



دانشگاه پیام نور مرکز تهران

دانشکده علوم پایه

گروه علمی زیست شناسی

عنوان پایان نامه

**مطالعه ارتباط آدیپونکتین سرم با بیماری های قلبی
عروقی در زنان باردار**

وحیده صحرااییان

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر نصری

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته زیست شناسی با گرایش

جانوری

دیماه ۱۳۸۹

مقدمه

یونانیان باستان شرایطی را در حاملگی شناسایی کردند که در آن ادم و گاهی تشنج رخ می داد. افزایش جزئی فشار خون در یک انتها و هیپرتانسیون شدید همراه با اختلال عملکرد چندین عضو در انتهای دیگر این طیف قرار دارند. این بیماری می تواند موجب عوارض کشنده ای نظیر نارسایی حاد کلیه، خون ریزی مغزی، کولاپس عروقی، آنسفالوپاتی و خون ریزی در مادر شوند (Cunningham.,2001).

یکی از مشکلات عمده کشورهای پیشرفته و در حال توسعه، بیماری چاقی می باشد که اغلب خطر ابتلا به بیماری هایی همچون بیماری های قلبی و عروقی، هیپرتانسیون، دیابت، آترواسکلروز و... را افزایش می دهد. تحقیقات جدید نشان داده است که بافت چربی نه تنها به عنوان منبع ذخیره چربی می باشد بلکه یک ارگان درون ریز نیز تلقی می شود که نقش مهمی در فرآیندهای متابولیکی و سیگنال های التهابی برای کنترل هومئوستاز انرژی دارد (Halberg,2008).

کاهش لیپوپروتئین با دانسیته بالا^۱، رابطه مستقیم با خطر ابتلا به بیماریهای قلبی و عروقی نیز دارد. به صورت ناشناخته ای، در برخی از زنان حامله، پرزهای کوریونیک، سبب اسپاسم عروقی و فشار خون بالا می گردند. این حالت ممکن است در زنی که قبلاً فشار خون طبیعی داشته، ایجاد شود و سبب بالا رفتن فشار گردد یا اینکه سبب تشدید فشار خون در زنانی که فشار خون بالا داشته اند، گردد. ادم عمومی، پروتئینوری^۲ یا هر دو با افزایش فشار خون که به واسطه حاملگی، ظاهر یا تشدید شده، همراه می باشند. شایع ترین نوع فشار خون در این دوران، پره اکلامپسی^۳ و هیپرتانسیون مزمن^۴ می باشد (Cunningham.,2001).

پره اکلامپسی نوعی وضعیت بالینی همراه با فشار خون در طی دوران حاملگی می باشد که سبب ایجاد اختلالاتی در مادر و جنین می شود و یکی از علل شایع مرگ و میر جنین را تشکیل می دهد. پره اکلامپسی به طور مشخص پس از زایمان نوزاد و جفت سریعاً به حد طبیعی می رسد. اما

1 -High Density Lipoprotein

^۲ - دفع ادراری بیش از ۱۵۰ mg پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته.

^۳ -Preeclampsia

^۴ - Chronic Hypertensive

گاهی فشار خون، حتی بعد از ختم حاملگی به شدت ادامه می یابد و به سختی قابل کنترل می گردد و حتی مواردی نیز وجود دارد که فشار خون، یک علت عمده مرگ و میر مادران از حوادث مختلف مغزی و قلبی است به طوری که در کشورهای پیشرفته ۱۶٪ مرگ و میرهای مادری مربوط به اختلالات فشار خون می باشد که البته ۵۰٪ این افراد می توانند با مراقبت های ویژه زنده بمانند (Cunningham, 2010).

آدیپونکتین^۱ به خاطر دارا بودن خواصی نظیر مهار بیان مولکول های چسبنده^۲ در سلول های اندوتلیوم عروق، اثرات ضد انعقادی و آنتی اکسیدانی دارد (Gyton and Hall, 2006) و سبب مهار فاکتورهای رشد موثر در تکثیر و مهاجرت سلول های ماهیچه ای صاف عروق می گردد (Shojaie, 2009- Samad, 1997). با توجه به اطلاعات موجود، ارتباط بین آدیپونکتین با دیابت بارداری و بیماری های کرونری به اثبات رسیده است (Broedl, 2009).

توانایی آدیپونکتین در کاهش مقاومت به انسولین در ارتباط با خواص آنتی آتروژنیک و ضد التهابی به این آدیپوسایتوکاین^۳ جدید این امکان را می دهد که یک هدف دارویی برای درمان بیماریهای متابولیکی و عروقی باشد (Broedl, 2009) لذا بررسی ارتباط میزان آدیپونکتین سرم با بیماری های مذکور لازم و ضروری می نماید.

یافتن ارتباط بین آدیپونکتین و بیماری های قلبی عروقی می تواند راهگشای کاهش عوارض این بیماری گردد. از آنجا که بیماری های قلبی عروقی در زنان باردار، سبب به خطر افتادن جان مادر و جنین می گردد (در صورت وجود ارتباط بین میزان آدیپونکتین و بیماریهای قلبی- عروقی در زنان باردار) لازم است با استفاده از اثر درمانی آدیپونکتین سبب کاهش عوارض مذکور گردید. آدیپونکتین در ایجاد فعالیت های بیولوژیکی شامل پاتوفیزیولوژی زنان باردار ایفای نقش می کند (Mazaki-Tovi, 2009).

امروزه در شناخت پاتوژنز و درمان این بیماری پیشرفت های عدیده ای صورت گرفته و با بهبود مراقبت های دوران بارداری و پس از آن مرگ و میر مادران کاهش یافته است. (Cunningham, 2001).

1 - Adiponectin

2 - Vascular cell Adhesion Molecule-1

3 - Adipocytokine

۱-۱-آدیپونکتین

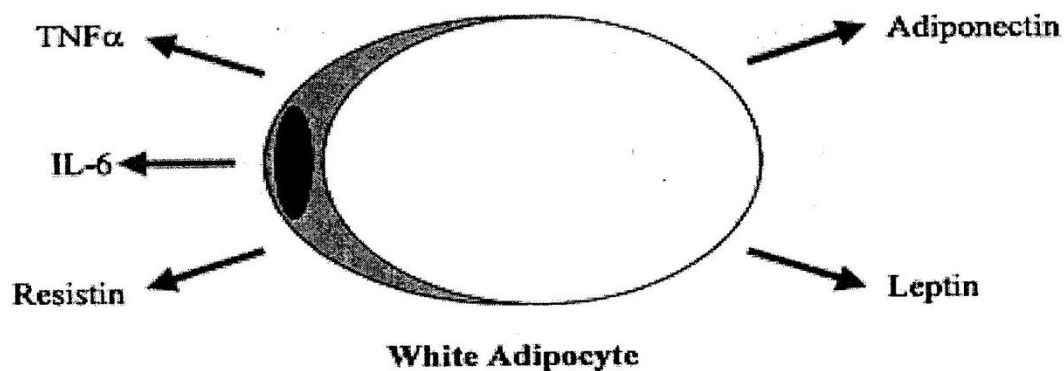
۱-۱-۱-مقدمه

اخیرا مشخص شده بافت چربی پروتئین‌هایی با فعالیت زیستی مشخص ترشح می کند که آدیپوسایتوکاین نامیده می شوند که در تنظیم متابولیسم قند و لیپید و عملکرد عروق دخالت دارد. آدیپونکتین یکی از این پروتئین هاست که منحصرآ از بافت چربی ترشح می شود (Halberg,2008). بیان این پروتئین در چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ کاهش می یابد. تحقیقات جدید نشان داده است که آدیپونکتین دارای خواص آنتی آتروژنیک و ضد التهابی و ضد دیابت است (Bryzgalova,2008-Ouchi,2009). آدیپونکتین به طور مثبت با مقادیر لیپوپروتئین با دانسیته بالا و مقاومت به انسولین رابطه دارد. به نظر می رسد که میزان کم آدیپونکتین در بیماران دیابت نوع ۲، نشانه ی مقادیر بالای لیپوپروتئین با دانسیته بالا می باشد (Mosher,2008). مقادیر کم آدیپونکتین با مقادیر کم لیپوپروتئین با دانسیته بالا، نشان دهنده یک فاکتور خطر قلبی و عروقی در دیابت نوع ۲ می باشد (Kadowaki,2006). لذا آدیپونکتین می تواند به عنوان یک هدف دارویی جدید در درمان دیس لیپیدمی تلقی شود (Jin,2009). افراد چاق بیشتر در معرض خطر ابتلا به اختلالات لیپیدی و بیماری های قلبی عروقی هستند. با وجود اینکه سالهاست رابطه قوی میان چاقی، دیابت، و بیماریهای قلبی و عروقی شناخته شده است و همچنان عقیده بر این است که بافت چربی مهمترین مکان ذخیره چربی است ولی تحقیقات جدید نشان داده است که بافت چربی نه تنها به عنوان منبع ذخیره چربی می باشد بلکه یک ارگان اندوکرین نیز تلقی می شود که نقش مهمی در فرآیندهای متابولیکی و سیگنال های التهابی برای کنترل هوموستاز انرژی دارد (Halberg,2008).

۱-۱-۲-بافت چربی یک ارگان درون ریز

اخیرا، بافت چربی نه تنها به عنوان یک اندام ذخیره انرژی مازاد بلکه به عنوان یک سیستم فعال هورمونی در کنترل متابولیسم نیز مطرح شده است. آدیپوسیتها تعدادی پروتئین با فعالیت زیستی

متفاوت از جمله لپتین ، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)^۱ ، پروتئین محرک آسیلاسیون (ASP)^۲ ، مهار کننده ی فعال کننده پلاسمینوژن نوع ۱ (PAI-1)^۳ ، رزیستین^۴ ، اینترلوکین^۵ ها ، آنژیوتانسین II^۶ و آدیپونکتین ترشح می کنند که این پروتئینها آدیپوسایتوکاین نامیده می شوند و در عملکرد هر چه بهتر سایر بافتها نقش مهمی را ایفا می کنند (Halberg,2008). همچنین این محصولات ترشحی به سلول اجازه می دهند تا در تنظیم اشتها و مصرف انرژی، ایجاد مقاومت به انسولین و شرکت در فرآیند پلاک سازی نقش فیدبک مهاری داشته باشند (Bradley,2008).



شکل ۱ - آدیپوسیت و انواع سایتوکاین ها

۱-۲-۱-۱- هورمون لپتین

اولین هورمون شناخته شده بافت چربی، لپتین نام دارد که در سال ۱۹۹۴ کشف شد. این هورمون توسط سلولهای چربی ترشح شده و موجب احساس سیری در انسان می گردد. همچنین در فعالیت خونسازی و عملکرد تناسلی تاثیر مثبت دارد. غلظت پلاسمایی لپتین با بافت آدیپوز در

¹ -Tumor Necrose Factor- α
² -Asilation Stimulant Protein
³ - Plasminogen Activator Inhibitor-1
⁴ -Resistin
⁵ -Interleukin
⁶ -Angiotensin

انسان مرتبط است اما اثر مستقیم آن بر حساسیت به انسولین در بافت های اصلی مانند کبد، آدیپوسیت و عضله اسکلتی هنوز مورد بحث است و ممکن است از طریق کنترل دریافت غذا، میزان ذخائر چربی بدن را کنترل کند. امروزه محققان بر این باورند که این هورمون نقش موثر و کمک کننده در تنظیم وزن ایفا می کند. میزان لپتین در افرادی که چربی شکمی بیش از اندازه دارند، کاهش می یابد و این موضوع باعث می شود تا آنها بیشتر غذا بخورند و در نتیجه دچار افزایش وزن بیشتری شوند (Bandini, 2009). از طرف دیگر، چربی احشایی موجب افزایش برخی مواد مضر، از جمله افزایش دو پروتئین به نام های اینترلوکین ۶- و فاکتور از بین برنده تومور آلفا می شود. این مواد موجب برانگیخته شدن یک وضعیت التهابی مزمن و خفیف در بدن می شوند و ممکن است بر روی حساسیت به انسولین از طریق تحریک لیپولیز و اختلال در گیرنده های انسولین، اثر بگذارند. گر چه ممکن است میزان پلاسمایی $TNF-\alpha$ ، منعکس کننده فعالیت بیولوژیک واقعی آن نباشد، اما بر ترشح IL-6 از آدیپوسیت ها اثر می گذارد. IL-6 سبب اختلال در گیرنده های کبدی انسولین می شود و ممکن است با تحریک ترشح کبدی تری گلیسرید و ممانعت از فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، سبب افزایش میزان تری گلیسرید گردد (Ding, 2005- Abke, 2006).

۱-۱-۲-۲-۲-فاکتور نکروز تومور آلفا

تولید بیش از اندازه این آدیپوسایتوکین به وسیله سلولهای چربی باعث مقاومت به انسولین در چاقی از طریق تحریک لیپولیز و اختلال در گیرنده های انسولین، می شود. (Hotamisligil, 1995).

۱-۱-۲-۳-پروتئین محرک آسیلاسیون (ASP)

این هورمون باعث افزایش سنتز تری گلیسرید به وسیله افزایش باز جذب گلوکز توسط سلولهای چربی (Thea Scantlebury-Manning, 2009) و فعال سازی دی آسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز و مهار هورمون حساس به لیپاز می شود (Lawlor, 1990).

۱-۲-۴-مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن نوع ۱ (PAI-1)

این آدیپوسایتوکین فاکتور موثر و شناخته شده در ترمبوز یا خون مردگی عروق می باشد (Fahim,2009).

II آنژیوتانسین ۱-۲-۵

آنژیوتانسین II جریان خون و میزان اسیدهای چرب را در بافت چربی تنظیم می کند. سطوح بالای آن در افراد چاق با فشار شریانی همراه است (Ciuceis,2007). همچنین گزارش شده است که در تنظیم لیپوژنز فعال است (Goossens,2006).

۱-۲-۶-رزیستین

رزیستین به عنوان یک آدیپوز ویژه جدید و نوی پروتئینی غنی از سیستئین و با ظرفیت بالای حساسیت انسولینی و تحمل گلوکز در مدل موشهای مورین شناخته شده است اما میزان این آدیپوسیتوکاین در آدیپوسیت های انسان بسیار ناچیز است (Otero,2006).

۱-۲-۷-آدیپونکتین

سلولهای چربی احشایی یک هورمون مفید دیگر که آدیپونکتین نام دارد را نیز می سازند. این هورمون به انسولین کمک می کند تا قند را از جریان خون به داخل سلولها جهت استفاده برای تولید انرژی و یا ذخیره سازی بکشانند. میزان این هورمون نیز به موازات افزایش سطوح چربیهای احشایی کاهش می یابد. نتیجه این امر، مقاومت به انسولین است. در این حالت، سلولها به طور مناسب به انسولین جواب نمی دهند و این وضعیت می تواند منجر به ابتلا به دیابت شود (Lara-Castro,2009).

از میان انواع گوناگون آدیپوسایتوکینها، آدیپونکتین نقش مهمی در متابولیسم لیپیدها، کربوهیدراتها و بیولوژی عروق و همچنین در تنظیم اشتها و مصرف انرژی، ایجاد مقاومت به انسولین و شرکت در فرآیند پلاک سازی دارد (Coll,2008- Bradley,2008).

۱-۱-۳- آدیپونکتین فراوانترین پروتئین در آدیپوسیت

فراوانترین پروتئین درون سلول چربی، آدیپونکتین است که غلظت آن در محدوده (۵ $\mu\text{g}/\text{m}^1$) تا (۳۰) می باشد و تقریباً ۰/۰۱٪ کل پروتئینهای پلازما را تشکیل می دهد که این مقدار ۳ برابر زیاد تر از بیشترین مقدار پروتئینهای دیگر است (Martin,1991).

نامهای دیگر این پروتئین عبارتند از:

پروتئین ۳۰KDa مرتبط با کمپلمان سلول چربی، Acrp30 (Hug,2004) ، AdipoQ ، (Kaklamani,2009) AMP-1 (Dupont,2008) و پروتئین G-۲۸ متصل به ژلاتین^۱ یا GBP-28 (Goldfine,2003).

۱-۱-۴- جایگاه ژنی آدیپونکتین

اسکن های اخیر در سطح ژنومی، نقشه جایگاه ژنتیکی مستعدی برای دیابت نوع دوم و سندرم متابولیک روی کروموزوم ۳-q۲۷ تعیین کرده اند (Samson,2008- Dong,2003). در این جایگاه ژن AMP-1 که آدیپونکتین را کد می کند و ۱۷KD وزن داشته و شامل سه اگزون و دو ایترون می باشد، قرار گرفته است جایگاهی که هیپرلیپیدمی خانوادگی نیز در آن ناحیه قرار دارد (Kyriakou,2008).

مشخصه هیپرلیپیدمی خانوادگی، کاهش HDL-C^۲ سرم همراه با افزایش ذرات LDL-C^۳ سرم می باشد. بنابراین هیپوآدیپونکتینمی با فنوتیپ آتروژنیک (تری گلسیرید بالا، HDL-C پایین) و مقاومت به انسولین مرتبط می باشد. اختلالات لیپید (کاهش HDL-D، افزایش LDL-C، افزایش میزان تری گلسیرید سرم) به طور شایع در دیابت نوع ۲ مشاهده می گردد (Valsamakis,2003-Kazumi,2004-Goldfine,2003- Blüher,2009).

در انسان پلی مورفسم (چند شکلی) توالی ژن آدیپونکتین شناسایی شده است. یک پلی مورفسم خاموش و رایج (که آمینو اسید کد شده را تغییر نمی دهد) T به G در اگزون ۲ است که با سابقه

1 -28-G Binding Protein

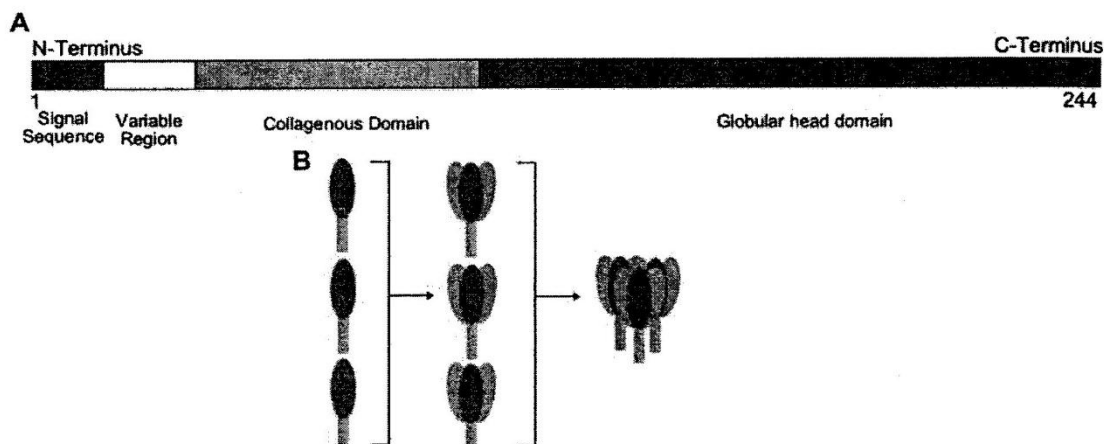
2 -High Density Lipoprotein cholesterol

3 - LOW Density Lipoprotein cholesterol

خانوادگی دیابت ، افزایش وزن و حساسیت به انسولین در ارتباط است. با این حال، از آن جایی که این پلی مورفیسم ، خاموش است، ساز و کار این ارتباط نا شناخته است (Kyriakou,2008). نقش سایر تنوع های توالی با فراوانی کمتر، در زمینه چاقی، عملکرد انسولین و دیابت در دست بررسی است. توالی مذکور که سبب کاهش ترشح و تولید آدیپونکتین می شود ممکن است تا حدودی مسئول پاتوژنز سندرم مقاومت به انسولین و دیابت باشد (Broedl,2006).

۱-۱-۵- بیوسنتز و ساختار آدیپونکتین

سنتز هورمون آدیپونکتین به طور انحصاری در بافت چربی سفید و در هنگام تمایز آدیپوسیتها القاء می شود. آدیپونکتین یک پروتئین با ۲۴۷ اسید آمینه می باشد که در سال ۲۰۰۱ کشف شد و وزن مولکولی آن ۳۰ کیلو دالتون می باشد (Martin,1991). آدیپونکتین حاوی ۴ ناحیه شامل یک توالی سیگنال آمین انتهائی با ۱۷ اسید آمینه (aa)، ناحیه متغیر با 28aa، ناحیه کلاژنی با 65aa و ناحیه گلوبولار کربوکسیل انتهائی با 137aa می باشد (Banga,2009).



شکل 2-1 بخشهای مختلف ساختمان آدیپونکتین

ناحیه گلوبولار آدیپونکتین در تعدیل هایپر گلیسمی در افراد چاق ژنتیکی و چاقی ناشی از رژیم غذایی موثر می باشد و هم چنین این ناحیه در کاهش اسیدهای چرب آزاد^۱ در موشهایی که رژیم پر چرب داشتند موثر است (Chandran,2003).

۱-۱-۶- اثرات بیولوژیکی و مکانیسم عمل آدیپونکتین

این هورمون در عضله اسکلتی، فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین را افزایش می دهد و باعث افزایش حساسیت به انسولین می شود (Civitaresse,2009). همچنین اکسیداسیون اسیدهای چرب را به وسیله فعال سازی AMPkinase^۲، استیل کوآ اکسیداز و کراتینین پالمیتویل ترانسفراز^۱ افزایش می دهد و در نتیجه سبب کاهش تجمع تری گلیسرید در داخل سلول های عضله اسکلتی و تسریع میزان کاتابولیسم لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید می گردد (Min,2008). آدیپونکتین بیان پروتئین های انتقال دهنده اسید چرب به کبد را کاهش می دهد که منجر به کاهش تولید کبدی گلوکز و کاهش محتوی تری گلیسرید در کبد می شود، در نتیجه اکسیداسیون اسیدهای چرب افزایش و خروج گلوکز کبدی و VLDL کاهش می یابد. این ارتباط، مستقل از میزان چربی احشایی و مقاومت به انسولین است (Broedl,2006- Bryzgalova,2008). آدیپونکتین با تنظیم نسخه برداری آنزیم های فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز^۳ و گلوکز-۶ فسفا تاز، باعث مهار خروج گلوکز کبدی می شود (Radonjic,2009).

این پروتئین در حساس کردن به انسولین و عملکردهای ورزش و بی گوانید متفورمین^۴ و کاهش گلوکز نقش دارد (Yang,2004- Bradley,2008- Stafford,2007). همچنین ممکن است در عملکرد داروهای تیازولیدین دیون^۵ در بافتهای عضلانی دخیل باشد (Molavi,2007). علاوه بر این به نظر می رسد آدیپونکتین فعالیت رسپتور آلفای - فعال شده توسط پرولیفراتور پراکسی زوم را افزایش دهد (Ciuceis,2007). فعال شدن این مسیرها منجر به تولید کمتر گلوکز کبدی،

-
- 1 - Free Fatty Acid= FFA
 - 2 - Adenosine Mono Phosphate Kinase
 - 3 - Phospho Enol Pyruvate Carboxy Kinase(PEPCK)
 - 4 - Biguanide metformine
 - 5 - Thiazolidindione

افزایش برداشت گلوکز و اکسیداسیون اسید چرب در عضله می شود (Ding,2008) و ممکن است نقشی واسطه در آثار قلبی - عروقی داشته باشد (Laughlin,2009) که در ذیل بیشتر به آن می پردازیم. شناسایی آدیپونکتین و رسپتورهای آن، به درک واضح تر نقش آدیپونکتین در فیزیولوژی طبیعی و غیر طبیعی منجر خواهد شد که ممکن است در نهایت به درمان های جدید برای دیابت و سندرومهای مقاومت به انسولین منجر شود (Hwa Shin,2008).

۱-۱-۷-آدیپونکتین و گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسیزوم^۱

گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسیزوم در افزایش اندازه و تعداد پراکسیزوم ها(اندامک های داخل سلولی گیاهان و جانورانی که دارای آنزیم های تنفسی و متابولیسم چربی و کلسترول هستند)نقش القایی دارند. PPARs که ابتدا در قورباغه های زنوپوس شناسایی شدند، فاکتورهای رونویسی فعال شونده با لیگاند متعلق به ابرخانواده گیرنده های هورمون هسته ای می باشند. PPARs در بیان ژنهای هدف درگیر در تکثیر، تمایز سلولی و پاسخ های ایمنی والتهاپی بالاخص در ماکروفاژ دخالت می کنند و ممکن است در بروز بیماری های مزمن مانند چاقی مفرط، دیابت، تصلب شرایین و سرطان درگیر باشند. لیگاندهای آن ها عبارتند از: اسیدهای چرب طبیعی بالاخص انواع بسیار غیر اشباع، فیبرات های هیپولیپیدی و تیازولیدیندیون های حساس به انسولین. بنابراین PPARs نقش کلیدی در متابولیسم چربی و قند و همئوستازی آنها دارند (Dupont, 2008).

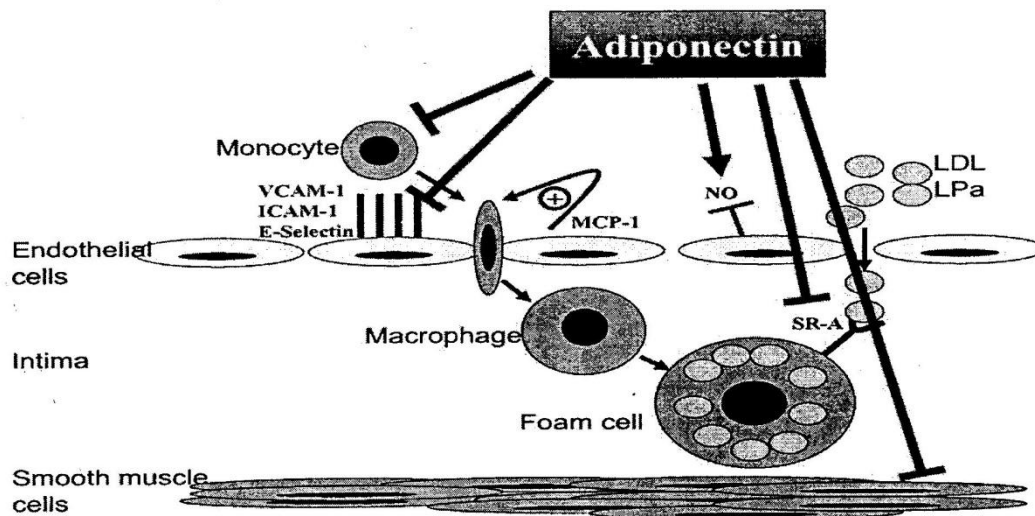
سه نوع PPARs یعنی α , β , γ در مهره داران پست و پستانداران وجود دارد. نوع α در سلولهای با سرعت کاتابولیکی زیاد اسیدهای چرب و فعالیت بالای وابسته به پراکسی زوم مانند هپاتوسیتها، کاردیومیوسیتها، توبولهای پروکسیمال کلیه، سلولهای چربی قهوه ای و مخاط روده بیان می شود و ضد آترواسکلروز می باشد. آدیپونکتین، فعالیت این رسپتور را افزایش می دهد (Ciuceis,2007). نوع β که مربوط به متابولیسم پایه چربی، لانه گزینی جنین، سرطان کولون، التهاب و ضد چاقی، دیابت، آترواسکلروز و تصلب شرایین می باشد، در اغلب بافت ها بیان می گردد. نوع γ که اغلب در بافت چربی سفید بیان می گردد، نقش کلیدی در آدیپوژنز و تنظیم

1 - Peroxisome Proliferator-Activated Receptors(PPARs)

ژن ذخیره انرژی دارد. فعال کننده های PPAR γ یعنی تیاژولیدیندیون ها، غلظت آدیپونکتین پلاسما را در افراد مقاوم به انسولین و بیماران دیابت نوع ۲ از طریق افزایش بیان و ترشح در آدیپوسیتها زیاد می کنند. فعالیت PPAR γ اثرات منفی متابولیکی TNF α را روی بیان و ترشح آدیپونکتین کاهش می دهد (Ciuceis,2007- Yang,2004).

۱-۱-۸- خواص آدیپونکتین

آدیپونکتین عملکردهای حساس کنندگی به انسولین و ضد پلاک زایی دارد. آدیپونکتین در تنظیم گلوکز و متابولیسم لیپید در بافتهای حساس به انسولین در انسانها و حیوانات نقش مهمی ایفا می کند. ممکن است مقاومت به انسولین به همراه میزان پایین آدیپونکتین پلاسما، سبب اختلال در کاتابولیسم لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید توسط لیپوپروتئین لیپاز شود که می تواند بر کلیرانس لیپوپروتئین های اگزوزن مانند شیلومیکرون ها و باقیمانده آنها اثر بگذارد (Pemberton,2009). همچنین آدیپونکتین دارای خواص آنتی آتروژنیک نظیر مهار بیان مولکولهای چسبنده در سلولهای آندوتلیوم عروق VCAM-1، اثرات ضد انعقادی و آنتی اکسیدانی می باشد. این پروتئین پس از اتصال به رسپتورهای خود در غشای آندوتلیوم، سبب فعال شدن پروتئین کیناز A و AMPK می گردد که این مواد نیز با فعال کردن یکسری واکنش ها در سلول، نهایتاً نیتریک اکساید (NO) تولید می کنند. NO از بروز التهاب جلوگیری می کند (Ouedraogo,2007). آدیپونکتین بیان مولکولهای چسبنده نظیر مولکول چسبنده به سلول های عروقی VCAM-1^۱ و اتصال مونوسیت ها به سلولهای آندوتلیال عروق را مهار می کند (Teoh,2008) و از تبدیل ماکروفاژها به foam cell جلوگیری می کند (Koing,2009). آدیپونکتین باعث مهار فاکتورهای رشد موثر در تکثیر و مهاجرت سلولهای ماهیچه صاف عروق می شود (Shojaie,2009- Samad,1997). بنابراین آدیپونکتین در مقابل گسترش آترواسکلروز و التهابات عروقی نقش محافظت کننده دارد (Grogan,2009- Ouchi,2009). آدیپونکتین گلوبولار و کامل، فسفوریلاسیون کیناز فعال شده با AMP را افزایش می دهد (Dupont,2008).



شکل 3-1 عملکرد آدیپونکتین روی سلولها (Fasshauer,2004)

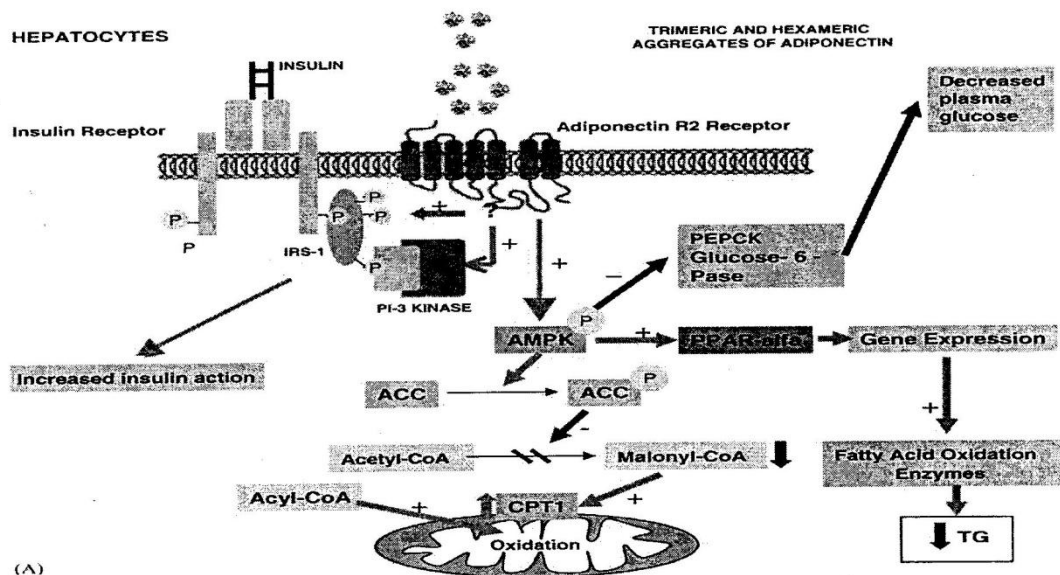
VCAM-1:Vascular Cell Adhesion Molecule-1, ICAM-1:Intracellular Cell Adhesion Molecule-1, MCP-1:Monocyte Chemoattractant Protein-1, LDL:Low Density Lipoproteins, SR:Scavenger Receptors, LP:Lipoprotein

آدیپونکتین همچنین بر سلول های قلبی اثر کرده و از یک سو سبب فعال شدن AMPK می گردد که نتیجه آن، کاهش هیپر تروفی و آپوپتوزیس می باشد. از سوی دیگر سبب ایجاد پروستاگلندین E2 می گردد. PGE2 نقش مهار کننده را برای TNF-a بازی می کند و از بروز التهاب جلوگیری می کند (Laughlin,2009).

۱-۹-۱- توزیع رسپتورهای آدیپونکتین

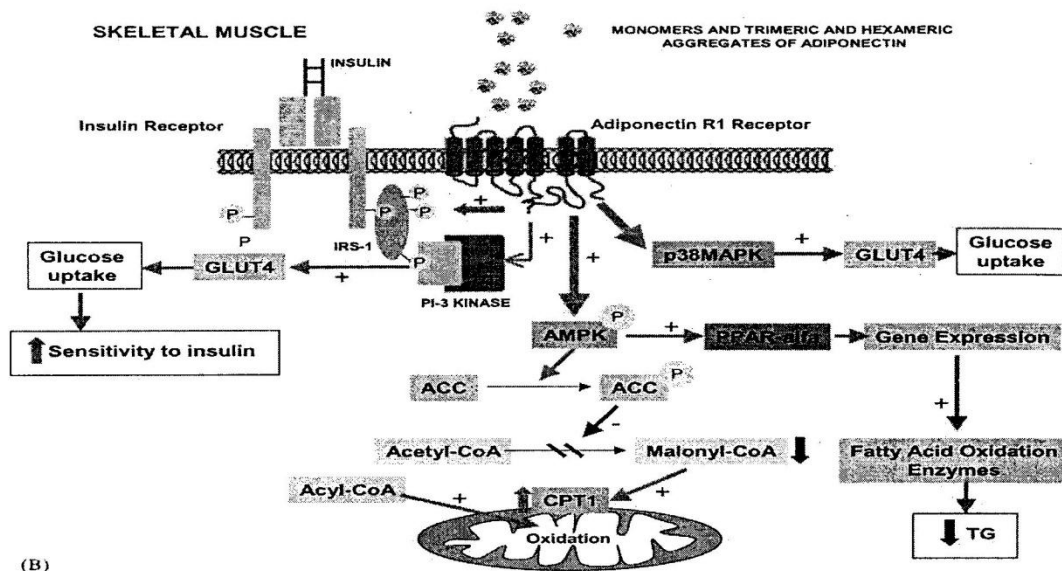
توشیماسا یامائوچی و همکاران ، اخیرا ژن هایی برای رسپتورهای آدیپونکتین او۲ (AdipoR1) و AdipoR2) به ترتیب روی کروموزوم های انسانی ۱۲P۱۳ و ۱۲P۳۶ شناسایی کرده اند. این رسپتورها حاوی هفت جایگاه سرتاسر غشایی هستند، ولی از لحاظ ساختاری و عملکردی از رسپتورهای مرسوم جفت شده با پروتئین G مجزا هستند (Goldfine,2003). AdipoR1 در همه جا

بیان می شود ولی در عضلات اسکلتی بیشترین فراوانی را دارد (Kaklamani,2009) در حالی که AdipoR2 در کبد فراوانتر از سایر جاهاست (Broedl,2006). این دو رسپتور تنها حدود ۶۷٪ دارای شباهت ساختاری هستند. به نظر می رسد این دو رسپتور برای اتصال به آدیپونکتین گلوبولار یا به طول کامل تمایل اتصال متفاوتی داشته باشند، به صورتی که شکل گلوبولار تاثیر بیشتری بر AdipoR1 دارد و هر دو شکل گلوبولار و آثار متوسطی بر ایزوفرم AdipoR2 دارند (Blüher,2009). تمایز بافتی توزیع رسپتورها و تعاملهای افتراقی رسپتورها ممکن است فرصت مهمی برای تنظیم دقیق مسیرهای فیزیولوژیک مرتبط و در عین حال مجزا باشد (Kaklamani,2009). cDNA های انسان و موش نشان دهنده شباهت ساختاری زیاد برای هر دو نوع رسپتورهای مذکور هستند (۹۶٪ برای AdipoR1 و ۹۵٪ برای AdipoR2). حفظ این ساختار میان گونه ها از مخمر تا انسان بیش از پیش ارتباط پایه ای مسیرهای پیام رسانی در متابولیسم را تایید می کند (Goldfine,2003).



شکل ۱-۴ - مدل کنش مولکولی آدیپونکتین روی کبد (A) (Compos,2004)

ACC:AcetylCoAcarboxylase, MPK:AMPdependentkinase, CPT-1:Carnitine palmitoly transferase-1, GLUT4:Glucose transporter-4, IRS-1:Insulin receptor substrate, PI-3Kinase:Phosphatidyl inositol-3 Kinase, P38MAPK:p38Mitogen activated protein kinase, PEPCK:Phosphoenol pyruvate carboxykinase, TG:Triglycerides



شکل ۱-۵- مدل کنش مولکولی آدیپونکتین روی عضله (B) (Compos,2004)

۱-۱-۱۰- چاقی و آدیپونکتین

در جانداران همه چیز خوار مانند انسان، کالری اضافی که در مرحله غذا خوردن به بدن می رسد به صورت کربوهیدرات و چربی ذخیره شده و بعد در مدت زمانی که غذا خورده نمی شود، بدن کالری خود را از این گونه ذخایر رفع می کند. نارسایی در متابولیسم لیپیدها ممکن است در مراحل تولید یا مصرف آن ها رخ دهد که منجر به بیماری های مختلفی می گردد (Albuquerque,2009).

سطح آدیپونکتین که تنها از بافت چربی ترشح می شود، در افراد چاق پایین تر از افراد لاغر می باشد. اگر چه بیان آدیپونکتین در طول آدیپوزنز فعال می شود ولی یک فیدبک مهارتی روی تولید آن در طول توسعه و گسترش چاقی می دهد (Albuquerque,2009) و همزمان با آن آدیپوسایتوکاین های دیگر مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) در طول چاقی افزایش می یابند ، بنابراین نتیجه گیری می شود که (TNF-α) و احتمالاً آدیپوسایتوکاین های دیگر که در

وضعیت چاقی مقدارشان افزایش می یابد ممکن است حداقل تا اندازه ای مسئول کاهش تولید آدیپونکتین باشند (Hotamisligil,1995).

میزان آدیپونکتین سرم و بیان mRNA آن در چاقی و دیابت نوع ۲ و هم چنین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری کاهش می یابد و ممکن است این هورمون نقش محافظتی در مقابل آترواسکلروز ایفاء نماید و لذا می توان نتیجه گرفت که احتمالاً آدیپونکتین در پاتوژنز چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲ و بیماری عروقی نقش مهمی ایفاء می کند (Stafford,2007-Giles,2009-Baker,2006).

در یک تحقیق جدید، روی چاقی شکمی در سنین ۴۰ تا ۴۵ سالگی، دانشمندان متوجه شدند که احتمال ابتلا به زوال عقل در افرادی که دارای بالاترین مقدار چربی شکمی هستند، بسیار بیشتر است. براساس یک تئوری، مواد التهابی که توسط چربی احشایی آزاد می شوند، می توانند وارد مغز شده و سلولهای عصبی را تخریب کنند. این موضوع باعث می شود تا میزان درک، شناخت و شعور کاهش یابد (Freedland,2004- Cheng,2007). یکی دیگر از دلایلی که موجب می شود تا چربی شکمی حتی از چربی موجود در باسن ها نیز بدتر باشد، به محل قراگیری آن مربوط می گردد (Lac,2008). چربی شکمی در نزدیکی ورید پورت قرار دارد. این ورید، یک رگ اصلی است که از ارگان های شکمی به داخل کبد می رود. چربی احشایی محصولات تولیدی اش را به داخل این ورید می ریزد. از جمله این محصولات، اسیدهای چرب مضر هستند که از این ورید جهت ورود مستقیم به کبد استفاده می کنند و پس از ورود، توانایی بدن برای تولید مقدار مناسب انسولین را کاهش می دهند و در نهایت ، آماده شدن بدن برای مقاومت به انسولین و ابتلا به دیابت نوع ۲ است (Nunn,2009).

۱-۱-۱۱- نقش آدیپونکتین در مقاومت به انسولین و دیابت نوع دوم

تاثیر انسولین روی آدیپونکتین به طور کامل مشخص نشده است و در یک مطالعه مشاهده کرده اند که درمان طولانی مدت با انسولین بیان mRNA آدیپونکتین را در *in vitro* کاهش می دهد (Keller,2003).

در افراد مقاوم به انسولین و چاق، بیان mRNA آدیپونکتین در بافت چربی و پلازما کاهش می یابد و با کاهش وزن، بیان آدیپونکتین نیز افزایش می یابد. کاهش زیاد وزن در افراد چاق منجر به کاهش غلظت انسولین شده و از طریق مکانیسم تنظیم منفی باعث افزایش سطح پلاسمایی آدیپونکتین می شود (Keller,2003-Abassi,2004).

مقاومت به انسولین یک فاکتور خطر مهم برای آترواسکلروز و دیابت می باشد. تحقیقات جدید ثابت کرده است که بافت چربی نقش مهمی در افزایش مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ و مشکلات از طریق ترشح مولکولهای فعال بیولوژیک دارد (Chandran,2003-Berg,2002-Tsao,2002-Kazumi,2004).

از مشخصه های بیماری دیابت نوع ۲ مقاومت به انسولین در بافت های هدف محیطی نظیر عضلات، کبد، بافت چربی می باشد و مقاومت به انسولین سبب مختل شدن مصرف گلوکز در بافتهای حساس به انسولین و تحریک عمل گلوکونئوزنز و افزایش خروج گلوکز کبدی می شود. در مقاومت به انسولین در اثر هیپرانسولینمی سطح گیرنده های انسولین و فعالیت تیروزین کینازی در عضلات اسکلتی کاهش می یابد (Fasshauer,2003). هورمونهای گوناگون که سبب القای مقاومت به انسولین می شوند باعث کاهش بیان ژن آدیپونکتین می گردند (Berg,2002).

۱-۱-۱۲- شاخص های قومی و نژادی

شاخصه های قومی و نژادی در تعیین سطح آدیپونکتین نیز موثرند به طوری که در بعضی از نژادها مانند قفقازی، سطح آدیپونکتین بالاتر از نژادهای دیگر می باشد. بنابراین یکی از عواملی که باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری دیابت و بیماریهای عروق کرونری در برخی جوامع و نژادها می شود سطح پایین آدیپونکتین سرم می باشد (Chandran,2003-Yamauchi,2003).

در یک مطالعه که به وسیله Valsamakis انجام شد، مشاهده گردید که غلظت آدیپونکتین در نژاد قفقازی در مقایسه با نژاد هندی آسیائی بالاتر می باشد که نشان دهنده شاخصه های قومی و نژادی در تعیین سطح آدیپونکتین می باشد (Chandran,2003-Valsamakis,2003).

هر چند که مطالعات مشابهی در کشورهای دیگر انجام شده است ولی شاخصه های قومی و نژادی ممکن است بر سطح آدیپونکتین تاثیر بگذارد (Zietz,2003). تاکنون مطالعه ای در این زمینه در

ایران انجام نشده است. این هورمون به تازگی در سال ۲۰۰۱ کشف شده است بنابراین انجام این مطالعه در ایران جهت بررسی ارتباط آدیپونکتین با HDL-C ضروری به نظر می رسد.

۱-۱-۱۳-آدیپونکتین به عنوان هدف دارویی

از آنجائیکه دیابت نوع ۲ و چاقی با سطح پایین HDL-C مرتبط بوده و بیان آدیپونکتین محدود به سلولهای چربی تمایز یافته می باشد و از طرفی آدیپونکتین در چاقی و دیابت نوع ۲ کاهش می یابد، بنابراین تصور می شود که آدیپونکتین ممکن است بر سطح HDL-C نیز تاثیر بگذارد و لذا آدیپونکتین می تواند به عنوان یک هدف دارویی جدید در درمان دیس لیپیدمی تلقی شود و تحقیقات در زمینه مکانیزم های آدیپونکتین منجر به پیدایش آگونیست های آدیپونکتین به عنوان داروی افزایشنده HDL-C گردد و افزایش HDL-C سرم یک شاخص محافظت کننده از بیمارهای قلبی و عروقی شود (Mosher,2008).

بسیاری از محققان پیشنهاد نموده اند که آدیپونکتین می تواند یک مارکر معتبر برای جلوگیری از مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ تلقی شود. افزایش آدیپونکتین سرم ممکن است به عنوان یک استراتژی درمانی برای درمان مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ به کار رود و همچنین آدیپونکتین ممکن است در آینده به عنوان داروی بیمارهای قلبی و عروقی و ضد چاقی نیز مطرح شود (Jin,2009).

۱-۲- فشار خون بالا در بارداری

۱-۲-۱- مقدمه

هر یک از بیماری های قلبی عروقی می تواند اثرات جبران ناپذیری در افراد از جمله زنان باردار داشته باشد. به طور مثال ۲۰٪ مرگ و میر مادران در سالهای ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۸ به علت بیماری فشار خون بوده است. علاوه بر این، اختلالات فشار خون از علل عمده مرگ و میر قبل از تولد بشمار می آیند (Cunninghom.,2001). تحقیقات Berg و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نشان داد که در کشورهای پیشرفته، ۱۶٪ مرگ و میرهای مادری مربوط به اختلالات فشار خون می باشد. آنها همچنین در سال ۲۰۰۵ دریافتند که ۵۰٪ افراد مذکور می توانسته اند با مراقبت های ویژه زنده بمانند (Cunninghom,2010).

در علم مامایی جدید، اختلالات هیپرتانسیون حاملگی به خوبی شناخته شده اند. انواع فشار خون در حاملگی شامل پره اکلامپسی، اکلامپسی (که با عناوینی چون هیپرتانسیون ناشی از حاملگی یا مسمومیت نیز شناخته میشود)، هیپرتانسیون مزمن، هیپرتانسیون مزمنی که پره اکلامپسی روی آن سوار شده باشد یا هیپرتانسیون گذرا می باشند. به صورت ناشناخته ای در برخی از زنان حامله، پرزهای کوریونیک، سبب اسپاسم عروقی و فشار خون بالا می گردند. ادم عمومی، پروتئینوری یا هر دو با افزایش فشار خون که به واسطه حاملگی، ظاهر یا تشدید شده، همراه می باشند. این حالت پس از هفته بیستم حاملگی ظاهر می گردد (اغلب نزدیک زایمان) و پره اکلامپسی نامیده می گردد. پره اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی حاملگی می باشد که سبب ایجاد پیامدهای مادری و جنینی متعددی می شود. شیوع پره اکلامپسی در حدود ۵٪ می باشد ولی در جوامع مختلف متفاوت بوده (۱/۴٪ در آسیای جنوب شرقی و ۷/۹ در آمریکای شمالی و ۵/۲٪ در آمریکای جنوبی) و عمیقاً تحت تأثیر تعداد حاملگی و سایر عوامل خطر زای مطرح شده می باشد (Cunninghom,2001-Cunninghom,1997-Scott,1997).

. پره اکلامپسی به طور مشخص پس از زایمان نوزاد و جفت سریعاً به حالت نرمال می رسد. اما گاهی فشار خون، حتی بعد از ختم حاملگی به شدت ادامه یافته و به سختی قابل کنترل می گردد که فشار خون مزمن نام می گیرد و یک علت عمده مرگ و میر مادران از حوادث مختلف مغزی و قلبی است. در صورتیکه تشنج Seizures در یک بیمار پره اکلامپتیک، بدون ارتباط با سایر علل

ایجاد شود، اکلامپسی حاصل می گردد. این بیماری می تواند موجب عوارض کشنده ای نظیر نارسایی حاد کلیه، خون ریزی مغزی، کولاپس عروقی، آنسفالوپاتی و خون ریزی در مادر شوند. امروزه در شناخت پاتوژنز و درمان این بیماری پیشرفت های عدیده ای صورت گرفته و با بهبود مراقبت های دوران بارداری و پس از آن مرگ و میر مادران کاهش یافته است. در میان عوامل خطرزای مطرح شده نقش عوامل جغرافیایی چندان مشخص نمی باشد و نقش عواملی از جمله موقعیت اقتصادی- اجتماعی و سطح آموزشی نیز مشکوک است (Cunningham, 2001).

۱-۲-۲ - اختلالات فشار خون بالا در دوران حاملگی^۱

در طبقه بندی جدیدی که در سال ۲۰۰۰ میلادی (۱۳۷۹ هـ ش) پیشنهاد شد پنج نوع بیماری فشار خون بالا وجود دارد (Cunningham, 1997- Cunningham, 2001).

جدول ۱-۱: تشخیص اختلالات فشار خون بالای عارضه دار کننده حاملگی (Cunningham, 2010)

<u>هیپرتانسیون حاملگی</u>
فشار خون مساوی یا بیش از ۱۴۰/۹۰ mmHg اولین بار در طی حاملگی
فقدان پروتئینوری
برگشت فشار خون به حد طبیعی، حداکثر تا ۱۲ هفته بعد از زایمان
تشخیص نهایی، فقط بعد از زایمان
<u>پره اکلامپسی</u>
معیارهای حداقل:
فشار خون مساوی یا بیش از ۱۴۰/۹۰ mmHg بعد از هفته ۲۰ حاملگی
پروتئینوری مساوی یا بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت یا مساوی یا بیش از ۱+
در تست نواری ادرار

1 - Hypertensive states of pregnancy