

مروری بر هورمون های بافت چربی و عملکرد آن ها در بدن

• دکتر ناهید عین الهی

دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

einolah@tums.ac.ir

• عاطفه علیرضایی

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

alirezaee.atfe@yahoo.com

چکیده

بافت چربی به عنوان یک عضو درون ریز فعال شناخته شده که برخی از مواد تحت عنوان ادیپوکاین ها شامل لپتین، ادیپونکتین، ویسفاتین، رزیستین، آمیتین و ... را ترشح می کند که در سطوح اتوکراین / پاراکراین و همچنین اندوکراین عمل می کنند. ادیپوکاین ها در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید، هموستاز انرژی، رفتار تغذیه ای، حساسیت انسولین، التهاب، سیستم ایمنی، تولید بافت چربی، عملکرد عروق، انعقاد و ... شرکت می کنند. به طور مثال گفته شده هورمون لپتین به عنوان سنسور توده چربی عمل می کند و غلظت آن در گردش خون با ذخیره چربی بدن مرتبط است در نتیجه در چاقی تولید آن افزایش می یابد. بالعکس ادیپونکتین تنها ادیپوکاینی است که رابطه عکس با توده چربی بدن دارد و در هموستاز گلوکز و لیپید دخالت دارد. همچنین بیان شده که رزیستین می تواند به عنوان یک پیوند میان چاقی، دیابت و مقاومت به انسولین در نظر گرفته شود. هورمون ویسفاتین نیز با توانایی پیش التهابی و آتی آپوپتوتیکی که دارد می تواند نقش مهمی در بیماری های التهابی و عفونی ایفا کند. از دیگر هورمون های بافت چربی آمیتین است که به طور قابل توجهی منجر به کاهش پروتئین فاز حاد در سلول های اندوتلیال می گردد و از این رو می تواند به عنوان یک ادیپوکاین ضد التهابی در نظر گرفته شود. در نتیجه شناخت مکانیسم های زیر بنایی دخالت ادیپوکاین ها در چاقی، مقاومت به انسولین، التهاب و سایر بیماری ها اهمیت زیادی به جهت کاهش عوامل خطر و هم چنین اقدامات درمانی دارد. بنابراین درک ما

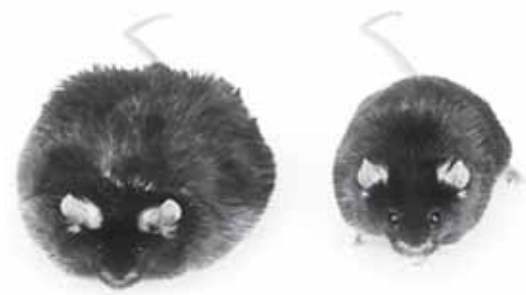
از پاتوژنز چاقی، عوارض متابولیک آن و همچنین اثرات متنوع ادیپوکاین های این بافت لازم و ضروری است. لذا هدف از این مطالعه مرور مختصری بر هورمون های بافت چربی و عملکرد آن ها در بدن می باشد.
روش کار: این مطالعه مروری با جست و جوی مقالات در پایگاه های اطلاعاتی Google scholar، Pubmed، SID، Iranmedex، با کلید واژه های لپتین، ادیپونکتین، ویسفاتین، رزیستین، آمیتین و هورمون های بافت چربی انجام گردید و از بین مقالاتی که از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۵ به دست آمد ۵۴ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.
کلید واژه ها: لپتین، ادیپونکتین، ویسفاتین، رزیستین، آمیتین و هورمون های بافت چربی

مقدمه

بافت چربی در ابتدا به عنوان یک مخزن منفعل برای ذخیره انرژی، شرکت در تنظیم ترموژنز (تولید حرارت) و عایق مکانیکی - حرارتی در نظر گرفته می شد، اما در حال حاضر این بافت علاوه بر موارد ذکر شده به عنوان تولید کننده و ترشح کننده انواع پپتید های بیواکتیو (که در مجموع ادیپوکاین ها نامیده می شود) شناخته شده است که در سطوح اتوکراین / پاراکراین و همچنین اندوکراین عمل می کنند. ادیپوکاین ها در تنظیم گلوکز و متابولیسم لیپید، هموستاز انرژی، رفتار تغذیه ای، حساسیت انسولین، التهاب، سیستم ایمنی، تولید بافت چربی، عملکرد عروق یا انعقاد و ... شرکت می کنند. بافت چربی در واقع بزرگترین ارگان درون ریز بدن با ترشح صدها هورمون



می‌کند. کشف لپتین در تعریف جدید از بافت چربی به عنوان یک ارگان درون ریز بسیار موثر بود، به جهت اینکه دیدگاه‌های سنتی، که بافت چربی را صرفاً یک بافت ذخیره کننده معرفی می‌کردند را بی اعتبار ساخت [۶-۷]. لپتین به گیرنده‌های خود به نام لپتین‌رستپور باند می‌شود که توسط ژن LEPR یا ژن db کد می‌شود. این رستپور دارای ۶ ایزوفرم است و دارای دو فرم بلند و کوتاه که گیرنده‌های بلند غالباً در هیپوتالاموس بیان می‌شوند و گیرنده‌های کوتاه از لحاظ بیان محدودتر هستند و مجموعاً به خانواده رستپورهای سایتوکاین‌ها تعلق دارد [۶]. این هورمون به عنوان سنسور توده چربی عمل می‌کند و غلظت آن در گردش خون به شدت به ذخیره چربی بدن مرتبط است و در چاقی تولید آن افزایش می‌یابد و از دریافت غذا ممانعت می‌کند و برعکس. در نتیجه هم انسان‌ها و هم موش‌هایی که موتاسیون ژن لپتین یا رستپورش را به صورت ارثی دارند چاقی زودرس شدیدی را نشان می‌دهند [۸].



شکل ۱- موتاسیون در ژن لپتین، [۱۴]

به عبارتی سطوح لپتین در گردش با بافت چربی سفید در ارتباط است به طوری که با افزایش توده بافت چربی این هورمون دریافت غذا را کاهش داده و مصرف انرژی را به وسیله فاکتورهای آنورکسی ژنیک افزایش می‌دهد و اساساً اولین نقش لپتین کنترل اشتها می‌باشد، به طوری که موش‌هایی که در ژن لپتین و یا در رستپور لپتین دچار موتاسیون شده‌اند (ob/ob و db/db به ترتیب) و نیز انسان‌هایی که در این دو ژن موتاسیون دارند چاق هستند [۹-۱۰]. از طرف دیگر مطالعات بیان می‌دارند لپتین حساسیت به انسولین محیطی (کبدی و عضله اسکلتی) را بهبود می‌بخشد و عملکرد سلول‌های بتای پانکراس

و سایتوکاین است که فرآیند‌هایی را در سیستم عصبی مرکزی و محیطی تحت تاثیر قرار می‌دهند. همچنین این بافت انواعی از هورمون‌های پیش التهابی و ضد التهابی شامل لپتین، ادیپونکتین، ویسفاتین، رزیستین و امتنین و همچنین سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروزدهنده تومور α (TNF- α)، اینترلوکین ۶، فاکتور مشتق شده از اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای (PEDF) و پروگرانولین (PGRN) را تولید می‌کند. هورمون‌های پیش التهابی تولید شده توسط بافت چربی به عنوان شرکت کننده در ایجاد مقاومت به انسولین، چاقی و همچنین افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی دخیل دانسته شده‌اند در حالی که ادیپوکاین‌های ضد التهابی و ایجاد کننده حساسیت به انسولین مثل ادیپونکتین و امتنین در این موارد کاهش می‌یابد. بافت چربی دربرگیرنده سلول‌های چربی، بافت پیوندی، بافت عصبی، شبکه ای از رگ‌های خونی و سلول‌های ایمنی است که علاوه بر پاسخ گویی به پیام‌های برگرفته از سایر سیستم‌های هورمونی و سیستم اعصاب مرکزی، خود نیز با ترشح فاکتورهای پروتئینی و غیر پروتئینی متعدد، عملکردهای متعددی را تحت شعاع قرار می‌دهد. لذا هدف از این مطالعه مروری بر هورمون‌های ترشح شده از این بافت و عملکرد آن‌ها در بدن می‌باشد [۴-۱].

لپتین (Leptin)

لپتین برگرفته از واژه یونانی لپتوس به معنی لاغر است، یک هورمون پپتیدی غیر گلیکوزیله ۱۶ کیلو دالتونی با ۱۶۷ آمینو اسید است که به وسیله ژن LEP که به نام ژن ob نیز شناخته می‌شود، کد می‌شود [۵]. لپتین در سال ۱۹۹۴ توسط Jeffrey Friedman جدا شد و از آن به بعد لقب ژن گرسنگی را به دلیل عملکرد اصلی اش در تنظیم جذب غذا و مصرف انرژی به خود اختصاص داد [۵-۶]. این هورمون به طور عمده به وسیله بافت چربی زیر پوستی و در مقادیر کمتر به وسیله بافت چربی احشایی در تناسب با توده چربی فرد ترشح می‌شود و اثرات خود را از طریق گردش خون به وسیله هدف هایش مانند سیستم عصبی مرکزی، عضلات، کبد و بافت چربی و ... اعمال

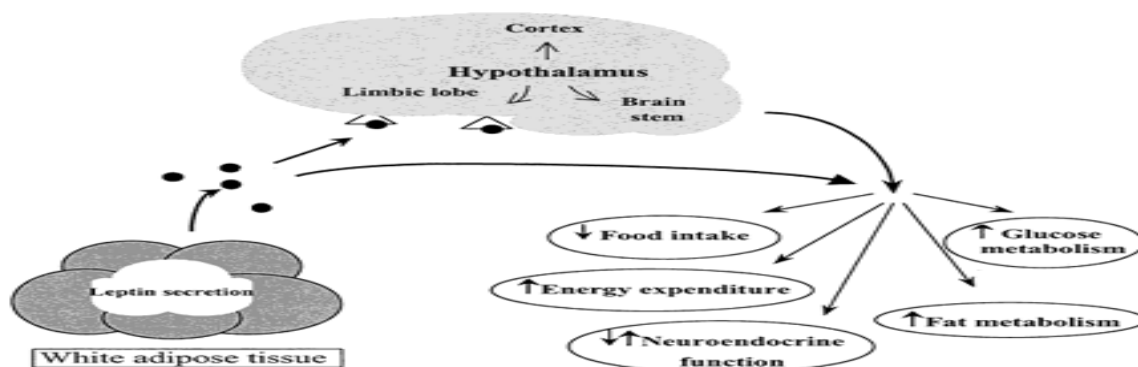


را تعدیل می‌کند. در اکثر موارد چاقی، بر خلاف وجود رسپتورهای سالم لپتین و همچنین سطح بالای در گردش این هورمون، لپتین قادر به القای کاهش وزن در بدن نمی‌باشد، که به عبارتی این پاسخ کاهش یافته نسبت به اثرات ضد اشتها و ایجاد حساسیت در برابر انسولین لپتین، مقاومت لپتین نامیده می‌شود [۱۱]. سطح سرمی این هورمون نشان دهنده اطلاعاتی برای سیستم عصبی مرکزی درباره مقدار انرژی موجود در بافت چربی ذخیره ای بدن است [۱۳-۱۲]. این هورمون اثرات مرکزی خود را از طریق سامانه های نوراندوکراین متعددی که در مغز وجود دارند، اعمال می‌کند، از جمله آن‌ها می‌توان نوروپپتید Y، پپتید شبه گلوکان ۱، ملانوکورتین و هورمون تحریک کننده ترشح کورتیزول (CRH) را نام برد. گیرنده های ویژه ای در هیپوتالاموس، با مهار ترشح نوروپپتید Y باعث کاهش اشتها می‌شود و از طرف دیگر با افزایش میزان متابولیسم بدن، میزان انرژی مورد نیاز و در نتیجه میزان چربی بدن را کنترل می‌کند. عوامل فیزیولوژیک مختلفی نیز بر سطح سرمی لپتین اثر می‌گذارند مانند: ناشتایی، ورزش و قرار گرفتن در معرض سرما که هر کدام از این موارد موجب کاهش در بروز ژن ob و در نتیجه کاهش سطح لپتین در گردش می‌شوند. همچنین سطوح سرمی لپتین در طول شب بالاتر است، لذا این فرضیه که لپتین می‌تواند با تنظیم ترشح هورمون رشد رابطه داشته باشد، مطرح است. در هر درجه ای از بلوغ جنسی، زنان نسبت به مردان سطوح لپتین بالاتری دارند و وقتی سطوح لپتین سرم نسبت به چربی بدن همسان سازی می‌شود، مشاهده می‌گردد که در زنان سطوح سرمی لپتین بصورت مستقل از وضعیت چاقی، بلوغ جنسی و وزن بدن، بیشتر از مردان است [۱۴]. همچنین مطالعات نشان می‌دهند وزن کم تولد با سطح بالای لپتین در بزرگسالی و چاقی ارتباط دارد و به عنوان عامل خطری برای گسترش بیماری های بعدی از جمله چاقی محسوب می‌شود و متعاقباً می‌توان از مقادیر لپتین سرم برای پیش بینی خطر افزایش وزن در طول زندگی استفاده کرد. از طرفی نتایج آنالیز گذشته نگر بر روی مقادیر وزن هنگام تولد پیشنهاد کننده این است که مقاومت به لپتین در بزرگسالی می‌تواند منشأ جنینی داشته باشد [۱۵].

به نظر می‌رسد که، شایع ترین علت چاقی شروع شونده در دوران جوانی نوعی مقاومت به لپتین از طریق تغییر در ایزوفرم های گیرنده هیپوتالاموسی لپتین باشد که به علت بروز موتاسیون هایی در ناحیه کد کننده ایزوفرم بلند گیرنده لپتین اتفاق می‌افتد [۱۶]. براساس پژوهش ها، تجویز لپتین به موش های مقاوم به انسولین، مقاومت آن‌ها را کاهش داده است. در انسان مقاومت به انسولین با سطوح بالای لپتین رابطه دارد و مطالعات زیادی هم سطوح لپتین مشابه را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده اند بنابراین می‌توان لپتین را نیز در پاتوژنز این بیماری ها دخیل دانست. وجود سطوح بسیار بالای لپتین در بیماران مرحله انتهایی بیماری کلیوی این فرضیه را که بین لاغری شدید در این بیماران و سطوح بالای لپتین رابطه وجود دارد، مطرح می‌کند. در انسان کمبود مادرزادی لپتین با چاقی شدید، عدم تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین همراه است که می‌تواند با جایگزینی لپتین به عنوان درمان این وضعیت تغییر یابد، لذا در کودکان و بالغین مبتلا به نقص مادرزادی لپتین درمان با لپتین نو ترکیب انسانی به طور موفقیت آمیزی چاقی را کاهش می‌دهد و عملکرد سیستم تولید مثل را بازیابی می‌کند و همچنین اختلالات هیپوتالاموسی مرتبط با کمبود لپتین را بهبود می‌دهد. بنابراین اثبات شده است که درمان با لپتین نو ترکیب انسانی در چاقی ناشی شده از کمبود لپتین مفید می‌باشد [۱۴].

به دلیل نقش لپتین در تنظیم متابولیسم، لپتین یک میانجی سیستم نورواندوکراین و پاسخ های ایمنی است. برخی از فعالیت های لپتین در سیستم ایمنی شامل تعدیل کردن، NK، منوسیت/ماکروفاژ، نوتروفیل، ائوزینوفیل، بازوفیل سلول های دندریتیک و لنفوسیت ها است و احتمالاً فعال سازی T سل ها را القاء می‌کند [۱۰]. جنبه قابل توجه اثرات لپتین بر سیستم ایمنی، عملکرد آن به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی است که به وسیله سلول های التهابی ساخته می‌شود و mRNA لپتین و سطوح لپتین در گردش با تحریک التهابی مثل اینترلوکین یک، اینترلوکین شش، لیپوپلی ساکارید و ... افزایش می‌یابد [۱۷]. این مشاهدات منجر به ایجاد این فرضیه که لپتین یک سیگنال مهم است که وضعیت تغذیه ای میزبان را با توانایی پاسخ به عوامل پاتوژن پیوند می‌دهد،

و به وسیله تزریق لپتین تولید آن ها مجددا صورت می گیرد [۱۹]. از طرفی گزارش شده است که لپتین تولید هورمون رشد را در سلول های تک هسته ای خون محیطی از طریق پروتئین کینازها و مسیرهای مرتبط با NO تحریک می کند. این اثر لپتین بر تولید هورمون رشد می تواند در هموستاز ایمنی اثرات مهمی داشته باشد [۱۰]. در کل در این مورد توافق نظر وجود دارد که لپتین نقش پیش التهابی دارد و از طرف دیگر از بدن در برابر عفونت ها محافظت می کند.



شکل ۲- شمایی از عملکرد لپتین، [۱۴]

و همچنین بیان کاهش یافته گیرنده های Adipo R1 و Adipo R2 مرتبط است [۲۵]. سطح پلاسمایی این هورمون نه تنها در افراد چاق کاهش می یابد، بلکه در افراد غیر چاق با شرایط مرتبط مانند دیابت نوع ۲ و بیماری های قلبی - عروقی نیز کاهش می یابد [۲۶]. ادیپونکتین به عنوان یک هورمون حساس کننده نسبت به انسولین شناخته شده که با کاهش محتوای تری گلیسیرید کبد و عضله، از طریق افزایش فعالیت AmpK و بیان مولکول های مصرف کننده انرژی کار می کند. از این رو این هورمون خواص مشابه ورزش را دارد چرا که جذب گلوکز در عضله را افزایش می دهد و تولید گلوکز در کبد را سرکوب می کند [۲۷]. بر خلاف لپتین، سطح پلاسمایی ادیپونکتین در افراد لاغر افزایش می یابد و در انسان ها و حیوانات چاق و مبتلا به دیابت نوع دو کاهش می یابد [۱]. هنگامی که غلظت این هورمون همراه با چاقی کاهش می یابد، این شرایط به عنوان هیپوادیپونکتینمیا شناخته شده که در این مورد غلظت سایتوکاین هایی مانند TNF- α افزایش می یابد [۶]. ادیپونکتین در پلازما به سه فرم گردش می کند:

ادیپونکتین (Adiponectin)

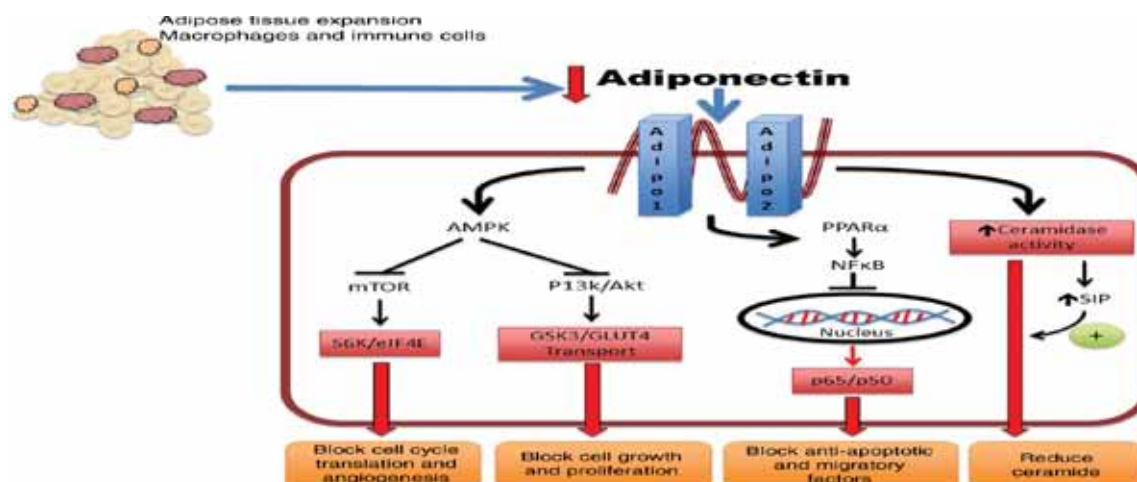
این هورمون به طور عمده توسط بافت چربی تولید می شود و تنها ادیپوکاینی است که رابطه عکس با توده چربی بدن دارد. توسط ژن Adipo Q کد می شود که پروتئینی با ۲۴۴ اسید آمینه به وزن ۳۰ کیلو دالتون تولید می کند. ادیپونکتین در هموستاز گلوکز و لیپید شرکت دارد و بنابراین در پاتورنیز مقاومت به انسولین و دیابت ایفای نقش می کند [۲۰، ۲۱-۶]. این هورمون در سال ۱۹۹۰ کشف شد و غلظت پلاسمایی آن بین ۲ تا ۲۰ میکروگرم/میلی لیتر می باشد [۶، ۲۲]. ادیپونکتین از طریق رسپتورهای خود به نام Adipo R1 و Adipo R2 عمل می کند که این دو گیرنده های غشاء گذری هستند که به محض اتصال به لیگاند، آبشار سیگنالینگ را فعال می کنند [۲۳]. Adipo R1 به طور عمده در عضله اسکلتی یافت می شود اما همچنین در هیپوتالاموس، کبد و دیگر بافت ها نیز ظاهر می شود. Adipo R2 معمولاً در بافت کبد یافت می شود اما در بافت چربی سفید و عروق نیز دیده می شود [۲۴]. مطالعات نشان داده اند که چاقی با سطوح پایین ادیپونکتین



پانکراسی در درون بدن تغییر دهد. از طرف دیگر جدای از این اعمال محیطی نشان داده شده ادیپونکتین جذب غذا و مصرف انرژی را در طول دوره روزه داری (افزایش مصرف غذا و کاهش مصرف انرژی) و تغذیه مجدد (اثرات متضاد) از طریق اثر بر سیستم عصبی مرکزی تعدیل می‌کند [۱۱]. همچنین بیان شده به عنوان سودمندترین پروتئین ترشح شده از بافت چربی، ادیپونکتین تحت شرایط نرمال به عنوان عامل پیش آپوتوزی، ضد تکثیر و ضد التهابی عمل می‌کند [۳۰]. بررسی‌ها نشان می‌دهند کاهش در بیان این هورمون با بسیاری از سرطان‌ها مثل سینه، اندومتریوم، کلون، مری، کبد و بسیاری دیگر در ارتباط است. عملکرد ادیپونکتین در لاین‌هایی از سرطان سینه که ریسپتورهای Adipo R1 و Adipo R2 را بیان می‌کنند، شامل کاهش تهاجم سرطان و مهاجرت به سلول‌های دیگر است [۳۱-۳۲]. از طرف دیگر محققان بیان می‌کنند که ادیپونکتین یک عامل ضد سرطان در لاین‌های سلولی از سرطان سینه شامل MCF-7 و MDA-MB-231 و T47D می‌باشد که از طریق ویژگی‌های ضد تکثیری خود عمل می‌نماید. در هر سه این لاین‌های سلولی سرطانی ادیپونکتین فعالیت آپوتوز سلول را افزایش می‌دهد و سیکل تنظیمی سلول را مهار می‌کند [۳۳-۳۴].

به طور کلی سطح بالای ادیپونکتین اثرات تضعیف‌کننده بر بروز سرطان و پیشرفت آن دارد و رابطه معکوس آن با بافت چربی از نقش ادیپونکتین در سرطان آن گونه که با چاقی و وضعیت وزن ارتباط دارد، حمایت می‌کند [۶].

تری مر، هگزامر (که الیگومری با وزن مولکولی پایین هم خوانده می‌شود یا LMW) و مولتی مر با وزن مولکولی بالا (HMW)، لازم به ذکر است که تمام فرم‌ها فعالیت بیولوژیکی متفاوتی دارند و به نظر می‌رسد HMW فرم فعال‌تر آن است. در مطالعه‌ای روی ۶۶۱ مرد ژاپنی بیان شده که غلظت پلاسمایی پایین ادیپونکتین (زیر ۴ میکروگرم/میلی لیتر) با چاقی شکمی، هیپرتری‌گلیسریدمی، غلظت پائین HDL، پرفشاری خون، غلظت بالای گلوکز ناشتا و سندروم متابولیک مرتبط بوده است و از طرف دیگر گفته شده که سطوح بالای ادیپونکتین در افراد سالم با اثرات ضد التهابی، آنتی‌آتروژنیک و آنتی‌دیابتیک همراه است [۲۸]. ادیپونکتین تولید و فعالیت TNF- α را کاهش می‌دهد و از سوی دیگر فعالیت‌های ضد التهابی این هورمون با مهار تولید اینترلوکین ۶ همراه با القای تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین ۱۰ و آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱ همراه است [۲۹]. مطالعات نشان می‌دهند که تجویز ادیپونکتین نو ترکیب به جوندگان منجر به افزایش جذب گلوکز، افت سطح اسیدهای چرب آزاد پلاسما و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضلات شده و تولید گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد و همچنین حساسیت به انسولین در کل بدن را بهبود می‌بخشد. بیان شده موش‌های با کمبود ادیپونکتین مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز را نشان می‌دهند. علاوه بر اثرات مرتبط با حساسیت انسولین ممکن است این هورمون متابولیسم گلوکز را از طریق تحریک ترشح انسولین



شکل ۳- شمایی از عملکرد ادیپونکتین، [۶]

رزیستین (Resistin)

ژن انسانی RETN مسئول کد کردن و تولید رزیستین (ادیپوکاین کوچک) به وزن مولکولی تقریباً ۱۲,۵ کیلودالتون متشکل از ۱۰۸ آمینو اسید است. این هورمون در سال ۲۰۰۱ توسط Steppan و همکارانش کشف شد [۳۵]. رزیستین یک پروتئین غنی از سیستمین است که به خانواده مولکول های مشابه رزیستین (Resistin Like Molecules.RELMs) تعلق دارد و همچنین به عنوان FIZZ (Found in Inflammation Zone) نیز شناخته می شود (در منطقه التهابی یافت می شود) [۱۰،۱۷]. اگر چه بیان این هورمون در ابتدا در بافت چربی تشخیص داده شد، اما سطوح قابل ملاحظه ای از این هورمون در انسان توسط لوکوسیت های تک هسته ای، ماکروفاژها، طحال و سلول های مغز استخوان ترشح می شود [۳۶].

این هورمون نام خود را به علت ایجاد مقاومت به انسولین در موش ها از resistance گرفته است [۳۵]. رزیستین در خون به صورت هگزامر و تریمر گردش می کند. فرم با وزن مولکولی بالا (هگزامر) بیشترین مقدار را دارد اما فعالیت آن نسبت به فرم تریمر که به شدت مقاومت به انسولین را القاء می کند، کمتر است. مونوسیت ها و ماکروفاژها منبع اصلی تولید رزیستین در انسان هستند اگر چه بیان رزیستین در جوندگان منحصر به بافت چربی محدود شده است. سایتوکاین های التهابی مانند اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶، TNF- α و LPS بیان رزیستین را در ماکروفاژهای انسان القاء می کنند و از طرف دیگر رزیستین تولید IL6 و TNF- α را از طریق مسیر سیگنالینگ NF-kB، توسط سلول های تک هسته ای محیطی تحریک می کند [۳۷]. علاوه بر این تجویز اندوتوکسین به داوطلبان انسانی به طور چشمگیری با افزایش سطوح رزیستین در گردش مرتبط بوده است [۳۸].

بنابراین در انسان ها به نظر می رسد که رزیستین به عنوان یک میانجی مهم مقاومت به انسولین مرتبط با عفونت و احتمالاً سایر شرایط

التهابی عمل می کند [۳۹].

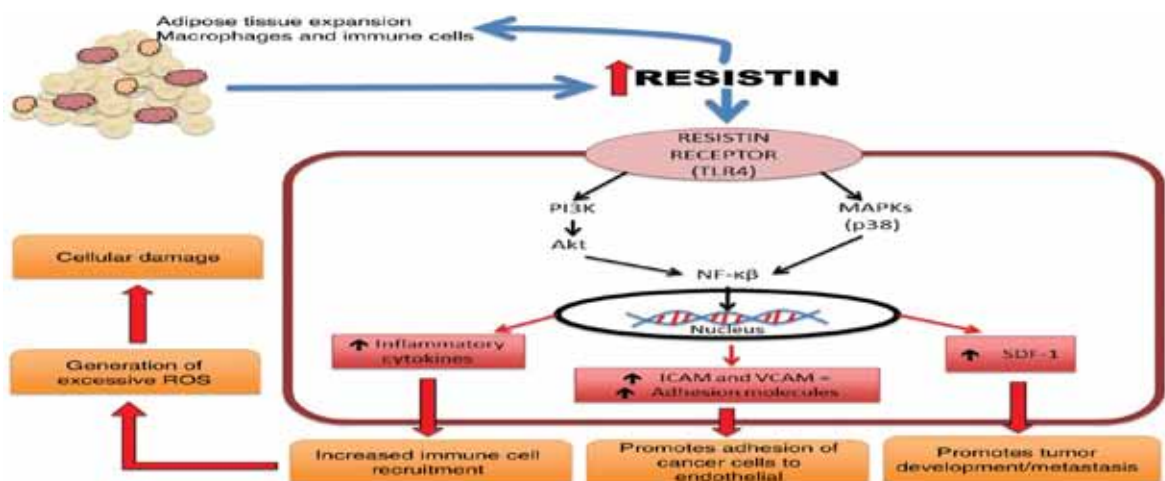
همچنین بیان شده که رزیستین می تواند به عنوان یک پیوند میان چاقی، دیابت و مقاومت به انسولین در نظر گرفته شود. در برخی از بررسی ها بیان شده که سطح رزیستین پلاسما در افراد چاق افزایش می یابد در حالی که برخی دیگر گزارش کرده اند که ورزشکاران (که حساسیت بالا نسبت به انسولین دارند) سطوح بالاتری از رزیستین را در پلاسما نسبت به افراد چاق دارند. لذا در این راستا مشاهده شده که تستوسترون بیان رزیستین را افزایش می دهد [۱].

لازم به ذکر است که تفاوت اساسی در توالی آمینواسیدهای رزیستین انسانی و موشی وجود دارد که در واقع نشان می دهد که فعالیت های فیزیولوژیک این ادیپوکاین ممکن است در انسان و موش متفاوت باشد [۴۰]. لذا در این راستا و برای حل این مسئله بحث برانگیز، Qatanani و همکارانش موشی ایجاد کردند که رزیستین انسانی را در ماکروفاژ ها بیان می کرد (نه در بافت چربی) که این موضوع یک سیستم قدرتمند برای اثبات اهمیت رزیستین انسانی در دیابت نوع دو و چاقی فراهم کرد [۴۱].

نشان داده شده که رزیستین می تواند با فعالیت بیماری در بیماران با بیماری التهابی روده، شدت بیماری در سپسیس شدید و همچنین بیماری عروق کرونر نیز مرتبط باشد علاوه بر این ممکن است رزیستین در پاتوزن آرتریت روماتوئید نیز نقش داشته باشد [۱۱].

تعدادی از مکانیسم ها برای دخالت رزیستین در پاتوزن سرطان در مقالات ارائه شده است. بسیاری از این مکانیسم ها از طریق آبخار سیگنالینگ درون سلولی می باشد و بسیاری نیز از طریق مسیر سیگنالینگ NF-kB. اثرات نهایی این مسیر ها افزایش شاخصه های التهابی و جذب سلول های ایمنی، تغییر در بیان مولکول های چسبان و تولید محصولات سلولی است که بقاء را افزایش می دهد و به سلول های سرطانی در جهت تمایز و متاستاز کمک می کند [۶].





شکل ۴- شمایی از عملکرد رزیستین، [۶]

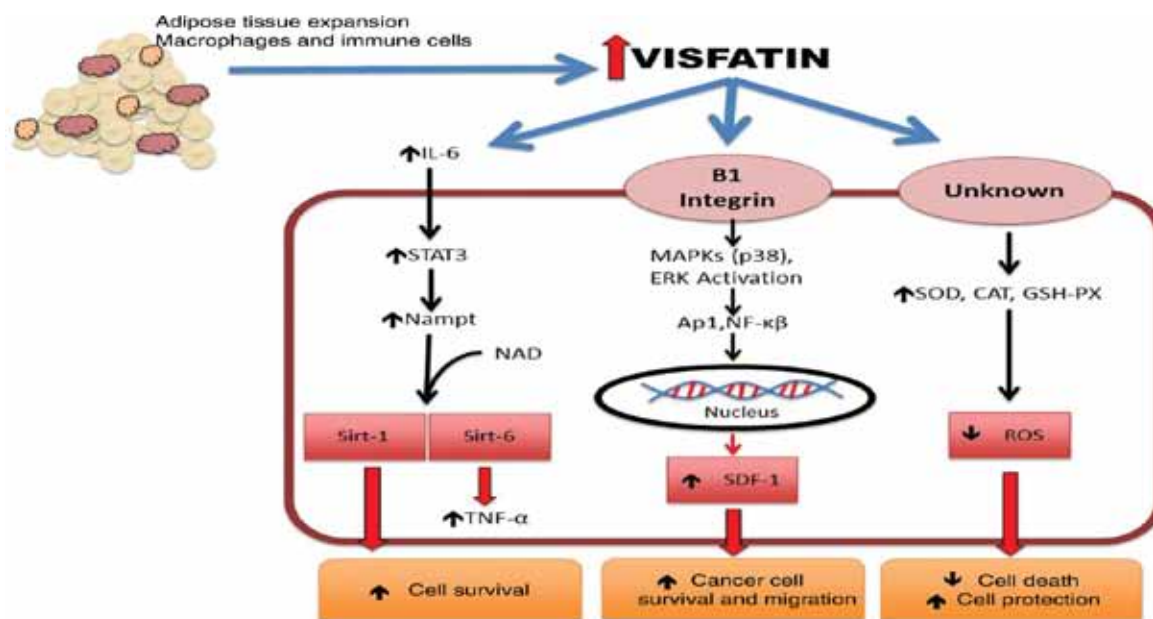
ویسفاتین (Visfatin)

یک پروتئین ۵۲ کیلودالتونی است که در انسان از ۴۹۱ آمینو اسید تشکیل شده و به عنوان فاکتور افزایش دهنده کلنی سلول های پیشساز B (PBEF) شناخته می شود [۴۲]. به دلیل تولید بالاتر این هورمون در بافت چربی احشایی (Visceral) نسبت به بافت چربی زیر جلدی، ویسفاتین نامیده شد [۱]. اگر چه مطالعات نشان می دهند که ویسفاتین ممکن است به مقدار زیادی در ماکروفاژهایی که به بافت چربی نفوذ می کنند، بیان شود. بنابراین پیشنهاد شده که ماکروفاژها ویسفاتین را در پاسخ به سیگنال های التهابی آزاد می کنند [۴۳]. مشابه انسولین، ویسفاتین در شرایط آزمایشگاه جذب گلوکز را توسط ادیپوسیت ها و مونوسیت ها افزایش داده و مانع از رهاسازی گلوکز توسط کبد می شود. اثرات مشابه انسولین ویسفاتین، در فسفریلیشن رسپتورهای انسولین IRS1 و IRS2 مشاهده شد. جالب توجه است که ویسفاتین و انسولین تمایل مشابهی برای رسپتور انسولین دارند ولی در سایت های متفاوتی به رسپتور باند می شوند [۴۴، ۱]. لازم به ذکر است که ویسفاتین به عنوان Nampt (نیکوتین آمید فسفو ریبوزیل ترانسفراز) هم عمل می کند. Nampt نقش مهمی در جهت تنظیم انرژی سلولی و همچنین کنترل آنزیم های وابسته به NAD ایفا می کند [۴۵]. در

واقع ویسفاتین فعالیت درون سلولی آنزیم های وابسته به NAD/NADH که برای ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز حیاتی هستند را در سلول ها بتای پانکراس تنظیم می کند [۴۶]. سطوح ویسفاتین در گردش به طور تنگاتنگی با تجمع WAT مرتبط است و سنتز آن به وسیله چندین فاکتور شامل TNF- α ، گلوکوکورتیکوئیدها، IL-6 و هورمون رشد (GH) تنظیم می شود [۴۷]. این هورمون توانایی پیش التهابی و آنتی آپوپتوتیک دارد و نقش مهمی در بیماری های التهابی و عفونی ایفا می کند [۴۸]. سطح پلاسمایی ویسفاتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو افزایش می یابد در حالی که سطح ویسفاتین ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک کمتر است و همچنین نشان داده شده که سطح پلاسمایی ویسفاتین با زوال پیشرونده سلول های بتا در دیابت نوع دو افزایش می یابد [۱]. با وجود مسائل بحث برانگیز درباره نقش ویسفاتین در چاقی، شواهد نشان می دهد که بین چاقی و سطوح افزایش یافته ویسفاتین ارتباط وجود دارد. در مطالعه اخیر متا آنالیز انجام شده توسط Chang و همکارانش، مشاهده کردند که همبستگی مثبتی بین ویسفاتین و مقاومت به انسولین مثل ارتباط سطوح افزایش یافته ویسفاتین با چاقی، سندروم متابولیک، دیابت نوع ۲ و بیماری های قلبی - عروقی وجود دارد [۶]. مطالعات نشان می دهند که ویسفاتین در

دوم که ویسفاتین را با خطر افزایش ابتلا به سرطان مرتبط می کند، نقش آن در افزایش بقای سلول های سرطانی و مهاجرت آن ها از طریق بیان چندین رسپتور است و مکانیسم آخر مربوط به فعالیت آنزیمی ویسفاتین (Nampt) است که بقای سلول و آنژیوژنز را افزایش می دهد [۶].

توسعه و پاتوفیزیولوژی تعدادی از سرطان های مختلف از جمله کلورکتال، سینه و تخمدان دخیل است [۴۸-۴۹]. نقش ویسفاتین در پیشرفت سرطان های ذکر شده را به چند مکانیسم احتمالی نسبت می دهند. اولین مورد این است که ویسفاتین می تواند به طور مستقیم تولید سایتوکاین های التهابی مثل اینترلوکین ۶ و $TNF-\alpha$ را القاء کند. مکانیسم



شکل ۵- شمایی از عملکرد ویسفاتین، [۶]

به چاقی این مقدار به ۰/۳۱ کاهش می یابد [۵۰]. در واقع اثرات پاراکراین و اندوکرینی امتنن در افراد با وزن طبیعی، افزایش حساسیت به انسولین و متابولیسم گلوکز می باشد [۱]. سطح پلاسمایی امتنن ۱، ایزوفرم عمده در گردش خون انسان، رابطه معکوسی با چاقی و مقاومت به انسولین دارد و به طور مثبتی با سطوح ادیپونکتین و HDL مرتبط است [۵۰]. در مطالعات دیگر نیز بیان شده که تیمار نمونه های بافت چربی امتنن انسانی با گلوکز و انسولین منجر به کاهش بیان وابسته به دوز امتنن می شود و از طرفی تزریق طولانی مدت انسولین-گلوکز در افراد سالم منجر به کاهش قابل توجه در سطح امتنن می شود [۵۱]. اخیراً Herder و همکارانش گزارش کردند که امتنن اعمال خود را از طریق تنظیم افزایش ادیپونکتین انجام می دهد که به نوبه

امتنن (Omentin)

امتنن ادیپوکایینی به وزن ۳۸ کیلو دالتون است که عمدتاً توسط بافت چربی امتنن ترشح می شود. در واقع این ادیپوکاین به طور عمده ای در بافت چربی دور عروقی و اپی کاردیال بیان می شود [۱]. در ابتدا امتنن به عنوان لکتین محلول متصل شونده به گالاکتوفورانوز (اینتلکتین) شناسایی شد [۶]. مشخص شده که این ادیپوکاین جذب گلوکز تحریک شده با انسولین را در سلول های بافت چربی انسان از طریق مسیر سیگنالینگ Akt در محیط *in vitro* افزایش می دهد و از طرفی هم بیان امتنن در بافت چربی احشایی در چاقی و مقاومت به انسولین کاهش می یابد [۱]. سطوح در گردش امتنن در افراد سالم تقریباً ۰/۳۲ میکروگرم/میلی لیتر گزارش شده اما در افراد مبتلا



کبد انسان مهار می کند که به نوبه خود سطح پروتئین p53 را به عنوان سرکوب کننده تومور افزایش می دهد. همچنین امتتین آپوپتوز سلول های سرطانی کبد را از طریق افزایش نسبت bax به bcl-2 و القاء فعالسازی کاسپاز ۳ افزایش می دهد [۵۴]. با این وجود لازم است که پژوهش های بیشتری در این رابطه صورت بگیرد.

بحث و نتیجه گیری

با توجه به مروری که بر هورمون های بافت چربی گذشت، شناخت مکانیسم های زیر بنایی دخالت ادیپوکاین ها در چاقی، مقاومت به انسولین، سرطان و ... از اهمیت زیادی به جهت کاهش عوامل خطر و همچنین اقدامات درمانی دارد. چاقی با طیف وسیعی از بیماری ها شامل مقاومت به انسولین، کبد چرب، آترواسکلروزیس، انواع مختلف سرطان ها و ... در ارتباط است. به همین جهت ضرورت شناخت ما از پاتورنز چاقی و عوارض متابولیک آن و همچنین شناخت اثرات متنوع ادیپوکاین های بافت چربی و نحوه تعامل آن ها روز به روز بیشتر می شود و امید است که با پرده برداشتن از نقش های پاتوفیزیولوژیک ادیپوکاین ها در بیماری های القاء شده به وسیله چاقی بتوان قدمی در جهت آگاهی انسان و همچنین دستیابی به درمان های دارویی جدید برداشت.

خود متابولیسم لیپید را تحت تاثیر قرار می دهد و از این طریق به طور غیر مستقیم حساسیت به انسولین را در انسان افزایش می دهد [۵۲]. همچنین تحقیقات نشان می دهند که تیمار سلول های اندوتلیال انسانی و حیوانی با امتتین منجر به اتساع عروق از طریق نیتریک اکساید (NO) مشتق شده از اندوتلیوم و سرکوب TNF- α و متعاقب آن سرکوب التهاب عروق می شود. با توجه به اثر گشادکنندگی عروق امتتین بر رگ های خونی بیان شده که این ادیپوکاین ممکن است یک نقش محافظتی در آترواسکلروزیس عروق کرونر، چاقی مرتبط با اختلالات قلبی - عروقی و همچنین فشار خون بالا داشته باشد [۱].

در بررسی دیگری Tan و همکارانش اعلام کردند که امتتین به طور قابل توجهی منجر به کاهش پروتئین واکنش فاز حاد (CRP) و TNF- α ناشی شده از مسیر سیگنالینگ NF-kB در سلول های اندوتلیال انسانی می شود که نشان دهنده این است که امتتین -۱ می تواند به عنوان یک ادیپوکاین ضد التهابی در انسان باشد [۵۳].

طبق یافته های به دست آمده امتتین می تواند در سلول های سرطانی کبدی به عنوان عامل ضد سرطان به دلیل گسترش آپوپتوز در سلول های سرطانی در نظر گرفته شود. طبق گفته Zhang و همکاران امتتین تکثیر سلول های سرطانی کبد را از طریق تنظیم افزایشی پروتئین p21 در سلول های سرطانی

References

- 1- Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Medical Report*. 2015;116(2): 87–111.
- 2- Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol*. 2014;210(7):733–753.
- 3- Knights A.J, Funnell A.P, Pearson R.C, Crossley M, Bell-Anderson K.S. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*. 2014;(3):88–96.
- 4- Proença A.R, Sertié R.A, Oliveira A.C, Campaã A.B, Caminhoto R.O, Chimin P, Lima F.B. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2014;(47):192–205.
- 5- Friedman J. 20 Years of leptin: leptin at 20: an overview. *J Endocrinol*. 2014;(223):1–8.
- 6- Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015; 21(1):57–74.
- 7- Margetic S, Gazzola C, Pegg G.G, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;(26):1407–33.
- 8- 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(2):221–9.
- 9- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(5):911–9.
- 10- Watson RR, Zibadi S, R.Preedy V. *Dietary Components and Immune Function*. Humana Press. 2010:111–28.
- 11- Rabe K, Lehrke M, Parhofer K, Broedl U. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med*. 2008;(14):741–751.
- 12- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature*. 1994:425–32.
- 13- Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma, *Clin. Chern*. 1996;(42):942–6.
- ۱۴- لاریجانی ب، قدسی م. لپتین:هورمون نویافته بافت چربی و اثرات آن بر چاقی. دیابت و لپید ایران. ۱۳۸۴. (۳). ۱۰-۱.
- 15- Barker DJP. Fetal undernutrition and Obesity in later life. *Reproduction & Infertility*. 1997;(2):105–112.
- 16- Echwald SM, Sorensen TD, Sorensen TI, Tybjaerg-Hansen A, Andersen T, Chung WK, and et al. Amino acid variants in the human leptin receptor: lack of association to juvenile onset of obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1997;(233):248–252.
- 17- Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;(12):716–24.
- 18- Rummel C, Inoue W, Poole S, Luheshi GN. Leptin regulates leukocyte recruitment into the brain following systemic LPS-induced inflammation. *Mol Psychiatry*. 2010;15(5):523–34.
- 19- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911–9.
- 20- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;(50):1126–33.





- 21- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004;(53):2473–8.
- 22- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr*. 2007;(83):192–203.
- 23- Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;(28):15–23.
- 24- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;(423):762–9.
- 25- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;(26):439–51.
- 26- Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003;(148):293–300.
- 27- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;(7):941–6.
- 28- Ricci R, Bevilacqua F. The potential role of leptin and adiponectin in obesity: A comparative review. *The Veterinary Journal*. 2012;191(3):292–8.
- 29- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(5):911–9.
- 30- Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;(33):547–94.
- 31- Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr*. 2007;(86):858–66.
- 32- Surmacz E. Leptin and adiponectin: emerging therapeutic targets in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;(18):321–32.
- 33- Nakayama S, Miyoshi Y, Ishihara H, Noguchi S. Growth-inhibitory effect of adiponectin via adiponectin receptor 1 on human breast cancer cells through inhibition of S-phase entry without inducing apoptosis. *Breast cancer research and treatment* .2008;(112):405–10.
- 34- Dos Santos E, Benaitreau D, Dieudonne MN, Leneuve MC, Serazin V, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates an antiproliferative response in human MDA-MB 231 breast cancer cells. *Oncology Rep*. 2008;(20):971–7.
- 35- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;(409):307–12.
- 36- Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012 ;165(3):622–32.
- 37- Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(71):1–13.
- 38- Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Public Library of Science Medicine*. 2004;1(2):168–161.



- 39- Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;(108):736-40.
- 40- Yang RZ, Huang Q, Xu A, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;310(3):927-935.
- 41- Qatanani M, Szewergold NR, Greaves DR, Ahima RS, Lazar MA. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(3):531-539.
- 42- Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2008;15(18):1851-62.
- 43- Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumie A. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia.* 2006;(49):744-7.
- 44- Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CV, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS. Visfatin--a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(1):9-14.
- 45- Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukocyte Biol.* 2008;(83):804-16.
- 46- Revollo J.R, Körner A, Mills K.F, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend R.R, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007;(6), 363-375.
- 47- Jaso-Friedmann L, Leary JH, 3rd, Praveen K, Waldron M, Hoenig M. The effects of obesity and fatty acids on the feline immune system. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;(15):146-52.
- 48- Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, Assadi M, Aminian A, Keramati MR, Nabipour I. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine.* 2013; (62):81-5.
- 49- Shackelford RE, Bui MM, Coppola D, Hakam A. Over-expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase in ovarian cancers. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;(3):522-7.
- 50- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;(56):1655-61.
- 51- Tan BK, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes.* 2008;(57):801-8.
- 52- Herder C, Ouwens D.M, Carstensen M, Kowall B, Huth C, Meisinger C, Rathmann W, Roden M, Thorand B. Adiponectin may mediate the association between omentin, circulating lipids and insulin sensitivity: results from the KORA F4 study. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;(172):423-432
- 53- Tan B.K, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve H.S. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2010;(59): 3023-3031.
- 54- Zhang YY, Zhou LM. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol* 2013;(698):137-44.

