

## ارتباط ملاتونین و آلبومین سرم با بیماری‌های قلبی عروقی

● دکتر فریبا نباتچیان



دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، عضو هیات علمی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

[fnabatchian@yahoo.com](mailto:fnabatchian@yahoo.com)

● فائزه عباسی



کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

بیماری‌های قلبی عروقی عامل مهم مرگ در سراسر دنیا هستند. اختلال در عملکرد اندوتلیال، موقعیت‌های التهابی و استرس اکسیداتیو پیشرو در شروع و پیشرفت بیشتر بیماری‌های قلبی عروقی مخصوص بیماری‌های عروق کرونر و نارسایی قلبی هستند.

آلبومین یک پروتئین در گردش خون است که عملکردهای متفاوتی دارد. غلظت آلبومین با فاکتورهای مختلفی از جمله میزان سنتز آن، میزان کاتابولیسم، توزیع خارج عروقی و اتلاف اگزوزن مرتبط است.

به علاوه وضعیت تغذیه‌ای و التهاب سیستمیک بر سنتز آلبومین سرم اثر می‌گذارد. تخمین غلظت آلبومین به پیش‌بینی ریسک در شرایط کلینیکی مختلف کمک می‌کند. آلبومین سرم خصوصیات فیزیولوژیکی زیادی دارد: مثلاً آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب، ضد انعقاد و ضد تجمع پلاکتی. همچنین نقش مهمی در تبادل مایعات بین غشای مویرگی دارد.

درک ارزش پیش‌آگهی دهنده آلبومین سرم در همه طیف بیماری‌های قلبی عروقی بسیار مورد توجه است.

هورمون ملاتونین، یک نوع هورمون ایندول نورو اندوکرین است. گیرنده‌های ملاتونین، پیام ملاتونین را دریافت و به ریتم‌های روزانه و فصلی تبدیل می‌کنند. در ابتدا مشخص شد که تنظیم چرخه خواب و بیداری توسط عملکرد ملاتونین تنظیم می‌شود. تحقیقات بیشتر مشخص کرد که

ملاتونین اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی دارد. همچنین مشخص شده که متابولیسم گلوکز و لیپید را تنظیم می‌کند. همچنین اثرات بیولوژیکی دیگری شامل اثرات آنتی‌آپوپتوزی، تقویت میتوکندری و تحریک سلول‌های هدف برای ترشح سایتوکاین‌ها و ضد پیری دارد.

تحقیقات اخیر، نقش ملاتونین را در بیماری‌های مختلف قلبی عروقی شامل پر فشاری خون، سکت قلبی، ایسکمی، آترواسکلروز و ... نشان می‌دهد.

ملاتونین بر فاکتورهای مختلفی از عملکرد قلب و عروق اثر می‌گذارد. شواهد مختلف نشان می‌دهد که ریتم ملاتونین اثر حیاتی بر پروسه‌های پاتوفیزیولوژی قلبی عروقی شامل اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد فشارخون و احتمالاً عملکرد ضد چربی دارد.

کلمات کلیدی: ملاتونین، غده پینه آل، بیماری‌های قلبی عروقی

### بیماری‌های قلبی و عروقی

بیماری قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در جهان غرب است و طبق گفته سازمان بهداشت جهانی، تا سال ۲۰۲۰ مهم‌ترین عامل مرگ و میر در جهان بوده است. ایسکمی و آترواسکلروز فشار خون از مهم‌ترین فرآیندهایی هستند که در آن‌ها رادیکال‌های آزاد بر فیزیولوژی قلب تأثیر می‌گذارند (۱).

با افزایش میانگین امید به زندگی، دنیا به طور برگشت

پیشرفت‌های بیشتر علم، منجر به کشف طیف وسیعی از نشانگرهای زیستی جدید مرتبط با خطرات قلبی عروقی شده است، از جمله پپتید ناتریورتیک نوع (BNP) B، تروپونین، پروتئین واکنش پذیر (CRP) C، میلوپراکسیداز (MPO)، فسفولیپاز A2 مرتبط با لیوپروتئین، فیبرینوژن و سیستاتین C. اگر چه این نشانگرهای زیستی دارای ارزش پیش آگهی مستقل از عوامل خطر سنتی هستند، اما فقط تعداد کمی از آن‌ها به عنوان ابزار تشخیصی مهم در بالین تبدیل شده‌اند. هنوز چالش‌های بزرگی برای دانشمندان و پزشکان در کشف نشانگرهای زیستی جدید وجود دارد که ممکن است پیش بینی خطر CVD را بهبود بخشد، روند پیشرفت بیماری را کنترل کند و به طور بالقوه به عنوان اهداف درمانی قبل از ظهور علائم و نشانه‌های بالینی استفاده شود (۵).

#### □ غده پینه آل (صنوبری)

غده پینه آل یک عضو چند منظوره است که ارتباط نزدیکی با روند پیری دارد و به عنوان عامل اولیه پیری در نظر گرفته می‌شود. مورفولوژی و عملکرد غده پینه آل رابطه نزدیکی با سن دارد. با افزایش سن، غده به تدریج کلسیفیه شده و اندازه آن کاهش می‌یابد. سپس این امر، منجر به کاهش سنتز و ترشح ملاتونین و اختلال در ریتم بیولوژیکی می‌شود. در نتیجه، عملکرد تنظیم کننده داخلی غده و توانایی هماهنگی کاهش یافته و تغییرات تدریجی تخریب در غده را نشان می‌دهد، که با پیر شدن آشکار می‌شود. آزمایش‌های انجام شده بر روی حیوانات نشان داده که عمل برداشتن غده صنوبری (pinealectomy) عمر موش‌ها را کوتاه می‌کند. هنگامی که غده برداشته شد، یک سری علائم پیری در موش‌ها مشاهده می‌شود، مانند کلسترول بالا، فشار خون بالا، رسوب رنگ دانه‌های پوست و کاهش ظرفیت ضد سرطان. در آزمایش پیوند غده، نشان داده شده است که موش‌های مسن دریافت کننده غدد صنوبری نسبت به موش‌های جوان، دارای افزایش فعالیت، خز ضخیم و براق، عضلات قوی و مدت زنده ماندن طولانی‌تر از گروه کنترل بوده و کمتر در معرض عفونت بودند. بر عکس، موش‌های جوان دریافت کننده غدد صنوبری نسبت به موش‌های

ناپذیر وارد جامعه‌ای پیر می‌شود. چین به عنوان بزرگ‌ترین کشور در حال توسعه، وارد دوره پیری با سرعت بالا شده است. بیماری‌های قلبی عروقی و ریسک فاکتورهای آن از مهم‌ترین دلایل مرگ و میر است، تقریباً یک سوم از مرگ و میرهای جهان را به خود اختصاص داده است و با افزایش سن و بروز بیماری قلبی و عروقی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. پیری پدیده افت طبیعی در ساختار و عملکرد فیزیولوژیکی بدن انسان است. این شامل سیستم تنظیم کننده ایمنی و کاهش تدریجی سیستم غدد درون‌ریز و عصبی است که منجر به عدم تعادل هموستاز می‌شود. در میان بسیاری از مکانیسم‌های پیری، فرضیه پیری ناشی از رادیکال‌های آزاد وجود دارد که غده پینه آل و ملاتونین ترشحی آن نقش مهمی در این مکانیسم دارند (۲).

بیماری‌های قلبی-عروقی با ۱۱ میلیون مرگ در سال، مهم‌ترین علت ناتوانی و مرگ در جهان معرفی شده‌اند. به گزارش سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۶، ۱۵/۲ میلیون از ۵۶/۹ مرگ در سراسر جهان مربوط به بیماری ایسکمیک قلب است. شیوع و بروز بیماری‌های قلبی و عروقی در منطقه خاورمیانه نسبت به سایر نقاط جهان بیشتر گزارش شده است (۳).

محققان در افراد آلوده به HIV مجموعه‌ای از بیماری‌ها را شناسایی کرده‌اند که خیلی زودتر از حد انتظار ظاهر می‌شوند، از جمله بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروتیک و نارسایی قلبی. آلبومین یک پروتئین پاسخ منفی فاز حاد و نشانگر التهاب است. مقادیر پایین آلبومین سرم با افزایش میزان بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک، نارسایی قلبی و مرگ و میر در افراد مسن که آلوده به عفونت نیستند، همراه است. از آنجا که HIV با التهاب سیستمیک مشخص می‌شود، آلبومین سرم ممکن است دارای ارزش پیش آگهی در جمعیت آلوده به HIV باشد (۴).

#### □ بیومارکرهای بیماری‌های قلبی عروقی

شناسایی عوامل خطر سنتی مانند سن، هیپرکلسترولمی، فشار خون بالا، دیابت و سیگار کشیدن باعث پیشگیری اولیه از بیماری‌های قلبی شده است. با این حال، مرگ و میر کلی ناشی از این بیماری‌ها هنوز در حال افزایش است.



مسن دچار آب مروارید، کاهش فعالیت، شل شدن عضله و علائمی مانند لکوپلاکی پیش‌رونده شدند. بنابراین، غده صنوبری نقش مهمی در روند پیری دارد (۲).

### □ عملکرد فیزیولوژیکی و مکانیسم ملاتونین

ملاتونین (N-استیل-۵-متوکسی تریپتامین)، که به طور عمده توسط غده پینه آل در پستانداران ترشح می‌شود، یک محافظ رادیکال آزاد قوی است که به طور گسترده‌ای در بدن یافت می‌شود. همچنین آنزیمی مهم در بدن انسان است که فعالیت اکسید و احیا را تنظیم می‌کند. وجود ملاتونین در بسیاری از گیاهان، در داروهای گیاهی چینی و موجودات تک سلولی نیز تأیید شده است. ترشح ملاتونین دارای ریتم شبانه روزی است که در آن نور، بارزترین تأثیر را دارد و می‌تواند با تأثیر بر روی چشم‌های پستانداران، روی سنتز ملاتونین در غده پینه آل تأثیر و همچنین به طور مستقیم روی سطوح پایین مهره داران و پرندگان نیز تأثیر بگذارد. ریتم ترشح آن و قرار گرفتن در معرض نور در شب می‌تواند به سرعت، سنتز ملاتونین را مهار کند. علاوه بر غده پینه آل و شبکه، بسیاری از اندام‌ها (دستگاه گوارش، بیضه، تیموس، مغز استخوان، حلزون گوش) یا سلول‌ها (سلول‌های سیستم ایمنی، آستروسیت‌ها و سلول‌های گلیایی) نیز می‌توانند توانایی تولید ملاتونین را داشته باشند. ملاتونین آزاد شده از این قسمت‌ها کمتر است یا فقط در اثر محرک‌های خاص آزاد می‌شود (به عنوان مثال، دستگاه گوارش بعد از غذا).

ملاتونین به محض سنتز، در غده پینه آل ذخیره نمی‌شود بلکه در خون مویرگی و مایع مغزی نخاعی پخش می‌شود. از آنجا که عبور ملاتونین از طریق همه بیوفیلیم‌ها آسان است، سطح آن در مغز بیش از سایر بافت‌های بدن است. در حقیقت سطح ملاتونین در مایع مغزی نخاعی بطن سوم ۱۰-۵ برابر بیشتر از سطح آن در خون به طور همزمان است. با این حال، غلظت ملاتونین در اکثر بطن‌ها و کانال نخاعی نسبتاً کم است.

ملاتونین از طریق دو گیرنده غشایی متصل به G protein به نام گیرنده ملاتونین ۱ (MT1) و گیرنده ملاتونین ۲ (MT2)، در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی

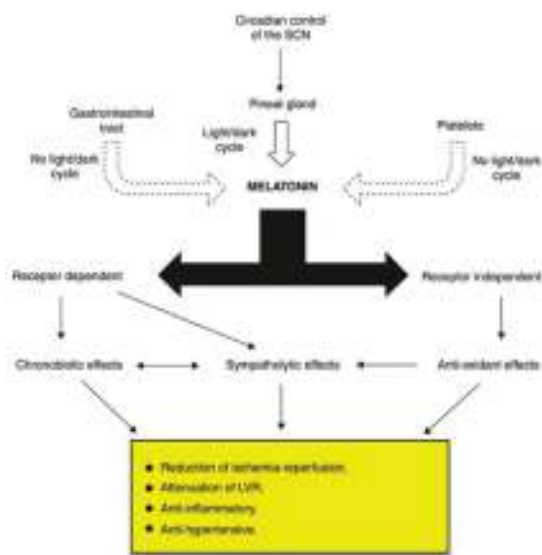
بدن مانند کنترل ریتم چرخه بیولوژیکی، تنظیم خواب، ایمنی، فشار خون، تنظیم روحیه و رفتار انسان، محافظت از شبکه در برابر آسیب، پاکسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن، جلوگیری از رشد تومور و ... شرکت می‌کند. بنابراین، MT1 و MT2 برای حفظ عملکرد طبیعی فیزیولوژیکی بدن بسیار ضروری است. MT1 و MT2 در غشای سلول به عنوان دایمر و هتروداایمر وجود دارند. آن‌ها در نهایت منجر به اثرات خاص فیزیولوژیکی از طریق بسیاری از مکانیسم‌های انتقال سیگنال می‌شوند. علاوه بر اتصال به گیرنده‌های M1 و M2، ملاتونین همچنین برای اتصال به محل دیگری تمایل دارد. در ابتدا تصور می‌شد گیرنده متصل به غشا (MT3) است، اما در نهایت به عنوان یک ردوکتاز کینون (QR2) یا (NQ02) شناخته شد، آنتراکینون ردوکتاز در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از واکنش انتقال الکترون ترپنئیدها حمایت می‌کند.

علاوه بر این، ملاتونین به عوامل رونویسی که از اجزای خانواده گیرنده اسید رتینوئیک هستند، متصل می‌شود. زیر گروه‌های گیرنده اسید رتینوئیک به طور گسترده‌ای در بافت‌های پستانداران به ویژه در لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها بیان می‌شوند. اگر چه فعالیت این پروتئین‌های اتصال دهنده هسته‌ای هنوز بحث برانگیز است و در مقایسه با MT1 میل آن‌ها به ملاتونین کم است، اما می‌توان آن‌ها را به عنوان گیرنده‌های هسته‌ای شناسایی کرد. ملاتونین همچنین ممکن است به طور مستقیم از طریق اتصال به کالمودولین، توبولین، کالریتیکیولین یا سایر پروتئین‌های متصل به کلسیم عمل کند. این مطالعات نشان داد که میل سلول‌های پستانداران به ملاتونین عمدتاً به مکان‌های اتصال آن‌ها به ملاتونین بستگی دارد.

ترشح ملاتونین با افزایش سن به تدریج و پس از ۵۰ سالگی به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در کنار این، انسان علائم پیری را نشان می‌دهد. در مطالعه‌ای، ملاتونین را به آب نوشیدنی برای تغذیه موش‌ها اضافه کردند و دریافتند که طول عمر موش‌ها ۲۰٪ بیشتر از گروه کنترل (۶ ماه) است. این نشان می‌دهد که پیری می‌تواند با مکمل ملاتونین آگروژن برای حفظ سطح ملاتونین طبیعی در بدن به تأخیر بیافتد. در نتیجه، ملاتونین با اتصال به

این گیرنده‌ها نقش مهمی در اصلاح ساعت شبانه روزی، آنتی‌اکسیداسیون، تقویت ایمنی، ضد استرس و تنظیم اعصاب و غدد درون ریز دارد و در نتیجه پیری را به تعویق می‌اندازد (۲).

ملاتونین دارای اثرات پلی‌تروپیک مختلفی بر روی سیستم قلبی عروقی است (شکل ۱). گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر (ROS) نقش مهمی در بیماری زایی آسیب ایسکمی قلبی دارند. یکی از منابع اصلی ROS در سلول‌های قلبی در طی ایسکمی ممکن است اختلال در زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری باشد. ریشه فرآیندهای اساسی زمینه ساز توسعه بیماری عروقی، مانند آترواسکلروز، در آسیب اولیه دیواره عروق است. این تغییر ممکن است در اثر اختلال مکانیکی ظاهر شود یا می‌تواند در اثر علل بیولوژیکی، مانند افزایش کلسترول خون، دیابت و حضور بیش از حد رادیکال‌های آزاد ایجاد شود.



شکل ۱. اثرات ملاتونین روی سیستم قلبی عروقی

می‌دانیم که ROS نقشی اصلی در بیماری زایی آترواسکلروز و عوارض آن دارد. فشار خون بالا یک وضعیت چند عاملی است که از تأثیر ترکیبی عوامل محیطی و ژنتیکی ناشی می‌شود. اهمیت ROS در ایجاد و حفظ فشار خون شناخته شده است.

انتقال هیدروژن و الکترون به عنوان اصلی‌ترین مکانیسم‌هایی که مهار رادیکال‌های آزاد توسط ملاتونین را پیش می‌برند؛ شناسایی شده است. در عین حال، مکانیسم‌های دیگری نیز وجود دارد: مانند: تشکیل ترکیب اضافی رادیکال، که سهمی غیر قابل اغماض در فعالیت کلی مهار رادیکال‌های آزاد توسط ملاتونین دارد. مشخص شده است که ملاتونین با طیف گسترده‌ای از رادیکال‌ها با سرعت بالا واکنش می‌دهد. برخی از آن‌ها رادیکال هیدروکسیل، پراکسی تری کلرومتیل، آلکوکسیل و آزید هستند. برعکس، به نظر می‌رسد ملاتونین به عنوان آنتی‌اکسیدان برای سم‌زدایی از رادیکال‌های دیگر مانند لیپوپروکسیل، پراکسیل و آنیون نیز کارایی دارد. تحقیقات نشان می‌دهد بدون تردید ملاتونین از طریق مکانیسم‌های مختلف به طور کارآمد در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند.

کشف ملاتونین به عنوان یک مهار کننده مستقیم رادیکال آزاد و به عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیر مستقیم از طریق اقدامات تحریک کننده آن بر روی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، علاقه به خصوصیات بالقوه محافظت از قلب این ایندولامین را بسیار افزایش داده است.

تجویز ملاتونین، در دوزهای دارویی، از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله اثر مستقیم هیپوتالامیک، کاهش سطح کاتکول آمین، شل شدن دیواره عضله صاف و از همه مهم‌تر خواص آنتی‌اکسیدانی آن باعث کاهش فشار خون می‌شود. لذا افرادی که فاقد افزایش ملاتونین در خون، هنگام شب هستند، فشار خونشان در شب کاهش نمی‌یابد. بنابراین، سطوح فیزیولوژیکی ملاتونین در تنظیم فشار خون نقش دارد. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات، اثرات مثبت ملاتونین بر عملکرد غیر طبیعی و تخریب بافت قلب را پس از تجویز دوزهای دارویی، تأیید کرده است (۱).

### گیرنده‌های ملاتونین به عنوان اهداف درمانی

در انواع واکنش‌های فیزیولوژیکی، ملاتونین از طریق محل‌های اتصال گیرنده در غشا و هسته عمل می‌کند. دو زیر گروه گیرنده در پستانداران کلون شده‌اند. این دو زیر گروه عبارتند از: MT1 و MT2. این گیرنده‌ها در عروق کرونر انسان از نمونه‌های پاتولوژیک و همچنین از افراد



کشف آگونیست های خاص و انتخابی برای گیرنده های ملاتونین MT1 و MT2 ابزارهای بیشتری برای مطالعه عملکرد ملاتونین و طراحی درمان های جدید فراهم می کند (۱).

#### □ ارتباط ملاتونین و بیماری های قلبی عروقی

ملاتونین (N-استیل-۵-متوکسی تریپتامین) یک هورمون نورواندوکرین است که در درجه اول توسط غده پینه آل سنتز می شود. در مطالعات اولیه، عملکرد ملاتونین برای تنظیم چرخه خواب مشخص شد. تحقیقات بیشتر نشان داد که ملاتونین همچنین دارای عملکرد آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است. همچنین نشان داده شد که متابولیسم لیپیدها و گلوکز را تنظیم می کند. نکته قابل توجه این است که تحقیقات اخیر نشان می دهد که ملاتونین نقش مهمی در بیماری های مختلف قلبی عروقی، از جمله ایسکمی میوکارد (اشکال در خون رسانی)، آنرواسکلروز، فشار خون بالا، نارسایی قلبی و آسیب میوکارد ناشی از دارو ایفا می کند (۶).

#### □ ملاتونین و ایسکمی میوکارد (اشکال در خون رسانی)

ملاتونین اثرات محافظتی عمیقی در برابر ایسکمی در ارگان های مختلف، از جمله قلب، کبد و کلیه دارد. با این وجود ساز و کارهایی که به وسیله آن، محافظت را انجام می دهد، به خوبی روشن نشده است. تحقیقات نشان داده اند که در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد (در ارتفاع بخش St) که تحت مداخله اولیه از راه جداره عروق کرونر قرار می گیرند، تجویز ملاتونین به همراه درمان استاندارد، سطح کراتین کیناز-MB را در مقایسه با گروه کنترل که فقط درمان استاندارد دریافت می کنند، به طور قابل توجهی کاهش می دهد. با این حال، در یک مدل انفارکتوس در قفسه سینه بسته خوک، تجویز ملاتونین داخل کرونری یا داخل وریدی باعث کاهش آسیب خون رسانی میوکارد نشد. کمبود اثر، ممکن است به دلیل دوز و روش تجویز ناکارآمد باشد. ملاتونین ممکن است از طریق فعال کردن سیگنال گیرنده اطلاعات خاموش (SIRT1) به روش وابسته به گیرنده در برابر ایسکمی محافظت کند (۶). مطالعه دیگری نشان داد

سالم شناسایی شده اند. مطالعات حیوانی نشان می دهد که ملاتونین با توجه به نوع گیرنده خاص فعال شده، با انقباض عروقی پس از فعال سازی MT1 و انبساط عروقی پس از فعال شدن MT2، اثرات دو گانه ای بر روی عروق دارد. مسئله در اینجا این است که خاصیت مهار رادیکال های آزاد مستقیم (بیشتر فعالیت آنتی اکسیدانی ملاتونین) به این گیرنده ها ارتباط ندارد. بلکه یک تعامل مستقیم ملاتونین با گونه های رادیکال، یعنی مستقل از گیرنده است. اخیراً نشان داده شده است که گیرنده های MT1 و MT2 هیچ ارتباطی با محافظت از مغز در برابر آسیب ایسکمی ندارند. این احتمال برای آسیب ایسکمی در هر عضوی، از جمله قلب نیز وجود دارد.

آگونیست های گیرنده ملاتونین که هم اکنون به عنوان دارو در بازار هستند، آگونیست های گیرنده ملاتونین غیر انتخابی MT1/MT2 می باشند. این آگونیست ها عبارتند از: آگوملاتین، رملتون و سیرکادین. این موارد برای شرایط مختلفی از بی خوابی تا افسردگی و اختلال عاطفی فصلی استفاده می شوند. تا به امروز، این آگونیست ها برای درمان بیماری های قلبی عروقی شناخته نشده اند. این آگونیست ها هیچ محافظتی در برابر آسیب رادیکال های آزاد تولید شده در بیماری های قلبی عروقی ایجاد نمی کنند. در دسترس بودن لیگاند های گیرنده ملاتونین با خواص دارویی خوب و انتخابی، پیشرفت در زیست شناسی مولکولی گیرنده های ملاتونین، کشف مکانیسم های جدید سلولی و سیگنالینگ مبدل اثر پاسخ ها، درک ما را از نقش ملاتونین و گیرنده های آن در تعدیل شبانه روزی، عملکرد درون ریز، ایمنی و عملکرد قلب و عروق افزایش داده است. یک ویژگی منحصر به فرد پیام ملاتونین که همیشه باید مورد توجه قرار گیرد این است که در طول روز به زمان وابسته است. اثرات ملاتونین و داروهای مرتبط با ملاتونین تحت تأثیر زمان روز و مدت زمان در معرض قرار گرفتن هستند، که این مورد احتمالاً به دلیل تغییرات در حساسیت روزانه و/یا اثر بخشی گیرنده های MT1 و MT2 می باشد.

در نتیجه، شناسایی اهداف جدید برای درمان اختلالاتی که در آنها تغییر در سیستم ملاتونین ایجاد شده؛ باید فرصت های جدیدی را برای اهداف درمانی فراهم کند.

□ **ملاتونین و آسیب مزمن متناوب هیپوکسی میوکارد**  
 آپنه انسدادی خواب با CIH<sup>۲</sup> در ارتباط است و صدمات میوکارد را با بیماری قلبی ایسکمیک افزایش می‌دهد. ملاتونین بدن را در برابر التهاب میوکارد ناشی از CIH، فیبروز و ایسکمی میوکارد محافظت می‌کند. درمان با ملاتونین به طور قابل توجهی بیان سیتوکین های التهابی {فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF- $\alpha$ ) و IL-6} و مارکرهای فیبروز {PC1} و فاکتور رشد دگرگون کننده بتا (TGF $\beta$ ) را کاهش می‌دهد. به علاوه، درمان با ملاتونین اندازه انفارکتوس را در قلب‌های ایزوله شده با ایسکمی منطقه‌ای و از طریق کاهش هموستاز کلسیم شبکه سارکوپلاسمی در کاردیومیوسیت ها و کاهش بیان نیکوتین آمید آدنین دینوکلوئید فسفات اکسیداز (p22 و NOX2) و آنزیم‌های آنتی اکسیدان {کاتالاز (CAT) و منگنز-سوپراکسید دیسموتاز (MNSOD)} کاهش می‌دهد (۶). تحقیقات نشان می‌دهد که ملاتونین با تعدیل مسیر پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات و آپوپتوز تنظیم شده توسط اتوفازی، هیپرتروفی میوکارد ناشی از CIH و آپوپتوز سلول‌های ماهیچه‌ای قلب را کاهش می‌دهد (۶). بیماری‌های قلبی عروقی با اختلال عملکرد میتوکندری همراه است و Neu-p11 میتوکندری را از آسیب ناشی از ایسکمی و پراکسیداسیون چربی تعدیل شده محافظت می‌کند (۶). مطالعات نشان دادند که درمان با ملاتونین باعث مهار القا iNOS / i-mtNOS (iNOS, inducible nitric oxide synthase, i-mtNOS, inducible mitochondrial nitric oxide synthase) ترمیم هموستاز میتوکندری میوکارد و حفظ فعالیت nNOS / c-mtNOS, neuronal nitric oxide synthase, Nnos, c-mtNOS, constitutive mitochondrial nitric oxide synthase می‌شود. به علاوه، یک مطالعه با استفاده از جنین جوجه نشان داد که ملاتونین (۱ میلی گرم در کیلوگرم در روز) باعث کاهش اختلال عملکرد قلبی عروقی ناشی از هیپوکسی می‌شود (۶).

که ملاتونین می‌تواند با تعدیل مسیر سیگنالینگ SIRT1 از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADSCs)<sup>۱</sup> در برابر آسیب محرومیت از هیپوکسی/اسرم محافظت کند. درمان با ملاتونین همچنین بیان پروتئین‌های آپوپتوتیک acetylated forkhead box protein O1 (Ac-FoxO1) پروتئین P53 استیله (Ac-p53)، فاکتور هسته‌ای استیله شده کاپا-تقویت کننده زنجیره سبک از سلول‌های B فعال شده (Ac-NF-k) و پروتئین X وابسته به لنفوم سلول (BAX) B را کاهش، در حالی که بیان پروتئین ضد آپوپتوتیک BCL-2 را افزایش می‌دهد. به همین ترتیب، ملاتونین بقا و عملکرد ADSCs در یک مدل موش سخته قلبی را بهبود بخشد. اثرات محافظتی آن به دلیل افزایش بیان سوپراکسید دیسموتاز (SOD-1) و سایر آنزیم‌های آنتی اکسیدان، فاکتور رشد فیبروبلاست اصلی، فاکتور شبه رشد انسولین، فاکتور رشد اپیدرمی و فاکتور رشد هیپاتوسیت بود. ملاتونین همچنین از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) در برابر آپوپتوز ناشی از گونه‌های واکنش گر اکسیژن (ROS) با تحریک پروتئین کیناز B (p-Akt) و مهار فعال شدن آبشار کاسپاز محافظت می‌کند (۶). در یک مطالعه *in vivo*، استفاده پیشگیرانه از ملاتونین قبل از جراحی ایسکمی میوکارد، به طور قابل توجهی باعث بهبود عملکرد قلب، کاهش آسیب اکسیداتیو و کاهش آپوپتوز میوکارد شد (۶).

مطالعه دیگر نشان داد که ملاتونین به طور قابل توجهی آپوپتوز میوکارد در هنگام ایسکمی میوکارد در موش‌های صحرایی را مهار می‌کند. ملاتونین همچنین یکپارچگی ساختاری میتوکندری را در میوکاردیوسیت‌ها حفظ کرده و باعث سنتز ATP و حفظ عملکرد قلب می‌شود. در یک مدل موش مبتلا به ایسکمی میوکارد، تجویز ملاتونین با مهار منافذ انتقال میتوکندری، میزان انفارکتوس را کاهش داد. استرس شبکه آندوپلاسمی به عنوان یک عامل مهم در بیماری‌های قلبی عروقی در نظر گرفته می‌شود (۶).

- 1- Adipose-derived mesenchymal stem cells
- 2- chronic intermittent hypoxic injury



## □ ملاتونین و فشار خون

مطالعات متعدد نشان داده است که ملاتونین یک اثر ضد فشار خون دارد. کاهش فشار خون به وسیله ملاتونین با قرار گرفتن در معرض نور مداوم (۲۴ ساعت در روز) ایجاد می‌شود (۶). یک بررسی که اخیراً منتشر شده است، اثرات کاهش دهنده فشار خون (BP) ملاتونین را تأیید کرده است. نشان داده شده که در بیماران تحت درمان با ملاتونین (۵-۲ میلی گرم در روز به مدت ۹۰-۷ روز) SBP شبانه و همچنین DBP کاهش یافته است. علاوه بر این، نشان داده شد که تأثیر ملاتونین در کاهش میزان فشار خون از ۳:۰۰ صبح تا ۸:۰۰ صبح بارزتر بود (۶).

## □ ملاتونین و بیماری‌های عروقی

مطالعات اخیر نشان داده است که ملاتونین با آترواسکلروز مرتبط است. تحقیقات نشان داد که ملاتونین با تعدیل انتقال سیگنال مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوز (MAPK) تعداد و مساحت پلاک‌های آتروماتوز را در یک مدل خرگوش آترواسکلروز کاهش می‌دهد (۶). علاوه بر سیگنالینگ MAPK، مطالعات اخیر نشان داد که ملاتونین با کاهش بیان کیناز زنجیره سبک میوزین (MLCK)، فسفوریلاسیون زیر واحد میوزین فسفاتاز و فسفوریلاسیون زنجیره سبک میوزین، نفوذپذیری اندوتلیال آئورت و آترواسکلروز را در مدل موش دیابتی کاهش می‌دهد. اثرات ضد التهابی ملاتونین، باعث بهبودی مجدد ناشی از دود سیگار در عروق کاروتید موش صحرائی پس از آسیب دیدگی بالون می‌شود (۶). ملاتونین ممکن است با تأثیر بر تنظیم اپی ژنتیکی، اختلال عملکرد عروقی را بهبود بخشد. در موش‌های تولید شده با فناوری‌های کمک باروری، درمان با ملاتونین منجر به کاهش فشار خون شریانی شد، که تصور می‌شود به دلیل تأثیرات آن بر روی طبیعی ساختن سطح اکسید نیتریک با جلوگیری از اختلال در متیلاسیون اکسید نیتریک سنتاز اندوتلیال باشد. همچنین نشان داده شد که ملاتونین ممکن است بیماری‌های ماکرو واسکولار و میکرو واسکولار را بهبود بخشد. تجویز ملاتونین به رژیم غذایی پر چرب موش‌های دیابتی (ناشی از استرپتوزوتوسین)، عملکرد اندوتلیال و پاسخ‌های عروقی را بازیابی کرد.

## □ ملاتونین و بیماری‌های دریچه قلب

نشان داده شده است که ملاتونین با تأثیر بر روی گیرنده‌های ملاتونین و پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونو فسفات و مسیر سیگنالینگ استیل - کوآ کربوکسیلاز، آسیب سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان القا شده با جریان استرس را کاهش می‌دهد. ملاتونین بیان کاسپاز ۳، تعدیل کننده تنظیم مجدد P53 در آپوپتوز و BAX را کاهش داده، در حالی که بیان فاکتور اصلی رشد فیبروبلاست، TGF $\beta$ ، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، BCL-2 و فاکتور رشد مشتق از پلاکت را القا می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که هدف قرار دادن سیگنالینگ مربوط به ملاتونین در مهندسی بافت دریچه‌های قلب ممکن است یک استراتژی مؤثر در درمان بیماری دریچه قلب باشد (۶).

## □ ملاتونین و متابولیسم لیپید

آزمایش‌های اولیه نشان داد که درمان با ملاتونین می‌تواند دیس لیپیدی را بهبود بخشد. در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی، درمان با ملاتونین (۲ الی ۵ میلی گرم در روز) به مدت ۱۴ ماه به طور قابل توجهی سطح تری گلیسیریدها و کلسترول (LDL-C) را در مقایسه با گروه شاهد کاهش داد. درمان با ملاتونین به مدت ۲ هفته باعث کاهش قابل توجه اسیدهای چرب آزاد در مقایسه با دارونما در افراد سیگاری شد. مطالعه‌ای در مورد سمیت ناشی از آلومینیوم در یک مدل موش صحرائی نشان داد که ملاتونین با کاستن افزایش ناشی از آلومینیوم در کلسترول تام، LDL-C، تری گلیسیریدها، LDL اکسید شده و آپولیپوپروتئین B100 در برابر دیس لیپیدی سمی محافظت می‌کند. در عین حال نشان داده شده که تجویز ملاتونین می‌تواند متابولیسم لیپید را بهبود بخشد و باعث کاهش وزن شود. درمان با ملاتونین باعث کاهش وزن بدن، چربی بدن و دور کمر در بیماران چاق شد. ملاتونین می‌تواند LDL و وزن بدن را در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ناشی از رژیم غذایی پر چرب کاهش دهد. دیس لیپیدی یک عامل مهم خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی است و اثرات مفید ملاتونین بر متابولیسم لیپیدها ممکن است بروز بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش دهد (۶).

## □ ملاتونین و بیماری ماهیچه قلب دیابتی

در سال ۱۹۷۲، محققان دریافتند که برخی از بیماران دیابتی که به دلیل نارسایی قلبی درگذشتند ساختار غیرطبیعی ماهیچه قلب داشتند و بیماری عروق کرونر، فشار خون بالا یا سایر عوامل رسوب آور شناخته شده برای نارسایی قلبی را نشان نمی‌دادند، پس از آن، مفهوم "بیماری ماهیچه قلب دیابتی" (DCM) به عنوان یک عارضه مزمن دیابت مطرح شد. شیوع بالای DCM در بیماران دیابتی به طور گسترده‌ای گزارش شده است. علاوه بر این، در مقایسه با افراد غیر دیابتی، ۲/۵ برابر خطر ابتلا به نارسایی قلبی در بیماران DCM وجود دارد. به دلیل بالا بودن عوارض و پیش آگهی ضعیف، DCM توجهات زیادی را به خود جلب کرده و بهبودی آن دارای فوریت است.

مطالعات انجام شده بر روی جوندگان به طور گسترده‌ای پتانسیل درمان با ملاتونین را در بهبود متابولیسم گلوکز و جلوگیری از دیابت ملیتوس پیشنهاد داده است. علاوه بر این، زمینه ابتلا به دیابت در غیاب ملاتونین مشخص شد. در چندین مطالعه انجام شده با مدل‌های حیوانی پینه آلکتومی شده، محققان دریافتند که عدم وجود ملاتونین بیان ژن ناقل گلوکز ۴ (GLUT4) را کاهش داده، که متعاقباً باعث مقاومت به انسولین محیطی و مرکزی و عدم تحمل گلوکز شده و در نهایت منجر به دیابت ملیتوس می‌شود. بعد از تجویز ملاتونین، این ناهنجاری‌های پاتولوژیک به طور قابل توجهی کاهش یافت که نشان می‌دهد ملاتونین نقش ضروری در توسعه دیابت ایفا می‌کند. خواص ملاتونین در پیشگیری از دیابت ملیتوس نیز توسط داده‌های بالینی مشخص شد. علاوه بر دیابت، مشخص شد که ملاتونین دارای ارزش محافظت قلبی است. آزمایش‌های مختلف بالینی یا پیش بالینی اثرات محافظتی ناشی از ملاتونین را در بسیاری از بیماری‌های قلبی، مانند بیماری عروق کرونر قلب (CHD)، آریتمی قلبی، نارسایی قلبی و فشار خون بالا گزارش داده است. همزمان، گزارش شده است که میزان کم ملاتونین در گردش خون در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی گشاد شده، کاردیومیوپاتی فشار خون بالا و انفارکتوس میوکارد پس از حاد با اختلال عملکرد قلبی مرتبط است. این یافته‌ها بیشتر از نقش محوری محافظتی

ملاتونین پشتیبانی می‌کند (۷).

نقش رژیم غذایی و تأثیر عادات غذایی بر سلامت و بیماری انسان کاملاً اثبات شده است. ملاتونین جدا از اثر تنظیمی خواب، یک مولکول آنتی‌اکسیدانی کاملاً اثبات شده و دارای مزایای متعدد برای سلامتی انسان است. شواهد متقاعد کننده‌ای وجود ملاتونین را در گیاهان و غذاها پشتیبانی می‌کند. در حالی که اقدامات بی‌شماری در زمینه مکمل‌های ملاتونین و ملاتونین آندوژن انجام شده، اما اطلاعات کمی در مورد تأثیر مصرف ملاتونین در رژیم غذایی بر سلامت انسان شناخته شده است.

مطالعات بالینی به وضوح نشان دهنده تأثیر مثبت ملاتونین مکمل و آندوژن برای سلامت قلب و عروق است. ملاتونین یک مولکول ایمن مهم با طیف گسترده‌ای از عملکردهای فیزیولوژیکی در حیوانات و انسان‌ها با پتانسیل درمانی قوی در CVD است. با وجود دشواری‌های فعلی برای انتقال یافته‌های تحقیقات اساسی به محیط بالینی، اقدامات محافظت کننده مکمل ملاتونین بر قلب و عروق امیدوار کننده می‌باشد اما درک بهتر این عمل لازم است. از همه مهم‌تر، مصرف غذاهای غنی از ملاتونین مانند آب انگور، غلات، میوه‌های گرمسیری و گردو باعث افزایش سطح ملاتونین در گردش خون و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌شود. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که ملاتونین، در سطوح رژیم غذایی، باعث محافظت قلبی می‌شود. با این حال، قبل از این که بتوان آن را به عنوان کمکی برای پیشگیری و درمان مؤثر در CVD در نظر گرفت، درک بهتری از مکانیسم‌های موجود مورد نیاز است (۱۱).

## □ روش اندازه گیری ملاتونین

ملاتونین، نیمه عمر کوتاهی در محدوده ۶۰-۲۰ دقیقه دارد.

روش‌های متعددی برای اندازه گیری ملاتونین وجود دارد. رادیوایمونواسی (RIA) و الیزا (ELISA) به میزان زیادی استفاده می‌شوند. HPLC روشی است که کمتر به کار گرفته می‌شود. روش (fast-scan cyclic voltammetry) FSCV روش جدیدی در بازار است. ولتا متری چرخه‌ای سریع اسکن (FSCV) یک روش



انتخاب شده استفاده کنند و از این رو یک استراتژی درمانی مطلوب را بر این اساس ارائه دهند (۸).

### □ ساختمان آلبومین

آلبومین عضوی از خانواده بزرگ آلبومین است، که شامل پروتئین‌های انتقال دهنده،  $\alpha$ -فتو پروتئین، پروتئین متصل به ویتامین D (Gc-globulin) و afamin ( $\alpha$ \_albumin) است. آلبومین یک پروتئین آگلیکوزیله و دارای بار منفی است که از ۵۸۵ آمینو اسید تشکیل شده و یک زنجیره پلی پپتیدی منفرد را با وزن مولکولی ۶۶/۵ کیلو دالتون تشکیل می‌دهد. این زنجیره از اجزای باردار فراوان مانند لیزین و اسید آسپارتیک تشکیل شده است و هیچ گروه یا کربوهیدراتی به آن متصل نیست. مولکول کامل در گردش از یک سری آلفا هلیکس تشکیل شده که توسط ۱۷ پیوند دی سولفید تثبیت شده‌اند. هر یک از این دامنه‌ها دارای دو زیردامنه (subdomain A و B) هستند که به ترتیب از ۴ و ۶ آلفا هلیکس تشکیل شده است (۸).

### □ متابولیسم و توزیع آلبومین

مجموع آلبومین حدود ۵-۳/۵ گرم در کیلوگرم وزن بدن است که ۴۵-۴۰٪ آن در فضای داخل عروقی وجود دارد و باقیمانده آن در فضای بینابینی است. دامنه مرجع غلظت آلبومین در سرم تقریباً ۵-۳/۵ گرم در دسی لیتر است و موارد با غلظت کمتر از ۳/۵ گرم در دسی لیتر معمولاً به عنوان هیپوآلبومینمی شناخته می‌شود. آلبومین از فضای داخل عروقی به خارج عروقی با سرعت ۵٪ در ساعت تغییر می‌کند. میزان خروج از مویرگ در انواع بیماری‌ها افزایش می‌یابد. در کل، دفع آلبومین از طریق ادرار حداقل است. این را می‌توان با توجه به اندازه و بار و همچنین جذب فعال آن در توبول‌های کلیه توجیه کرد. آلبومین در تمام قسمت‌های بدن به اسیدهای آمینه تجزیه می‌شود. عمر بیولوژیکی آن تقریباً سه هفته است. مقدار آلبومین متابولیزه شده، تقریباً ۱۰٪ غلظت در روز در شرایط طبیعی فیزیولوژیکی است. آلبومین در کبد سنتز می‌شود و تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله رژیم غذایی و تغذیه، فشار اسمزی کلوتیدی، قرار گرفتن در معرض هورمون‌ها و شرایط بیماری قرار می‌گیرد (۸).

نوآورانه است که برای تعیین ملاتونین در سیستم ایمنی بدن استفاده می‌شود. اندازه گیری زمان واقعی در طول یک بیماری التهابی می‌تواند ابزاری برای ارائه اطلاعات باشد. مکانیسم تنظیم ایمنی این روش از میکروالکترودهای فیبر کربن استفاده می‌کند و مبتنی بر اندازه گیری جریان در سیستم بین الکترودها با پتانسیل سوئیچینگ است. این روش با حساسیت بالا مشخص می‌شود و اجازه مشاهده تغییرات سریع ملاتونین در سطح بافت به دلیل وضوح زمانی عالی را می‌دهد (۱۲).

### □ تاریخچه آلبومین

از زمانی که آلبومین در ادرار توسط پاراسلسوس رسوب داده شد بیش از پنج قرن است که مورد بررسی قرار گرفته است. امروزه، ما در نتیجه مطالعات انجام شده، بسیاری از اطلاعات مربوط به آلبومین را واضح و شفاف داریم. آلبومین سرم (SA)، فراوان‌ترین پروتئین گردش خون، با چندین عملکرد فیزیولوژیکی حیاتی، مانند حفظ فشار اسمزی و یکپارچگی میکروواسکولار، تنظیم عملکردهای متابولیکی و عروقی، تأمین لیگاند‌های اتصال برای مواد، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و اثرات ضد انعقادی مرتبط است. به علاوه، آلبومین با تعدیل چسبندگی نوتروفیل و بخش‌های سیگنالینگ سلول، به طور معکوس به فرآیندهای التهابی مربوط می‌شود.

آلبومین سرم به طور سنتی به عنوان یک نشانگر زیستی قابل اتکا برای پیش بینی خطر در شرایط مختلف بالینی در نظر گرفته می‌شود. نشان داده شده است که افزایش خطر در مرگ و میر ناشی از تمام علل و مرگ و میر قلبی عروقی با غلظت کم آلبومین مرتبط است. در عصر حاضر، روش‌های نوسازی مجدد عروق و روش‌های درمانی پزشکی در حال ظهور، ویژگی‌های بالینی بیماری‌های قلب و عروق (CVD) و پیش آگهی آن‌ها را تغییر داده است. از این رو، شناسایی بیومارکرهای جدید و ارزیابی مجدد ریسک فاکتورهای سنتی از اهمیت برخوردار است. همچنین جالب است که بدانید آلبومین در طیف کاملی از بیماری‌های قلبی عروقی ارزش پیش آگهی دهنده دارد به طوری که پزشکان می‌توانند آن را برای پیش بینی خطر در بین جمعیت‌های

## □ عملکردهای بیولوژیکی آلبومین فشار کلوئیدی

آلبومین نسبت به متوسط گلوبولین های سرمی دارای وزن مولکولی کمتری است، اما غلظت آن از اهمیت اسمزی عمده برخوردار است، که به ۸۰٪ فشار اسمزی کلوئیدی کل پلاسما کمک می کند. فشار اسمزی حاصل از غلظت آلبومین به تنهایی تقریباً ۶۰٪ فشار کل را تشکیل می دهد و ۴۰٪ باقی مانده مربوط به بارهای منفی اطراف پروتئین است که باعث جذب و نگهداری کاتیون ها، به ویژه  $\text{Na}^+$  در فضای عروقی می شوند. این اثر را اصطلاحاً اثر گیس-دونان می نامند که آب را در خود نگه می دارد و فشار کلوئیدی را افزایش می دهد (۸).

## □ ویسکوزیته خون و عملکرد عروقی

یک مطالعه حیوانی نشان داد که کمبود آلبومین باعث کاهش توان تغییر شکل گلبول های قرمز و در نتیجه افزایش ویسکوزیته خون می شود. این پدیده کمبود آلبومین و ویسکوزیته بالای خون در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک نیز مشاهده می شود. علاوه بر این، به نظر می رسد آلبومین نفوذ پذیری غشای مویرگی را حفظ می کند (۸).

## □ اثرات آنتی اکسیدانی

استرس اکسیداتیو به دلیل وجود گونه های واکنش پذیر اکسیژن (ROS) یا گونه های واکنش پذیر نیتروژن (RNS)، می تواند به مولکول ها آسیب برساند و به تجمع محصولات نهایی سمی و در نتیجه اختلال عملکرد سلولی منجر شود. این در پاتوژنز التهاب و آترو اسکروز تأثیر گذار بوده است. از نظر فیزیولوژیکی، آلبومین سرم تعداد زیادی گروه تیول دارد که شامل ۸۰٪ کل تیول های پلاسما که ROS یا RNS را مهار می کند، می گردد. علاوه بر این، تعدادی از موادی که به آلبومین متصل می شوند، مانند NO و بیلی روبین، دارای خواص آنتی اکسیدانی هستند که به محافظت بیشتر در برابر استرس اکسیداتیو کمک می کنند (۸).

## □ اثرات ضد انعقادی

تحقیقات نشان داده است که غلظت کم آلبومین سرم با تضعیف فیبرینولیز مرتبط است. در دسترس بودن زیستی

پروستا سایکلین (PG12)، یک گشاد کننده طبیعی عروق و یک مهار کننده قوی تجمع پلاکت ها، به غلظت آلبومین بستگی دارد. آلبومین همچنین دارای فعالیت شبه هپارینی است. این اثر احتمالاً با شباهت ساختاری و شباهت بار خالص با هپارین توجیه می شود (۸).

## □ پاسخ های التهابی آلبومین سرم

فعال شدن پاسخ التهابی، منجر به تغییر در پروتئین های پلاسما، سیتوکین ها و پروتئین های مکمل می شود. آلبومین یک پروتئین فاز منفی است که غلظت آن در پاسخ به التهاب کاهش می یابد. اگر چه ساز و کارها کاملاً روشن نیستند، اما فرض بر این است که در طی یک پاسخ التهابی، در کبد قسمت زیادی آمینو اسید برای سنتز پروتئین های فاز مثبت به جای آلبومین استفاده می شود. این فرضیه با تحقیق در مورد گلیکوپروتئین های سیالیزه در سرم پشتیبانی می شود. برخی از گلیکوپروتئین های سیالیزه در پاسخ به شروع التهاب به سرعت افزایش می یابند و به عنوان شاخص پاسخ فاز حاد در نظر گرفته می شوند (۸).

## □ تنظیم انتقال کلاسترول

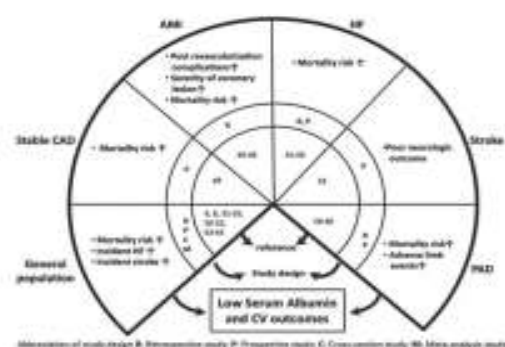
اگر چه آلبومین جایگاه اتصال خاصی برای کلاسترول ندارد، اما به عنوان تنظیم کننده حمل و نقل کلاسترول در نظر گرفته می شود. انتقال آب مکانیسم مهمی است که به جریان کلاسترول سلولی کمک می کند و آلبومین به عنوان شاتل عمل می کند و باعث افزایش انتشار آب می شود. علاوه بر این، نشان داده شده است که آلبومین سرم به وزیکول های حاوی کلاسترول، به صورت اختصاصی متصل می شود. مطالعه با کروماتو گرافی جذبی ایمنی (Immuno affinity Chromatography) نشان داد که جریان کلاسترول از فیبروبلاست ها در غیاب آلبومین پلاسما تقریباً ۴۰ درصد کاهش می یابد (۸).

## □ ارتباط آلبومین و بیماری های قلبی عروقی

غلظت پایین آلبومین سرم، حتی در محدوده طبیعی، با بیماری و مرگ و میر همراه است. نشان داده شده است



مختلفی با هدف توضیح مکانیسم‌ها، تأیید رابطه، گسترش کاربردها به زمینه‌های مربوطه طراحی و انجام شده است. همه عملکردهای بیولوژیکی فوق‌الذکر، شامل حفظ یکپارچگی عروق، اثر گشاد کنندگی عروق، ظرفیت اتصال به سموم، تنظیم انتقال کلسترول، اثرات ضد انعقادی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در پاتوژنز نقش دارند. همچنین، غلظت کاهش یافته آلبومین سرم می‌تواند نتیجه شرایط التهابی یا تغذیه ناکافی باشد که پیامدهای بالقوه‌ای را در پیش بینی بیماری‌های قلبی عروقی ارائه می‌دهد (شکل ۲) (۸).



شکل ۲. آلبومین سرم و پیش‌آگهی در بیماری‌های قلبی عروقی

### □ آلبومین و حوادث کرونر قلب در جمعیت عمومی

این که آیا غلظت آلبومین می‌تواند حوادث غیر عروقی کرونر قلب را پیش‌بینی کند یک موضوع جالب اما بحث‌برانگیز است. در مطالعه مداخله‌ای دارای چند ریسک فاکتور و مطالعه فرامینگهام، رابطه معکوس و معناداری بین غلظت آلبومین و خطر ابتلا به MI وجود داشت. از یک مطالعه آینده‌نگر بر روی افراد مسن (۶۵ سال و بالاتر) مشخص شد، غلظت کم آلبومین با ریسک بالایی برای حوادث عروق کرونر قلب در زنان مرتبط است. در مطالعه دیگر، آلبومین تنها وقایع کرونر قلب را در مردانی که افزایش کلسترول تام دارند، پیش‌بینی کرده است. بنابراین، تمیز ریسک حوادث کرونر قلب با استفاده از غلظت آلبومین ثابت نیست و با طرح‌های مختلف مطالعات متفاوت است. ممکن است که غلظت کم این پروتئین نقش مستقیمی در حوادث کرونر قلب

که غلظت پایین آلبومین سرم با خطر بیشتری برای سکت قلبی، مرگ و میر ناشی از بیماری کرونر قلب و مرگ و میر ناشی از سکت مغزی همراه است. چندین مکانیسم بیولوژیکی می‌توانند، این ارتباطات را توضیح دهند.

۱- آلبومین یک پروتئین فاز حاد منفی است و غلظت آلبومین در طی فرآیند التهابی تقریباً ۲۰ درصد کاهش می‌یابد. در طی این فرآیند، سیتوکین‌هایی از جمله اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز تومور، که پاسخ فاز حاد را القا می‌کنند، تولید می‌شوند. التهاب با بروز بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) و مرگ و میر همراه است. در حالت التهابی، فعالیت ماکروفاژها و سایر سلول‌های سیستم ایمنی بدن افزایش می‌یابد و ماکروفاژها افزایش تولید رادیکال‌های آزاد را نشان می‌دهند. رادیکال‌های آزاد در ایجاد سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارند. علاوه بر این، سیتوکین‌ها اثر تکثیری روی فیبروبلاست‌ها دارند که نقش مهمی در روند آترواسکلروز ایفا می‌کنند. قسمت مهم دیگر این فرآیند، تجمع غیر طبیعی پلاکت است. آلبومین به چند لیگاند متصل می‌شود (انواع مختلفی از مواد)، با اسیدهای چرب آزاد تداخل می‌کند و از اثرات ارتقاء دهنده آن‌ها در تجمع پلاکت‌ها و ترومبوز جلوگیری می‌کند.

۲- آلبومین سرم ممکن است به عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیرمستقیم عمل کند و باعث مهار پراکسیداز، تولید رادیکال‌های آزاد و همولیز شود. سرانجام، آلبومین سرم یک مهارکننده آپوپتوز اندوتلیال انسان است که ممکن است در طول بیماری در نتیجه افزایش کلی نفوذ پذیری عروقی و در نتیجه آسیب بافت کاهش یابد. این مکانیسم‌ها ممکن است در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها مانند آترواسکلروز، سرطان ایسکمی و همچنین در مرگ و میر ناشی از آن نقش داشته باشند.

مکانیسم‌های ارتباط آلبومین سرم و بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر بر اساس کاهش غلظت آلبومین سرم توضیح داده می‌شود (۹).

### □ آلبومین سرم و پیش‌آگهی در بیماری قلبی عروقی

غلظت آلبومین به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده قابل اعتماد از زمان کشف در سال ۱۹۸۹ عمل می‌کند. مطالعات

داشته باشد، اما می‌تواند شاخصی از یک بیماری زمینه‌ای نیز باشد (۸).

را روشن می‌کند بلکه به تشخیص زود هنگام اختلال عملکرد قلب تحت بالینی در افراد سالم نیز کمک می‌کند (۸) و (۹).

### □ آلبومین و پیش‌آگهی در بیماری عروق کرونر

در حضور درمان‌های دارویی و مداخله‌ای مؤثر برای بیماری عروق کرونر (CAD)، ارزش پیش‌آگهی آلبومین بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. هیپوآلبومینمی (کمتر از  $3/5$  گرم در دسی لیتر) که هنگام پذیرش اندازه‌گیری می‌شود با عوارض جانبی در بیمارستان از جمله مرگ، نارسایی حاد قلب، شوک قلبی و عارضه مجدد همراه است. این ارتباط نشان می‌دهد که هیپوآلبومینمی هم با مرگ‌ومیر در بیمارستان و هم مرگ‌ومیر طولانی مدت همراه است. در یک مدل چند متغیره، هیپوآلبومینمی به طور مستقل مرگ و میر طولانی مدت را پیش‌بینی کرد. در میان بیمارانی که تحت پیوند بای پس عروق کرونر قرار دارند، غلظت بالاتر آلبومین قبل از عمل باعث کاهش ۳۰ روزه و یا مرگ و میر بیمارستانی و عوارض عمده می‌شود. مطالعات، ارتباط مهم بین آلبومین و افراد مبتلا به CAD پایدار مزمن را تأیید می‌کند (۸).

### □ آلبومین و پیش‌آگهی در نارسایی قلبی

توسعه نارسایی قلبی (HF) می‌تواند نتیجه یک اختلال قلبی باشد، ولی بیشتر اوقات، حاصل از سایر بیماری‌های قلبی عروقی و اختلال در عملکرد و ساختار قلب است. از این رو، رابطه بین آلبومین و HF در اینجا برای بررسی ارزشمند است. هیپوآلبومینمی در بیماران HF شایع است، تقریباً در یک سوم بیماران در حالت مزمن و در نیمی از بیماران بستری در بیمارستان مشاهده شده است. هیپوآلبومینمی (کمتر از  $3/2$  گرم در دسی لیتر) پیش‌بینی کننده مهم مرگ و میر در بیمارستان در میان بیماران مسنی است که برای HF حاد پذیرفته شده‌اند. به نظر می‌رسد هیپوآلبومینمی در پیش‌بینی میزان مرگ‌ومیر در بین افراد مبتلا به HF و کسر جهشی کاهش یافته ( $>40\%$ )، هم در حالت‌های حاد و هم در حالت مزمن قابل اطمینان باشد. در مطالعه سلامت قلب و عروق، با شرکت ۵۴۵۰ فرد سالم در سنین بالای ۶۵ سال، مشخص شد که هیپوآلبومینمی به میزان قابل توجهی در ۱۰ سال با HF مرتبط است. این امر نه تنها ارتباط بین آلبومین و HF

### □ مرگ و میر ناشی از همه عوامل

اگر چه گزارش شده است که سطح پایین آلبومین سرم با افزایش مرگ و میر ناشی از همه عوامل در جمعیت عمومی همراه است، اما تأثیر آلبومین سرم و مصرف مواد مغذی بر مرگ و میر طولانی مدت ناچیز است. غلظت سرمی آلبومین در بزرگسالان سالم بیشتر از  $4/0$  گرم در دسی لیتر است، در حالی که هیپوآلبومینمی به عنوان سطح آلبومین سرم کمتر از  $3/4$  گرم در لیتر تعریف می‌شود. مطالعه روی بیماران مبتلا به بیماری کلیوی حاد نشان داد که سطح پایین آلبومین سرم در حضور بیماری عروقی ممکن است نشان دهنده وضعیت تغذیه فرد نباشد. از این رو، برای تعیین وجود سوء تغذیه پروتئین، باید از یک استاندارد مرجع برای اندازه‌گیری تغذیه استفاده شود. تحقیقات نشان داده که سوء تغذیه پروتئین و هیپوآلبومینمی پیش‌بینی کننده‌های مستقل مرگ و میر هستند، در حالی که هیپوآلبومینمی بیماری عروقی را پیش‌بینی می‌کند و این فرضیه مطرح می‌شود که هیپوآلبومینمی به صورت یک فاکتور با بیماری عروقی مرتبط است، اما اثر آن از سوء تغذیه پروتئین در بیماران مبتلا به مرحله پایانی بیماری کلیوی جداست. برای روشن شدن این که آیا سطح آلبومین سرم و سوء تغذیه پروتئین با مرگ و میر ناشی از علت خاص مرتبط است، ضروری است که این رابطه در تعداد زیادی از افراد با عادات غذایی تأیید شده از یک جمعیت عمومی بررسی شود (۱۰ و ۱۱).

### □ نتیجه‌گیری

مطالعات نشان داده‌اند که ملاتونین تأثیر قابل توجهی بر آسیب ایسکمی، آسیب میوکارد، فشار خون بالا، بیماری‌های عروقی، بیماری‌های دریچه قلب و متابولیسم لیپید دارد. ملاتونین به عنوان دارویی ارزان و قابل دسترس می‌تواند یک گزینه درمانی جدید برای بیماری‌های قلبی عروقی باشد. با بهبود شرایط پزشکی و سطح زندگی، سال به سال جمعیت سالخورده افزایش یافته و شیوع و میزان مرگ‌ومیر بیماری‌های قلبی عروقی نیز افزایش یافته است. مطالعه چگونگی به تأخیر



انداختن روند پیری و کاهش وقوع بیماری‌های قلبی عروقی فوری و ضروری است. ملاتونین در بسیاری از رفتارهای بیولوژیکی مانند کنترل ریتم چرخه بیولوژیکی، تنظیم خواب، ایمنی، فشار خون، تنظیم احساسات و رفتارهای انسانی، محافظت از شبکه در برابر آسیب، مهار رادیکال‌های آزاد اکسیژن و جلوگیری از رشد تومور نقش دارد. ملاتونین برای حفظ عملکرد طبیعی فیزیولوژیک بدن بسیار مهم است. به عنوان تنظیم کننده ریتم شبانه روزی بدن، یک آنتی‌اکسیدان، یک ماده ضد التهاب و یک عامل محافظ برای عملکرد میتوکندری. مکمل ملاتونین برای به تأخیر انداختن پیری و کاهش وقوع بیماری‌های قلبی عروقی در شرایط پیری مفید است. با پژوهش‌های گسترده روی غده پینه آل و ملاتونین، بینش جدیدی در مورد تأخیر در پیری و پیشگیری و درمان بیماری‌های انسداد قلبی عروقی ایجاد می‌شود.

با توجه به اینکه پتانسیل ضد دیابت و محافظت از قلب ملاتونین به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نقش ملاتونین در DCM از اهمیت زیادی برخوردار است.

اندازه گیری آلبومین به دلیل قابلیت اطمینان بالا و هزینه پایین به طور گسترده‌ای در مؤسسات پزشکی فعلی است. از آنجا که آلبومین چندین عملکرد مهم فیزیولوژیکی را در بر می‌گیرد، وضعیت جسمانی و سلامتی را نشان می‌دهد و در نتیجه به پیش‌آگهی کمک می‌کند. واضح است که برای مهار فشار مداوم CVD به بهبود رویکردهای خاص خطر، که می‌تواند پیش‌بینی خطر قوی و دقیق را ارائه دهد، نیاز داریم. ما باید با کاربردهای آلبومین در زمینه‌های جامع قلبی عروقی آشنا شویم. روش‌های درمانی متناسب، مانند مداخلات تغذیه‌ای و تزریق مستقیم آلبومین، در افراد با غلظت کم آن، که به عنوان گروه‌های پرخطر در نظر گرفته می‌شوند، باید با آزمایش‌های تصادفی کنترل شده با دارونما مورد بررسی قرار گیرند تا بتوان از اثر بالینی و ایمنی آن مطلع شد.

غلظت پایین آلبومین سرم به CVD مربوط است. از همه مهم‌تر، نتایج نشان می‌دهد که کاهش غلظت آلبومین سرم در طول زمان، حتی در محدوده طبیعی، ممکن است مربوط به بروز CVD در پاسخ دهندگان مسن باشد. مطالعات، ارتباط احتمالی بین کاهش غلظت آلبومین سرم و CVD را نشان می‌دهد. قابل توجه است که، حتی پس از تطبیق سیگار، الکل،

سن، شاخص توده بدن، فشار خون دیاستولیک و سیستولیک و سایر ریسک فاکتورهای معمولی CVD، کاهش آلبومین سرم در محدوده طبیعی ممکن است مربوط به CVD باشد. این اطلاعات ممکن است برای شناسایی پاسخ دهندگان در مراحل اولیه مورد استفاده قرار گیرد و بنابراین ممکن است در جلوگیری از CVD مفید باشد.

نتایج نشان می‌دهد که همه پاسخ دهندگان با آلبومین سرم پایین در معرض CVD نیستند اما کسانی که اخیراً غلظت آلبومین سرم آن‌ها کاهش یافته است در معرض خطر هستند. بنابراین، نتایج، شواهدی را نشان می‌دهد که پیشینه آلبومین سرم در ارتباط با CVD مهم است.

چندین مکانیسم فرضی برای ارتباط بین آلبومین سرم پایین و بروز CVD پیشنهاد شده است. این مکانیسم‌ها حتی ممکن است ارتباط بین کاهش آلبومین سرم و بروز CVD را بهتر توضیح دهند. بارزترین مکانیسم، التهاب است که با کاهش آلبومین و افزایش خطر CVD همراه است. بنابراین، عوامل یا پارامترهای ضد التهابی، مانند داروهای ضد التهابی، ممکن است بتوانند غلظت آلبومین سرم را افزایش دهند و متعاقباً از CVD جلوگیری کنند. علت اصلی مرگ و میر در پاسخ دهندگان مسن، CVD است و نشانگر اولیه CVD ممکن است برای تشخیص پاسخ دهندگان مسن در معرض خطر این بیماری ناتوان کننده مفید باشد. تعیین آلبومین در خون به سرعت انجام می‌شود و هزینه‌های آن کم است. مطالعه تأیید می‌کند که غلظت آلبومین پایین با افزایش خطر ابتلا به CVD در پاسخ دهندگان مسن ارتباط دارد. یافته‌های مطالعات قبلی نشان می‌دهد که پاسخ دهندگانی که غلظت آلبومین سرم آن‌ها حتی در محدوده طبیعی کاهش می‌یابد، ممکن است در معرض خطر CVD باشند. کاهش غلظت آلبومین سرم ممکن است نشانه اولیه CVD در یک جمعیت مسن باشد.

آلبومین یک پیش‌بینی کننده قوی و مستقل از مرگ و میر ۱ ساله، بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک و نارسایی قلبی است. ارتباط آلبومین سرم با مرگ و میر پس از سال اول اندازه گیری بسیار ضعیف شد. مدل‌های وابسته به زمان آلبومین نشان داد که کمترین میزان آلبومین سرم با خطر ۱۵ برابر مرگ‌ومیر، خطر سه برابر برای حوادث قلبی عروقی آترواسکلروتیک و ۱۲ برابر خطر نارسایی قلبی در ارتباط است.

مطالعات آینده روشن شود.

### نگرش به آینده

این که آیا آل‌بومین سرم یک ریسک فاکتور مهم در میان سایر ریسک فاکتورهای شناخته شده برای CVD مانند لیپیدهای خون یا سایر پارامترهای خون است، باید بیشتر بررسی شود. در این صورت، ممکن است افزایش و تثبیت غلظت آل‌بومین سرم، از طریق مداخلات تغذیه‌ای یا استفاده از داروهای ضد التهاب، مهم باشد. اگر چه این موضوعات هنوز باید بررسی شوند، اما با پیشگیری ابتدایی می‌توان از CVD جلوگیری کرد. "پیشگیری ابتدایی" اصطلاحی نسبتاً جدید است که شامل تلاش برای جلوگیری از زوال و بدتر شدن ریسک فاکتورهاست که شامل سبک زندگی کلی است. این نوع پیشگیری از یک سبک زندگی سالم، مانند عدم استعمال سیگار یا قطع سیگار، نوشیدن یک لیوان الکل در روز، بهبود عادات غذایی و ارتقاء فعالیت‌های جسمانی حمایت می‌کند.

مطالعات نشان می‌دهند که کمبودهای تغذیه‌ای (آل‌بومین کم و کلسترول پایین) ممکن است در آسیب شناسی مرگ‌ومیر ناشی از همه عوامل و مرگ ناشی از علت خاص مهم باشد. سطح پایین آل‌بومین با کمبود طولانی مدت انرژی و پروتئین، بیماری کبدی و بیماری کلیوی، بیماری حاد و مزمن، التهاب و عملکرد بدنی ضعیف مرتبط است. شواهد بیشتری وجود دارد که نشان می‌دهد سطح آل‌بومین پایین با سرطان ارتباط دارد. با این حال، این که آیا سطح پایین آل‌بومین با وضعیت تغذیه و بیماری افراد سالم ارتباط دارد، روشن نشده است.

هیپوآل‌بومینمی، که می‌تواند با بیماری‌های مختلفی همراه باشد، اغلب در بیماران بستری مشاهده می‌شود. صرف نظر از علت، هیپوآل‌بومینمی تأثیر زیادی بر مرگ و میر دارد. در مقابل، افراد با بالاترین سطح آل‌بومین کمترین میزان مرگ و میر را داشتند، این نشان می‌دهد که یک تغییر کوچک در محدوده طبیعی سطح آل‌بومین می‌تواند بر مرگ‌ومیر ناشی از همه علل در آینده، حتی در یک جمعیت عمومی تأثیر بگذارد. مکانیسم دقیق رابطه بین سطح آل‌بومین سرم و مرگ و میر باید در

### References:

- 1- Dominguez-Rodriguez A. "Melatonin in cardiovascular disease". *Expert Opin Invest Drugs*. 2012 Nov;21(11):1593-6. doi: 10.1517/13543784.2012.716037.
- 2- Zhong J, Liu Y. "Melatonin and age-related cardiovascular diseases". *Aging Med (Milton)*. 2018 Sep 4;1(2):197-203. doi: 10.1002/agm2.1203.
- 3- Nahid Einollahi, Elham Haghshenas Ms, Amir Hosein Allami, Fahimeh Nikvand. *Review of biochemical biomarkers in cardiovascular diseases*.
- 4- Lang J, Scherzer R, Weekley CC, Tien PC, Grunfeld C, Shlipak MG. "Serum albumin and short-term risk for mortality and cardiovascular disease among HIV-infected veterans". *AIDS*. 2013;27(8):1339-1343. doi:10.1097/QAD.0b013e32835f1dd6.
- 5- Huang Y, Gulshan K, Nguyen T, Wu Y. "Biomarkers of Cardiovascular Disease." *Dis Markers*. 2017;2017:8208609. doi: 10.1155/2017/8208609.
- 6- Hang Sun, Aaron M. Gusdon, and Shen Qu "Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year" *Curr Opin Lipidol*. 2016 Aug; 27(4): 408-413. doi: 10.1097/MOL.0000000000000314.
- 7- Song YJ, Zhong CB, Wu W. "Cardioprotective effects of melatonin: Focusing on its roles against diabetic cardiomyopathy." *Biomed Pharmacother*. 2020 Aug;128:110260. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110260.
- 8- Jiki Z, Lecour S, Nduhirabandi F. "Cardiovascular Benefits of Dietary Melatonin: A Myth or a Reality?" *Front Physiol*. 2018 May 17;9:528. doi: 10.3389/fphys.2018.00528.
- 9- Chien, SC., Chen, CY., Lin, CF. et al. "Critical appraisal of the role of serum albumin in cardiovascular disease". *Biomark Res* 5, 31 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0111-x>.
- 10- Schalk BW, Visser M, Bremner MA, Penninx BW, Bouter LM, Deeg DJ. "Change of serum albumin and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Longitudinal Aging Study Amsterdam". *Am J Epidemiol*. 2006 Nov 15;164(10):969-77. doi: 10.1093/aje/kwj312.
- 11- Umeki Y, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Nakamura S, Nohara Y, Nakao E, Sakaue A, Tsuru T, Morikawa N, Fukumoto Y. "Serum Albumin and Cerebro-cardiovascular Mortality During a 15-year Study in a Community-based Cohort in Tanushimaru, a Cohort of the Seven Countries Study". *Intern Med*. 2016;55(20):2917-2925. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6931.
- 12- Beata Rzepka-Miğut 1 and Justyna Paprocka. "Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature". *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 1916; doi:10.3390/ijerph17061916.

