

آدیپوکائین‌ها

و مکانیسم بیوشیمیایی اثر آنها در بروز
عارضه چاقی، دیابت قندی و سرطان

تالیف:

دکتر پریچهر حناچی

(عضو هیئت علمی دانشگاه الزهراء)

فریبا رضائی فخرانژاد

آراد کتاب

عنوان و پدیدآور	: آدیوکاین‌ها و مکانیسم بیوشیمیایی اثر آنها در بروز عارضه چاقی، دیابت قندی و سرطان / تالیف پریچهر حناچی، فریبا رضائی فخرنژاد.
مشخصات نشر	: تهران، آراد کتاب، ۱۳۹۷
مشخصات ظاهری	: ۱۶۲ ص،
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۱۸۶-۴۰۰-۱
موضوع	: آدیوکاین‌ها
موضوع	: آدیوکاین‌ها - اثر فیزیولوژیکی
شناسه افزوده	: حناچی، پریچهر، ۱۳۳۷،
شناسه افزوده	: رضائی فخرنژاد، فریبا، ۱۳۶۴،
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۷ ح۹ج۲ / RC۵۵۲
رده بندی دیویی	: ۶۱۷/۳۹۸۰۶
شماره کتابخانه ملی	: ۵۵۱۶۶۱۸

آدیوکاین‌ها

و مکانیسم بیوشیمیایی اثر آنها در بروز عارضه چاقی، دیابت قندی و سرطان

☑ ناشر: آراد کتاب	☑ ترجمه: دکتر پریچهر حناچی، فریبا رضائی فخرنژاد
☑ تیراژ: ۵۰۰ جلد	☑ نوبت چاپ: اول ۱۳۹۷
☑ قیمت: ۳۲۵۰۰۰ ریال	☑ چاپ: اتفاق
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۱۸۶-۴۰۰-۱	

حق چاپ برای ناشر محفوظ است. کلیه حقوق و حق چاپ متن، طرح روی جلد و عنوان کتاب با نگرش به قانون حمایت حقوق مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ برای انتشارات آراد کتاب محفوظ است و متخلفین تحت پیگرد قانونی قرار می‌گیرند.

مرکز پخش و فروش:

انتشارات آراد کتاب تلفن: ۶۶۹۷۵۲۸۵ - ۶۶۴۸۲۲۲۶ - ۰۹۱۲۳۰۶۲۴۵۸

فروشگاه اینترنتی: www.aradbook.com

پیشگفتار

امروزه اضافه وزن و چاقی یکی از مشکلات اساسی جوامع پیشرفته محسوب می‌شود. محدودیتهایی که در افراد مبتلا در زندگی روزمره بوجود می‌آورد و همچنین بیماری‌هایی که در حضور این عوامل بروز و شیوع می‌یابد به طور جدی سلامت جامعه را تهدید می‌کند. با پیشرفت روزافزون دانش پزشکی، بررسی‌های دقیق جهت تشخیص و درمان بیماریها ضروری به نظر می‌رسد. این بیماری‌ها با تغییرات بیوشیمیایی در سلولها همراه است. بررسی این تغییرات کمک شایانی به تشخیص و درمان می‌کند. این کتاب به نقش آدیپوکاینها به عنوان فاکتوری بسیار مؤثر در بروز بیماری‌های مرتبط با اضافه وزن پرداخته است. با توجه به اینکه نوع آدیپوکاین‌ها و میزان آنها در شرایط بیماری تغییر می‌کند و هم باعث تغییرات دیگر مواد می‌شود، بنابراین شناخت دقیق و بررسی آنها در تشخیص زودهنگام و درمان به موقع حائز اهمیت است.

امید است که مطالب جمع‌آوری شده نیازی از پژوهشگران و علاقه‌مندان را برآورده ساخته و در جهت پیشرفت و توسعه دانش پزشکی مؤثر واقع شود. از تمامی اساتید و دانشجویان گرامی تقاضا می‌شود تا نظرات خود را با ما در میان بگذارند تا در ویرایش‌های بعدی کتاب مجموعه‌ای کامل‌تر ارائه گردد.

دکتر پریچهر حناچی

عضو هیئت علمی دانشگاه الزهرا

فریبا رضایی فخرنژاد

کارشناس ارشد بیوشیمی دانشگاه الزهرا تهران

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول : آدیپوکاین ها
9.....	1-1 مقدمه
12.....	2-1 سیستم ایمنی
12.....	ایمنی ذاتی
13.....	ایمنی اکتسابی
15.....	3-1 انواع آدیپوکاین ها
15.....	لپتین
20.....	آدیپونکتین
23.....	ویسفاتین
24.....	رزیستین
25.....	امنتین
27.....	نیسفاتین
27.....	اپلین
28.....	وسپین
30.....	کمرین
30.....	ایترلوکین-6
32.....	TNF- α
32.....	4-1 نقشهای آدیپوکاین ها
33.....	1-4-1 آدیپوکاینهای مؤثر در هموستاز انرژی
33.....	2-4-1 آدیپوکاینهای مؤثر در متابولیسم چربی
36.....	3-4-1 آدیپوکاینهای مؤثر در بروز بیماری کبدچرب غیر الکلی
38.....	5-1 منابع
39.....	فصل دوم : چاقی
40.....	1-2 تعریف چاقی

42	2-2 روشهای تشخیص چاقی
44	3-2 انواع چاقی
45	4-2 عوامل چاقی
46	عوامل ژنتیکی
47	عوامل هورمونی
48	عوامل تغذیه‌ای
48	نقش خانواده
48	کم تحرکی
49	سایر عوامل
51	5-2 آدیپوکاینهای مؤثر بر چاقی
52	آدیپوکاینهای التهابی
56	آدیپوکاینهای آنتی التهابی
59	6-2 عوارض و بیماریهای مرتبط با چاقی
63	7-2 درمان چاقی
65	8-2 درمان دارویی
65	داروهای شیمیایی
67	داروهای گیاهی
70	9-2 جراحی برای درمان چاقی
72	10-2 منابع
73	فصل سوم : دیابت قندی
73	1-3 تعریف دیابت
74	2-3 عوامل مؤثر در بروز دیابت قندی
74	3-3 عملکرد انسولین
75	4-3 مقاومت به انسولین و دیابت
77	5-3 علائم تشخیصی دیابت قندی
78	6-3 انواع دیابت قندی

78	6-3-1 دیابت نوع I
79	تعریف
79	انواع
81	روشهای تشخیصی
81	تظاهرات بالینی
81	درمان
84	6-3-2 دیابت نوع II
84	تعریف
85	تظاهرات بالینی
86	درمان
86	درمان غیردارویی
87	درمان دارویی
87	درمان با داروهای ضد دیابت غیرانسولینی
93	درمان با انسولین
93	درمان با داروهای گیاهی
95	6-3-3 دیابت بارداری
97	6-3-4 سایر انواع مشخص دیابت
101	7-3 عوارض مرتبط با دیابت
102	عوارض میکروواسکولار
109	عوارض ماکروواسکولار
110	8-3 آسیبهای دیابت بر اعضای بدن
111	9-3 مسیرهای بیوشیمیایی درگیر در نوروپاتی دیابت
112	9-3-1 مسیر پولیول
113	9-3-2 مسیر هگزوزآمین
114	9-3-3 مسیر پروتئین کیناز
117	9-3-4 محصولات نهایی گلیسیون پیشرفته
118	9-3-5 مسیر پلی (ریبوز-ADP) پلیمراز

119.....	9-3-6 فشار اکسایشی و آپوتوز
121.....	10-3 آدیپوکاینهای مؤثر در دیابت
125.....	11-3 منابع
127.....	فصل چهارم: سرطان
127.....	1-4 تعریف
127.....	2-4 انواع سرطان
128.....	3-4 علایم سرطان
129.....	4-4 عوامل مؤثر در بروز سرطان
129.....	4-4-1 عوامل خطر ساز ژنتیکی
130.....	4-4-2 عوامل خطر ساز روش زندگی
131.....	4-4-3 عوامل خطر ساز محیطی
131.....	4-4-4 عوامل خطر ساز پزشکی
131.....	4-4-5 ابتلا به سایر بیماریها
131.....	5-4 آدیپوکاینهای مرتبط با سرطان
133.....	لپتین
137.....	آدیپونکتین
140.....	ویسفاتین
143.....	رزیستین
146.....	امنتین
146.....	نیسفاتین
147.....	اپیلین
148.....	واسپین
148.....	کمرین
149.....	سایتوکاینها
150.....	6-4 درمان
150.....	جراحی
151.....	شیمی درمانی

151.....	هورمون درمانی
152.....	پرتو درمانی
152.....	ایمنی درمانی
155.....	7-4 درمان با داروهای گیاهی
156.....	مهارکننده‌های هیستون داستیلاز
156.....	آنتی اکسیدانها
158.....	پلی ساکاریدها
160.....	8-4 منابع

فصل اول

آدیپوکاین‌ها (ADIPOKINES)

1-1 مقدمه

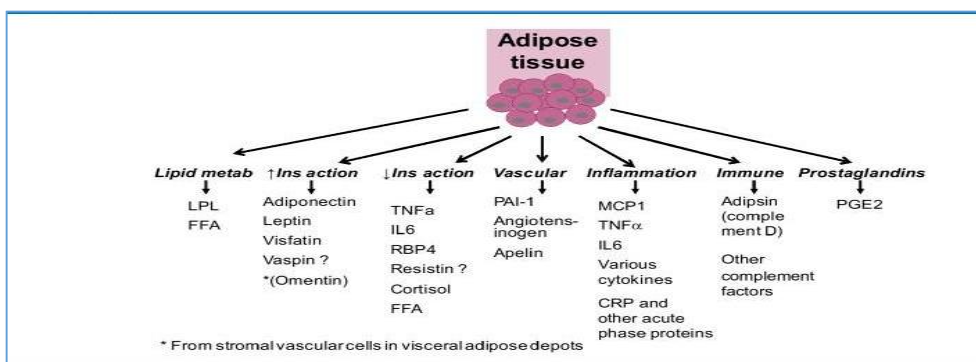
امروزه بافت چربی علاوه بر نقش ذخیره‌ای به عنوان یک عضو درون ریز فعال شناخته می‌شود. آدیپوسیت (بافت چربی سفید)ها به عنوان یک عضو اندوکرین پیچیده و فعال عمل می‌کند و محصولات متابولیک و ترشحی آنها (هورمون‌ها، پیش‌هورمون‌ها، سایتوکاین‌ها و آنزیم‌ها) نقش مهمی در هموستازی کل بدن دارند و تأثیرشان را از طریق بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی و بیولوژیکی اعمال می‌کنند. هورمون‌های بافت چربی که آدیپوسایتوکاین یا آدیپوکاین نامگذاری شده‌اند، گروهی از پروتئین‌ها و پپتیدهایی بیواکتیو با وزن مولکولی پایین یا متوسطی هستند که در سطح اتوکرین، پاراکرین و اندوکرین عمل می‌کنند. این هورمون‌ها نقش مهمی در فیزیولوژی بافت چربی و شروع ناهنجاری‌های متابولیک و قلبی-عروقی در افراد چاق و افرادی با توده چربی احشایی بالا، دارند.

آدیپوکاین‌ها شامل آدیپونکتین، لپتین، فاکتور نکروز دهنده تومور- α (TNF- α)، اینترلوکین-6 (IL-6)، رزیستین، ویسفاتین، و سپین، امتن، کم‌رین، پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-1¹، پروتئین‌های ضد التهابی ماکروفاژ²،... است.

1-Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)

2-Macrophage Inflammatory Protein (MIP)

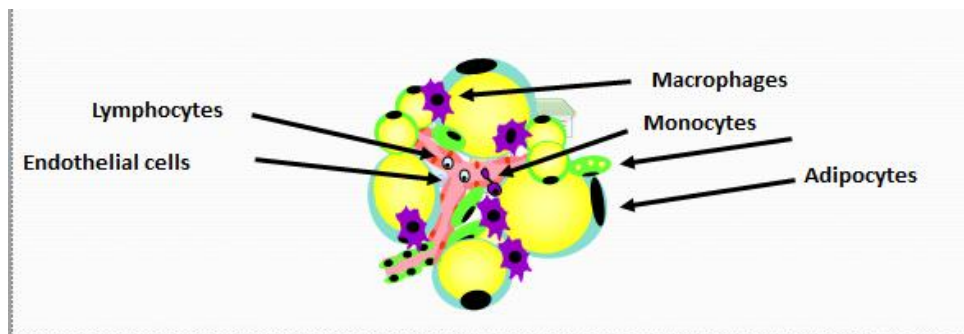
آدیپوکاین‌ها نقش‌های مختلفی مانند تنظیم دریافت غذا، هموستازی انرژی در بدن، کمک به عمل انسولین، متابولیسم چربی و گلوکز، آنژیوژنز و ریمدلینگ عروقی، تنظیم فشارخون، تجمع پلاکتی و تشکیل لخته و... را به عهده دارند. در شکل (1-1) نقش آدیپوکاینهای مختلف به تفکیک وظیفه نشان داده شده است.



شکل 1-1 هورمونهای مترشح از بافت چربی و عملکرد آنها بر فرایندهای بیوشیمیایی مختلف

بافت چربی، بافتی ترشحی است که دارای ویژگی‌هایی می‌باشد که منحصر به فرد است. 1- بافت چربی در کل بدن توزیع می‌شود و حتی ممکن است از نظر فیزیکی بخش‌های مختلف با هم در ارتباط نباشند و به طور مستقل عمل کنند. ولی میزان و نوع ترشح این بخش‌های مجزا با هم هماهنگ است.

2- بافت چربی دربرگیرنده سلولهای چربی، بافت عصبی، بافت پیوندی، شبکه‌ای از رگهای خونی و سلولهای ایمنی است (شکل 1-2) که تمامی این بخشها در ترشح آدیپوکاین‌ها در ارتباط هستند. مواد پروتئینی براساس ترشح از بخش مختلف به نامهای مختلفی شناخته می‌شوند. پروتئین‌هایی که از آدیپوسیت‌ها ترشح می‌شوند، آدیپوکاین و اگر از بخشهای دیگر ترشح شوند سایتوکاین و یا کموسایتوکاین نامیده می‌شوند.



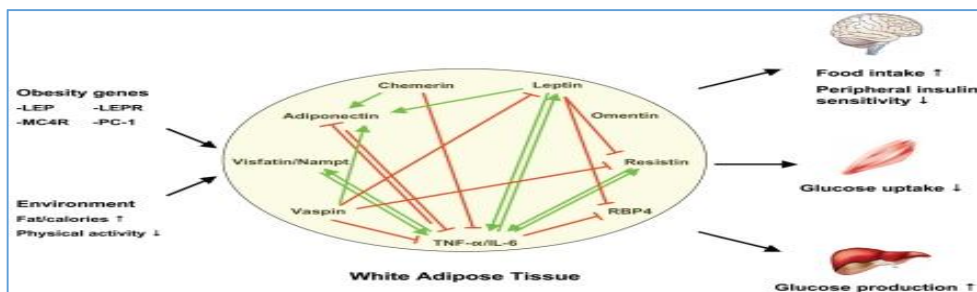
شکل 1-2 اجزای بافت چربی سفید

3- بافت چربی ممکن است به صورت احشایی و یا زیرجلدی باشد و براین اساس ذخایر چربی و همچنین فعالیت متابولیکی متفاوتی دارند.

4- برخی آدیپوکاینها علاوه بر تولید توسط بافت چربی، توسط برخی دیگر از بافتها ترشح می‌شوند بنابراین سطوح موجود در خون آن فاکتورها (آدیپوکاینها) صرفاً از بافت چربی ترشح نشده‌اند. البته ممکن است آنها به نامهای دیگر مانند میوکاین (مترشحه از ماهیچه اسکلتی) و هپاتوکاین (مترشحه از کبد) نامیده شوند.

5- با اینکه مسیرهای تولید و ترشح آدیپوکاینها توسط بافت چربی شناخته شده است ولی در مورد نحوه تولید و خروج آنها از سلولها اطلاعات دقیقی در دست نیست.

آدیپوکاینهایی که از بافت چربی ترشح می‌شوند یا به صورت اندوکرین، اتوکرین و پاراکرین اثر خود را اعمال می‌کنند. ترشحات در خون وارد می‌شود و یا به صورت آزاد و یا متصل به پروتئین پلاسما خود را به بافت هدف می‌رسانند. در شکل 1-3 نقش‌های مختلف ترشحات WAT¹ بر ارگانهای مختلف را نشان می‌دهد.



شکل 1-3 ترشحات بافت چربی سفید و تاثیر آنها بر ارگانهای بدن

2-1 سیستم ایمنی

آدیپوکاین‌ها و سیستم ایمنی با هم در ارتباط هستند. پژوهش‌ها در مورد ارتباط عملکردی بین آنها در دهه 1990 آغاز شد. زمانی که کشف شد، آدیپسین مترشحه از آدیپوسیت‌ها مشابه فاکتور کمپلمان D ساخته شده در سیستم ایمنی است. همچنین اولین بار $TNF-\alpha$ و اینترلوکین‌ها از سیستم ایمنی جدا شدند و بعداً کشف شد که توسط آدیپوسیت‌ها نیز ترشح می‌شوند. آدیپوکاین‌هایی که به عنوان میانجی بین سیستم متابولیسمی و ایمنی هستند، به وسیله شبکه پیچیده ای، سیستم ایمنی و آدیپوسیت‌ها را با هم هماهنگ می‌کنند. سیستم ایمنی، سیستم کمپلکسی است که بین خون و لنف در گردش است و سلولهای مختلف بدن را درگیر می‌کند. تاثیر آدیپوکاین‌ها بر سیستم ایمنی در مواردی تحریکی و در مواردی مهارتی است. سیستم ایمنی به دو دسته ایمنی ذاتی (Innate or Natural) و ایمنی اکتسابی (Acquire or Adaptive) تقسیم می‌شود.

ایمنی ذاتی

اولین خط دفاعی بدن علیه مواد پاتوژن است. ایمنی ذاتی شامل سدهای فیزیکی، فاکتورهای محلول و سلولهای فاگوسیتیک است. از بین این عوامل ایمنی سلولهای فاگوسیتیک، افکتور اصلی در این نوع ایمنی است. در این ایمنی گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل، بازوفیل، ائوزونوفیل)، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها فعال می‌شوند. ایمنی ذاتی غیراختصاصی

است و سلول خاطره تولید نمی‌شود، لذا در مواجهه بعدی با میکروارگانیزم یا عوامل خارجی تحریک نمی‌شود. سلولهای فاگوسیتیک رسپتورهای سطحی را بیان می‌کنند که ساختارهای خاص باکتری را شناسایی می‌کند. فاگوسیتوز با اتصال باکتری به رسپتورهای سطحی، آغاز می‌شود.

میکروارگانیزم‌های پاتوژن که وارد بدن می‌شود به وسیله مواد شیمیایی سایتوتوکسیک مانند رادیکالهای سوپراکسید و پراکسید هیدروژن و همچنین کشنده‌های طبیعی (NK) از بین می‌رود. NKها رسپتورهای سطحی دارند که عوامل پاتوژن را شناسایی و آنها را با پروتئین‌های سایتوتوکسیک از بین می‌برند.

ایمنی اکتسابی

این نوع ایمنی اختصاصی می‌باشد و به دو نوع ایمنی هومورال و ایمنی سلولی تقسیم می‌شود. لنفوسیت‌های B, T مسئول اصلی این ایمنی هستند. لنفوسیت‌ها رسپتورهای سطحی برای آنتی ژن‌ها دارند. اختصاصیت ایمنی اکتسابی به دلیل سلولهای B, T خاطره است که در مواجهه اولیه با میکروارگانیزم ترشح می‌شود که در مواجهه بعدی، به سرعت آنها را شناسایی و پادتن ترشح می‌شود. لنفوسیتها در مغز استخوان ساخته می‌شود، لنفوسیت B در مغز استخوان بالغ می‌شود ولی لنفوسیت T در تیموس تکامل پیدا می‌کند.

در مواجهه با پاتوژن، B سل‌ها علاوه بر این که آنتی بادی‌ها را تولید می‌کنند، ایمنوگلوبین‌ها را نیز حمل می‌کنند که به آنتی ژن‌ها متصل می‌شوند. این اتصال باعث تکثیر B سل‌ها و تغییر سلولهای پلاسما می‌شود که منجر به ترشح مقدار زیادی آنتی بادی می‌شود. چنانچه پاتوژن‌ها از سد ایمنی هومورال (ایمنی B سل) عبور کنند درگیر ایمنی سلولی می‌شوند که توسط T سل‌ها کنترل می‌شود. فعال شدن T سل‌ها سنتز و ترشح IL-2 را تحریک می‌کند که منجر به تکثیر و تمایز بیشتر می‌شود. T سل‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند: T سل سایتوتوکسیک، T سل‌های کمک کننده (Th) و T سل‌های تنظیمی (Regulatory).

T سل‌های سیتوتوکسیک (کشنده) پروتئین مارکر CD8 را حمل می‌کنند. این سلولها دارای قدرت لیتیک می‌باشند که سلولهای آلوده به ویروس و سلولهای توموری و همچنین سلولهایی با منشا ژنتیکی را شناسایی و حذف می‌کنند. Th (سلولهای کمک کننده) پروتئین مارکر CD4 را حمل می‌کنند که عوامل پاتوژن را شناسایی و با فعالیت فاگوسیتیک ماکروفاژها و تکثیر و ترشح آنتی‌بادیها B سل‌ها، آنها را از بین می‌برند.

سلولهای T تنظیمی از سلولهای مؤثر در سیستم ایمنی محسوب می‌شوند که نقش مهمی در سرطانها، بیماری‌های خودایمنی و بیماریهای عفونی دارند. سلولهای T تنظیمی زیرگروه‌هایی دارند که عبارتند از:

1. سلولهای T تنظیمی طبیعی که در دوران بلوغ در تیموس ایجاد می‌شوند و عملکرد سرکوبگری آنها برای استقرار و حفظ هموستاز ایمنی در حالت ثابت است.
2. سلولهای T تنظیمی القایی که بعد از شناسایی آنتی‌ژن خودی در خارج از تیموس از سلولهای T اولیه بوجود می‌آید.

سلولهای T تنظیمی در جریان پاسخ ایمنی به جایگاههای التهابی و گرههای لنفاوی تخلیه‌کننده مهاجرت می‌کنند تا عمل سرکوبگری را انجام دهند.

از طرفی وضعیت تغذیه بر عملکرد سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارد، هم کم‌خواری و هم پرخواری باعث اختلال می‌شود. پرخواری حساسیت به توسعه بیماریهای التهابی، خودایمنی و سرطان را افزایش می‌دهد. در واقع درصد بالایی از ماکروفاژها در بافت چربی هستند که در چاقی افزایش می‌یابد، همچنین مارکرهای التهابی مثل TNF- α , IL-6, CRP در چاقی افزایش می‌یابد که ممکن است در توسعه دیابت نوع II و بیماریهای قلبی-عروقی دخیل باشند.

پس به طور کلی سلولها و میانجی‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی در شرایط چاقی در بافت چربی ایجاد التهاب می‌کنند. در بافت چربی لنفوسیتها نفوذ می‌کنند و به ماکروفاژهای پیش‌التهابی تمایز می‌یابند. همچنین زیر مجموعه لنفوسیت‌های T مانند T سل‌های تنظیمی، CD8 و NKها در التهاب چاقی مؤثر هستند. در بافت چربی افراد چاق ماست سل‌ها

(گروهی از سلولهای ایمنی) وجود دارند که با افزایش ذخایر چربی احشایی مرتبط هستند. ماست سل‌ها در بافت چربی TNF- α ترشح می‌کنند که در بروز التهاب چاقی مؤثر است.

انواع آدیپوکاین‌ها لپتین (LEPTIN)

لپتین از واژه یونانی لپتوس به معنی لاغر گرفته شده است. هورمون لپتین برای اولین بار در سال 1994 توسط *Jeffrey friedman* کشف شد. لپتین هورمون پپتیدی غیرگلیکوزیله متشکل از 167 آمینواسید و با وزن مولکولی 16 کیلودالتون است که توسط ژن بزرگی به نام LEP که به نام ob شناخته شده است و روی کروموزوم 7 قرار دارد کد می‌شود. ژن ob در پستانداران به شدت محافظت شده است و ارتولوگ لپتین در دوزیستان، خزندگان و ماهی‌ها با واگرایی قابل توجه در توالی آمینواسیدهای اولیه موجود است.

لپتین به طور عمده در بافت چربی زیرپوستی و به مقدار کمتر در بافت چربی احشایی متناسب با میزان چربی، ترشح شده و وارد گردش خون می‌شود. همچنین لپتین به میزان کمتر در اپی تلیوم روده و جفت نیز تولید می‌شود. لپتین به دو صورت آزاد و باند شده در پلاسما وجود دارد. ترشح لپتین به طور طبیعی از یک الگوی شبانه روزی پیروی می‌کند و سطح آن در ساعات غروب و در طول شب بالاتر می‌رود. عدم ترشح لپتین در این ساعات باعث ایجاد پدیده‌ای به نام سندرم پرخوری شبانه (Night-eating syndrom) می‌شود که در آن بیماران تمایل به مصرف مقادیر زیاد غذا در طول شب دارند.

ساختار لپتین

عملکرد لپتین در پستانداران و غیر پستانداران حفظ شده است و ساختارهای دوم و سوم آن اجازه تشکیل پیوندهای دی سولفیدی را می‌دهد. لپتین متعلق به خانواده سایتوکاین‌های