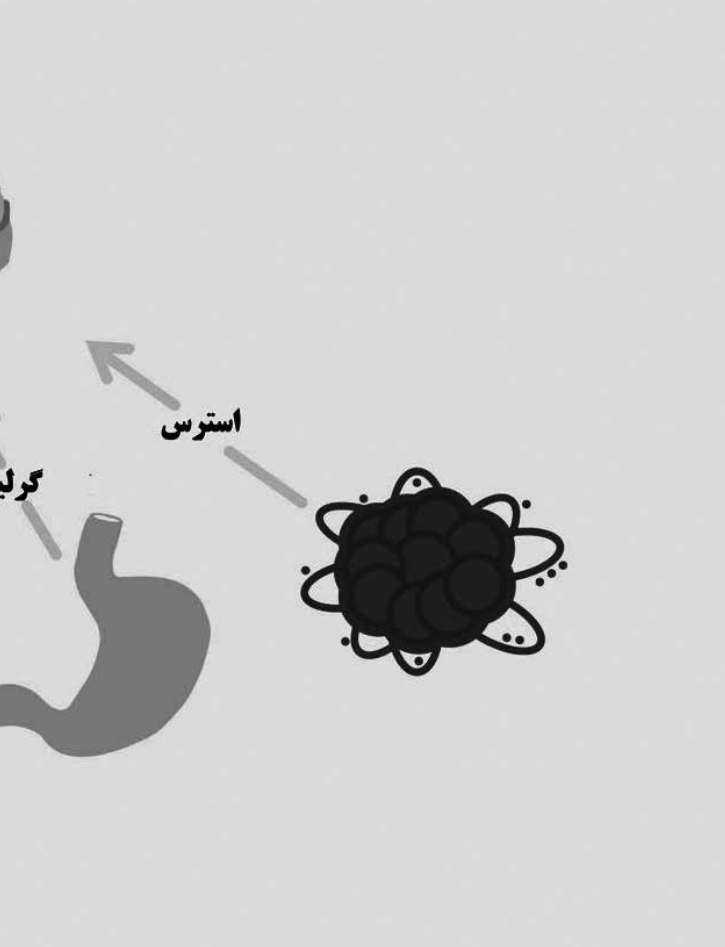
جنسیت: همان‌طور که ذکر شد، چاقی سیبی شکل بیشتر در مردان و چاقی به فرم گلابی بیشتر در زنان شایع است.

سن: در زنان بعد از یائسگی توزیع چربی به فرم سیب سوق پیدا می‌کند. علت این امر می‌تواند کاهش نسبی در میزان فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در مناطق پایین تنه باشد. هنگامی که ظرفیت بافری برای ذخایر چربی در بافت آدیپوز مثلاً در چاقی (که سلول‌های چربی دچار ازدیاد بار می‌شوند) و یا لیپودیسترونی (هنگامی که بافت آدیپوز ضروری برای انجام عمل بافری دچار کمبود می‌گردد) کاهش یابد، سایر بافت‌ها مورد هجوم زایدی از اسیدهای چرب و تری‌آسیل گلیسرول‌ها (TAG) قرار می‌گیرند که در مقابل منجر به ذخیره TAG می‌شود که با حساسیت انسولین (در ماهیچه اسکلتی و کبد) و ترشح انسولین (از پانکراس) تداخل می‌یابد. لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و لیپاز حساس به هورمون

(HSL) به ترتیب بر ذرات غنی از TAG جریانی و تری‌آسیل گلیسرول‌های ذخیره شده عمل می‌کنند. اسیدهای چرب آزاد شده به جریان خون منتقل شده و یا مجدداً استریفیه می‌شوند. کاهش ظرفیت بافری در بافت آدیپوز برای ذخیره چربی منجر به افزایش جریان اسیدهای چرب و TAG به ماهیچه اسکلتی، کبد، پانکراس می‌شود. علاوه بر تجمع چربی در این بافت‌ها، این مسأله منجر به افزایش تولید گلوکز کبدی و افزایش برون ده VLDL-TAG و کاهش کلیرانس انسولین به وسیله کبد می‌شود. همراه با اختلالات در متابولیسم گلوکز ماهیچه، این رویدادها منجر به شرایط مرتبط به مقاومت به انسولین می‌شود. در مقاومت به انسولین تحمل گلوکز، هایپرانسولینمی و هایپرلیپیدمی را شاهد هستیم.

ارتباط آدیپوکین‌ها با بیماریها

آدیپوکین‌ها بویژه لپتین که در اوایل به عنوان مهارکننده اشتها شناخته شده بود به عنوان مدیاتور در فرآیندهای ایمنی و التهابی عمل می‌کنند در مطالعه چانگ و همکاران، در بیماران مبتلا به لوپوس، لپتین با سطح انسولین، تری‌گلیسرید، شاخص توده بدن، دوز کورتیکواستروئید و شاخص فعالیت بیماری (SLEDAI) مرتبط بود. در مطالعه سنکتیس (Sanctis)، سطح لپتین در بیماران لوپوس نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود، ولی سطوح آدیپونکتین و ویسفاتین در بیماران بالاتر بود. سطح گرلین نیز در بیماران لوپوس بیشتر از کنترل بود. در دو مطالعه دکتر رضایی یزدی و همکاران که در مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد، IL-18 در بیماران مبتلا به لوپوس و مبتلایان به نفریت لوپوسی همراه با پروتئین اوری، به یورت بارزی بالاتر از گروه کنترل سالم و مبتلایان به لوپوس بدون نفریت و پروتئین اوری بود در حالیکه hs-CRP در بیماران مبتلا به لوپوس در مقایسه با افراد کنترل سالم بالاتر نبود. آدیپوکین‌ها در بیماری‌های وابسته به چاقی نقش دارند و ممکن است نشانه‌ای از افزایش خطر ابتلا به بیماریهای کاردیوواسکولار باشند. بر اساس مطالعات اخیر تمام آدیپوکینهای شناخته شده به وضوح در حضور تجمع چربی شکمی بی‌نظم شده و لذا بیماری‌های متابولیک و کاردیوواسکولار را پیش



اپی کاردیال انسان به عنوان بافت اندوکراین و یا پاراکراین به ویژه در زمینه خطر قلبی عروقی روشن شده است. تعداد بسیاری ماکروفاژ در این چربی انفیلتیه شده است که ممکن است به بیان ژنهای پاتوژنیک در این بافت کمک کند. بافت چربی اپیکاردیال بسیاری از آدیپوسیت سیتوکین های کلیدی شامل رزیستین و $TNF\alpha$ را می سازد. اخیرا مشخص شده است که بیان رزیستین انسانی توسط کموسیت ها وابسته به فاکتور رونویسی هسته ای خاص میلوئید است. بالاترین سطح رزیستین در مغز استخوان پیدا شده است. در سلول های تک هسته ای خون محیطی انسان به نظر می رسد که ترشح رزیستین هم توسط IL-6 و TNF القا شده و هم تولید TNF و IL-6 را القا می کند. به علاوه رزیستین به طور مستقیم در جهت مخالف اثرات ضد التهابی آدیپونکتین روی سلول های اندوتلیال عروق عمل می کنند به طوری که باعث بیان مولکول های (Vascular cell adhesion molecule 1) VCAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) و پنتراکسین 3 (Pentraxin3) در این سلول ها می شود، بنابراین چسبندگی لکوسیت ها را تقویت می کند. رزیستین هم سطح mRNA و هم سطح ترشح پروتیین IL-8 و IL-6 را در آدیپوسیت های انسانی افزایش می دهد. رزیستین مشابه TNF باعث القا

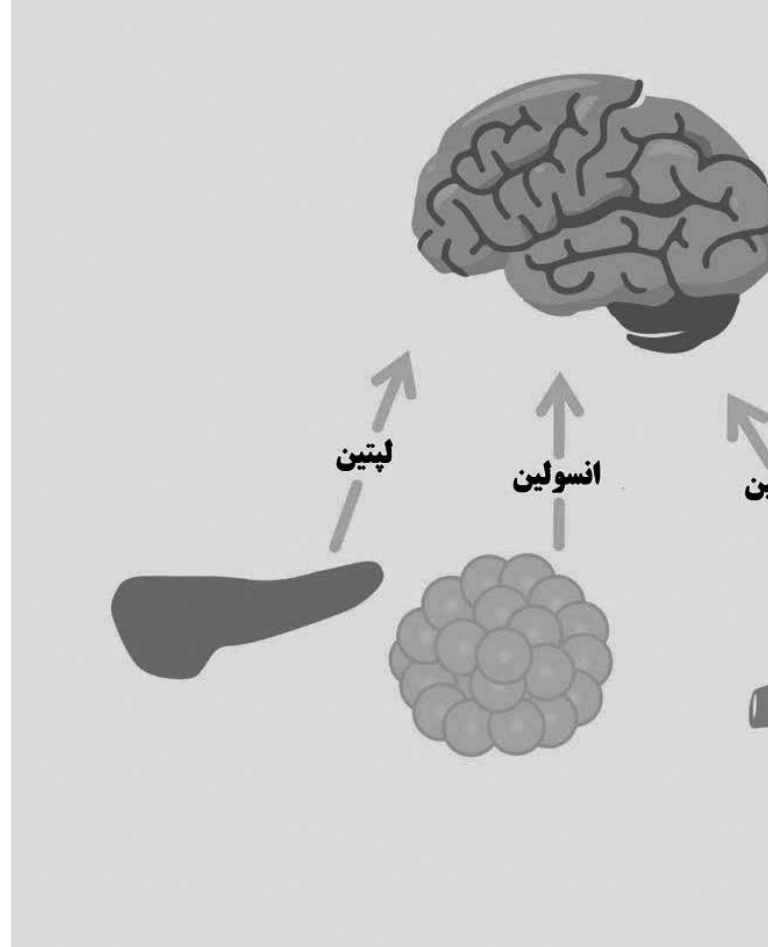
می برند. تغییر الگوی ترشحی آدیپوکین های پیش التهابی از نسج چربی در بیماران روماتیسمی نیز می تواند ارتباط این بیماری ها با بیماریهای قلبی عروقی را شرح دهد. در دیابت تیپ II، سیتوکین های مترشحه از بافت چربی، احتمالا در پیشروی نابودی سلول های B تولید کننده انسولین در پانکراس موثرند. شواهد اخیر دلالت بر فنوتیپ التهابی نسج چربی زیر پاتلا در بیماران مبتلا به استیوآرتريت زانو دارد. نسج چربی با تولید موضعی سیتوکاین ها آدیپوکین ها در تغییرات پاتوفیزیولوژیک استیوآرتريت زانو سهیم است. نقش آدیپوکین ها در تنظیم پروسه های التهابی این سوال مهم را مطرح می سازد که آیا مهار تولید غیر طبیعی آدیپوکین ها در بیماریهای اتوایمونی می تواند هدفی برای درمان این اختلالات باشد.

رزیستین

رزیستین یک عضو ۵/۱۲ کیلودالتون از پروتیینهای غنی از سیستیین به اسم مولکولهای مشابه رزیستین یا RELMS یا FIZZ (پیدا شده در محل التهاب: Found in inflammatory zone) است. تریمر بیو اکتیو رزیستین به طور قوی باعث ایجاد مقاومت به انسولین در کبد می شود. رزیستین نامش را از القاء بارز مقاومت به انسولین در موشها گرفته است.

منشا تولید رزیستین

در موشها ساخت پروتیین رزیستین محدود به بافت چربی است ولی در انسان ها رزیستین به طور عمده توسط ماکروفاژها و مونوسیت ها ساخته می شود و در آدیپوسیت ها دیده نشده است. غیر از تحقیقات اندکی که نتایج متناقضی داشتند تحقیقات مختلف و گوناگون در انسان ها به طور استوار حضور رزیستین در سلول های میلوئید چه مشتق شده از مونوسیت های اولیه و یا ماکروفاژهای تمایز یافته را آشکار کرد. آدیپوسیت ها در انسان ژن مولد رزیستین را بیان نمی کنند و منشاء آن در انسان، لکوسیت های خون و یا ماکروفاژهای مقیم بافت چربی هستند. به عبارت دیگر رزیستین به طور اولیه در آدیپوسیت ها تولید نمی شود بلکه در سلول های ایمنی بافت چربی سفید زیرپوستی در افراد چاق وجود دارند و همچنین در سلول های ایمنی که در چربی اپیکاردیال در بیماران مبتلا به بیماری کرونری انفیلتیه شده است، یافت می شود و در شرایط التهابی ترشح قابل توجهی از سلول های تک هسته ای دارد. نقش چربی بافت



را گزارش نموده و تغییرات آن را هم جهت با افزایش پرولاکتین و CRP ارزیابی نمودند. نقش پرولاکتین بعنوان هورمون محرک سیستم ایمنی در بیماریهای التهابی و خودایمنی از جمله لوپوس در مطالعات متعدد از جمله مطالعه دکتر رضایی یزدی و همکاران مورد بحث قرار گرفته است. بنابراین احتمال می رود افزایش ترشح رزیستین تحت تاثیر سیستم نورواندوکرین نیز در القای التهاب در بیماری های اتوایمنی نقش داشته باشد. رزیستین انسانی دارای فعالیتهای ایمنی متنوعی مثل القاء کموتاکسی سلول های میلوئید است و به عنوان سیتوکین التهابی مثلا در آرتریت روماتوئید و اندوتوکسمی فعالیت می کند. غلظت رزیستین در بیماریهای التهابی مثل آرتریت روماتوئید و بیماری کرون و لوپوس بالا گزارش شده است. سطح رزیستین به طور معکوس با عملکرد کلیه رابطه دارد و احتمالا در بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه به التهاب خفیف کمک می کند. رزیستین احتمالا مستقیم یا غیر مستقیم به واسطه (NF-KB) فاکتور هسته ای کاپا B در متابولیسم استخوان، تحریک استئوبلاست و تمایز استئوکلاست نیز موثر است.

نقش آدیپوکینها در درمان بیماری ها

بسیاری از محققان به کاربرد درمانی آدیپوکین ها، آنالوگ های آنها و مشتقاتشان در درمان اختلالات متابولیک توجه کرده اند. در چندین مطالعه نقش و اثر درمان با آنتی TNF- α در بیماران آرتریت روماتوئید بر روی سطح سرمی لپتین، آدیپونکتین و رزیستین بررسی شده است. در مطالعه گنتزال (Gonzalez) و همکاران، کاهش سریع رزیستین سرم در بیماران RA درمان شده با آنتی TNF- α مشاهده شد. یکی از راهکارهای جالب در انتخاب های درمانی جدید برای بیماری های بافت همبند، مهار سنتز، رهایی و عملکرد رزیستین بتا عوامل آنتی رزیستین ذکر شده است. بر اساس نتایج بسیاری از مطالعات، ایجاد تغییر در شبکه آدیپوکین ها یکی از انتخابهای درمانی آینده در بیماریهای بافت همبند در نظر گرفته خواهد شد.

ژن های CCL2 (cc motif ligand) که نقش کموتاکسی برای مونوسیت دارد و MMP3 (Matrix metalloproteinase 3) و PBEF1 (PreB CELL colony enhancing factor 1) یا و سیفاتین، می شود که همگی با فرآیند های التهابی در بافت چربی مرتبط هستند. این یافته ها نشان می دهد که آدیپوسیت های انسانی رزیستین تولید نمی کنند ولی سلول های هدف برای این سیتوکین هستند که پروسه التهابی را در بافت چربی تقویت می کنند، لذا رزیستین انسانی اگرچه خود به عنوان هورمون مترشح از بافت چربی تلقی نمی شود، بلکه یک سیتوکین ویژه مشتق از میلوئید است.

عملکرد رزیستین در بیماری ها

رزیستین علاوه بر اینکه باعث القاء مقاومت به انسولین در بافت عضله و کبد می گردد و بدین ترتیب اثرات مهمی در تنظیم اشتها و سطح خونی قند دارد، اثرات پیش التهابی و آتروژنیک داشته و با افزایش ریسک بیماریهای قلبی عروقی نیز مرتبط است. رزیستین به عنوان فاکتور آتروژنیک مشتق از ماکروفاژ باعث اختلال عملکرد اندوتلیال و مهاجرت سلول های عضله صاف عروق می شود و در مطالعات، غلظت های بالای رزیستین با آترواسکلروز کرونری و حوادث عروق مرتبط بوده است، Ilcol YO و همکاران افزایش سطح رزیستین در شیر دهی در سرم و شیر مادر

Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease . Nat Rev Immunol. 2011 Feb;97-85:(2)11.

9. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM, Martin J, Dessein PH, Llorca J. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008 Mar-Apr;6-311:(2)26.

10. Hatef MR, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Nakhjavani MR, Mahmoudi M. Stronger Correlation between Interleukin 18 and Soluble Fas in Lupus Nephritis Compared with Mild Lupus. ISRN Rheumatol. 2013;850851;2013.

11. Ilcol YO, Hizli ZB, Erozu E. Resistin is present in human breast milk and it correlates with maternal hormonal status and serum level of C-reactive protein. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 24-118:(1)46;2008.

12. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. Eur J Nutr. :5(5)51;2012 28-513:.

13. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Dec;24-716:(12)3.

14. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. PLoS ONE. 1(1);2006:e31.

15. Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hatef M, Abbasi B, Rafatpanah H, Afshari JT, et al. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? Lupus. 500-1494:(14)20;2011.

منابع:

۱- اصول طب داخلی هاریسون. ۲۰۰۸.

۲- عوامل مؤثر بر تنظیم دریافت انرژی و وزن بدن. دکتر منصور ریسمانچیان.

۳- غرق، نصراله. ۱۳۸۹. بررسی ارتباط رزیستین بند ناف با لپتین، انسولین، اندکسهای رشدی و درصد چربی در نوزادان تازه متولد شده در بیمارستان آیتالله موسوی زنجان. دانشگاه پیام نور استان تهران. پایان نامه کارشناسی ارشد.

4. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines, Metabolic Syndrome and Rheumatic Diseases. J Immunol Res. 2014;343746;2014. Epub 2014 Feb 26.

5. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, Kumar S, McTernan PG. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol. 2006 Jan 5;1:13

6. Chung CP LA, Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P, Stein CM. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus : relationship to inflammation , insulin resistance and coronary atherosclerosis . Lupus. 806 – 799 (9)18 2009.

7. De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, Garmendia JV, Rivas L. Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. 4-272: (4)42; 2009.

8. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. European journal of immunology. 37;2007(S1):S-34S45. Ouchi N, Parker JL,

فرم اشتراک ماهنامه مستطیبات شکام ۱۳۹۹

نام و نام خانوادگی: رشته/تخصص: کد ملی:
نام محل کار: مسئولیت:
نشانی:
کد پستی: تلفن: فاکس:
موبایل: ایمیل:

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

اشتراک ۶ ماهه (با پست عادی) ۱,۳۲۰,۰۰۰ ریال

اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۱,۸۰۰,۰۰۰ ریال

اشتراک یکساله (با پست عادی) ۲,۶۴۰,۰۰۰ ریال

اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۳,۰۰۰,۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۳۶۰ دلار است.

لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر فاکس نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۵۰۲۲-۲۹۱۰-۸۲۸۷-۷۲۲۴ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی

نمبر: ۸۹۷۷۶۷۶۹

تلفن: ۸۸۹۸۷۵۰۱-۶۶۹۱۰۶۱۶-۰۹۱۲۷۳۳۳۴۰۷

ایمیل: matashkhis@gmail.com