

مقاله مروری

نقش آدیونکتین در بیماری‌های قلبی-عروقی

سارا بیگ رضایی^۱ (M.D)، مریم حیدری^۲ (M.D)، محمدرضا تمدن^{۳*} (M.D)

۱- دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

آدیونکتین یک پروتئین است که در بافت چربی و از جنس پروتئین شبه کلاژنی با ۲۴۴ اسید آمینه است. غلظت آن در بافت چربی افراد سالم ۴-۵ $\mu\text{g/mL}$ است. در واقعیت ۱٪ پروتئین‌ها در بافت چربی تشکیل می‌دهند. نقش آدیونکتین در شرایط فیزیولوژیک ناشناخته است و ضد آتروژنیک و ضد چربی و قند و در متابولیسم انرژی نیز نقش ایفا می‌کند، اما در بیماری‌های قلبی-عروقی دلیل تغییر در متابولیسم چربی و قند و محافظت از بافت چربی نیست. عوامل خطر به شمار می‌روند و بنابراین مراقبت و شایع آتروژنیک و عروق در بیماری‌ها ناشناخته است. کار آدیونکتین از این سایتوکین به عنوان یک شناسایی مهم در بیماری‌های قلبی-عروقی این عده و به بیماری‌ها اشاره کرد.

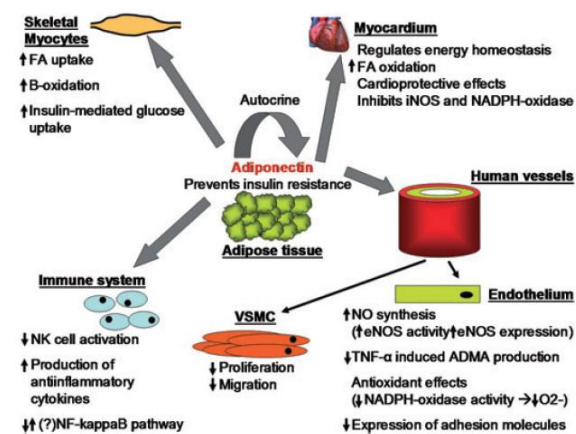
کلیدی: آدیونکتین، کلروز، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های قلبی-عروقی، چربی

مقدمه

آدیونکتین چیست؟ بافت چربی طبیعی بدن که چربی زیر پوستی است و چربی سفید هم نامیده می‌شود، امروزه فقط به عنوان یک منبع ذخیره‌ای و خالص از انرژی (چربی) شناخته نمی‌شود، بلکه یک بافت اندوکرین مرتبط با سایر سیستم‌های بدن شناخته می‌شود. ارتباط بافت چربی با سایر سیستم‌های بدن از طریق سایتوکین‌های بیولوژیک ترشح شده از بافت چربی است که آدیونکتین نامیده می‌شود [۱-۵]. که بافت عصبی نیز از طریق پیام‌های اعصاب سمپاتیک باعث تنظیم و کنترل تغذیه و تجمع چربی در بافت چربی می‌شود [۶، ۷]. آدیونکتین سایتوکینی است که در سال ۱۹۹۶ شناخته شد. تولید آدیونکتین منحصراً از بافت چربی و تحت تأثیر

پلی مورفیسم ژن است که هنوز ژن آن شناخته نشده است [۹، ۸]. این سایتوکین از جنس پروتئین شبه کلاژنی با ۲۴۴ اسید آمینه است که غلظت آن در پلاسما افراد سالم ۴-۵ $\mu\text{g/mL}$ اندازه‌گیری شده و در حقیقت ۱٪ از کل پروتئین‌های سرم را تشکیل می‌دهد [۱۰]. اثر آن بر سیستم‌های دیگر از طریق رسپتور آدیپونین یک و دو است که محل متابولیسم و دفع آن از طریق فیلتراسیون به گلوبولین کلیه می‌باشد [۹، ۸]. آدیونکتین در پلاسما به سه شکل منومریک، الیگومریک و پلی‌مریک و از نظر وزن مولکولی به صورت وزن کم، متوسط و بالا است [۱۱]. نوعی که دارای فعالیت بیولوژیک مؤثر در بدن با شرایط پایه نرمال، با اثر بر روی رسپتور آدیپونین یک و دو است، آدیونکتین با وزن مولکولی

اکسیداسیون و احیا در آندوتلیال عروق از طریق مهار اکسیداسیون NADPH می‌گردد [۱۴] که این عمل‌کرد را روی سلول‌های عضله قلبی هم اعمال می‌کند. در راستای اهداف متابولیک و تعادل انرژی، آدیپونکتین در سلول‌های قلبی باعث افزایش اکسیداسیون اسید چرب به عنوان منبع انرژی، مانع افزایش تری‌گلسرید پلاسما و تجمع متابولیت‌های اسید چرب داخل سلول می‌شود [۱۷-۱۵]. این ماده باعث بهبود و حساسیت گیرنده انسولین به انسولین به صورت اثر بر فعالیت تیروزین کینازی گیرنده انسولین و یا اثر روی فسفریلاسیون تیروزین سوسترای اولیه گیرنده انسولین می‌شود و هم‌چنین باعث کاهش تولید گلوکز کبدی می‌گردد [۲۱-۱۸].



شکل ۲. اثرات آدیپونکتین ترشح شده از بافت چربی روی سیستم‌های عضله قلبی، جدار عروق، ایمنی، عضله اسکلتی و دیگر بافت‌ها

مواد و روش‌ها

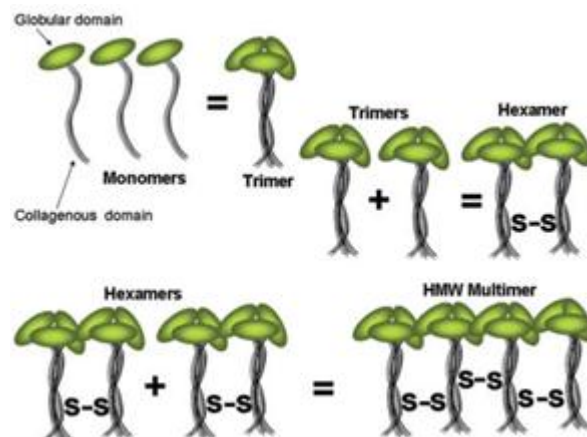
با جستجو در پایگاه‌های اینترنتی Google, PubMed, Sciences Direct, scholar و با استفاده از کلیدواژه‌های آدیپونکتین، بافت چربی، چاقی، بیماری‌های کلیوی مرحله انتهایی، بیماری‌های قلبی عروقی، آترواسکلروز و دیابت، مقالاتی به دست آمد که مواردی که با موضوع مورد مطالعه ما مرتبط بود، انتخاب شدند و مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

نتیجه آدیپونکتین در جلوگیری از اسکالریک آترواسکلروز

بالا می‌باشد [۹،۸].

در شرایط فیزیولوژیک طبیعی بدن عمل‌کرد آدیپونکتین



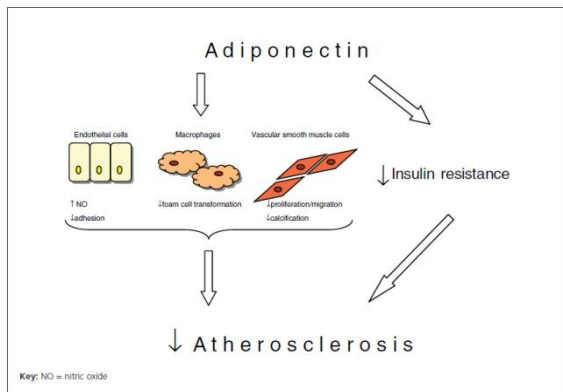
چيست؟

شکل ۱. نحوه تشکیل و شکل آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا

در شرایط فیزیولوژیک آدیپونکتین (با وزن مولکولی بالا) نقش ضد التهابی و ضد آتروژنیک داشته و هم‌چنین در متابولیسم چربی و قند و در تعادل انرژی نقش ایفا می‌کند. در راستای اهداف ضد التهابی، آدیپونکتین باعث کاهش تولید اینترلوکین دو (IL2) گردیده و به این ترتیب مرگ طبیعی سلول‌ها مثل اندوتلیوم را کاهش می‌دهد [۱۲]. هم‌چنین آدیپونکتین باعث کاهش تولید TNF α می‌شود. TNF α یک ماده التهابی است که باعث دمتیله شدن غیر قرینه آنالوگ L-arginin می‌گردد و به این صورت باعث مهار تولید اکسیدنیتریک عروق و در نتیجه انقباض عروق و کاهش خون‌رسانی می‌گردد که به این صورت منجر به آسیب بافت و جدار عروق می‌شود. آدیپونکتین تولید مواد ضد التهابی مثل اینترلوکین ده و یک (IL1, IL10) را افزایش [۱۳] و فعالیت سلول NK را کاهش می‌دهد. هم‌چنین با تغییر مسیر فعالیت NF-KappaB مانع افزایش چسبندگی مواد التهابی مثل TNF α روی آندوتلیال می‌گردد. آدیپونکتین در جدار عروق آسیب دیده با القای تکثیر اینتیمیا، منجر به رگ‌سازی می‌شود [۹،۸]. این سایتوکین باعث افزایش تولید اکسیدنیتریک می‌گردد که خواص اتساع‌پذیری عروقی دارد، هم‌چنین باعث بهبود فعالیت

و باعث بزرگ‌تر شدن پلاک و سفت شدن پلاک می‌شوند. شکاف‌های میکروسکوپی در سطح آندوتلیال باعث اتصال پلاکت‌ها به پلاک آترومی شده و این پلاکت‌ها تولید PDGF و TaF - می‌کنند که به شدت باعث تحریک حرکت سلول‌های عضله صاف جدار عروق به اینتیمای و تولید کلاژن و ماتریکس بینابینی آن‌ها می‌شود [۲۲].

همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود آدیپونکتین باعث جلوگیری از پلاک آترواسکلروز می‌شود. به طوری که این سایتوکین بر روی سلول‌های آندوتلیال اثر کرده و باعث افزایش تولید اکسید نیتریک و کاهش مولکول‌ها با خصلت چسبندگی به مواد و سلول‌های التهابی سطح سلول می‌شود. این سایتوکین مانع ورود ماکروفاژ به اینتیمای و تبدیل آن‌ها به سلول چربی می‌شود. هم‌چنین مانع مهاجرت عضلات صاف عروق، تکثیر و کلسیفیکیشن آن‌ها می‌گردد. علاوه بر این، آدیپونکتین باعث افزایش حساسیت به انسولین و کاهش ایجاد تغییر شرایط اکسیداتیو لیپوپروتئین‌ها می‌شود. بنابراین آدیپونکتین در شرایط پایدار بدن نقش مهمی در جلوگیری از ایجاد و پیشرفت پلاک آترواسکلروز دارد [۲۲].



شکل ۳. اثرات ضد آترواسکلروتیک آدیپونکتین

بیماری‌های ... درگیری کلیه در مطالعه‌ای نشان داده شد که آدیپونکتین در بافت‌های میوکاردی آسیب‌دیده در بیماری بدون درگیری کلیوی به علت تغییرات گردش خون و ایسکمی تجمع می‌یابد و قلب را از آسیب مهار تولید اکسیدنیتریک و افزایش بیان اکسید شدن

شایع‌ترین بیماری قلبی عروقی آترواسکلروز است و پیش‌بینی شده است که تا سال ۲۰۲۰ آترواسکلروز در صدر تمام بیماری‌های سراسر جهان قرار خواهد گرفت. آترواسکلروز در شرایط کرونری معمولاً باعث بروز آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد و حتی مرگ ناگهانی و در شرایط دستگاه عصبی مرکزی باعث ایجاد ایسکمی‌گذاری مغز و سکته می‌شود. در گردش خون محیطی آترواسکلروز می‌تواند باعث لنگش متناوب و گانگرن شود و حیات عضو را به خطر اندازد. هم‌چنین در عروق احشایی منجر به ایسکمی مزاتر می‌شود [۲۲، ۲۳].

تک لایه آندوتلیال روی اینتیمای با خون در تماس است. تغییر شرایط اکسیداتیو و ایجاد استرس اکسیداتیو [۲۱-۱۹] همچون شرایط التهابی پایدار مزمن باعث تغییرات شیمیایی لیپوپروتئین‌های در گردش خون می‌شود که این تغییر باعث تمایل و چسبیدن این لیپوپروتئین‌ها به محتویات خارج سلولی ماتریکس و به خصوص پروتئوگلیکان‌های اینتیمای می‌شود. این اتصال باعث حضور بیش‌تری در طول زمان از لیپوپروتئین‌ها درون اینتیمای شده و موجب آغاز یک پاسخ التهابی موضعی شده که تولید IL1 و TNFα است و در سطح آندوتلیال باعث بروز بیش‌تر مولکول‌های با خاصیت چسبندگی به سلول‌های دیگر می‌شود که سلول‌های التهابی از جمله منوسیت‌ها و ماکروفاژ به این مولکول‌های موضعی متصل می‌شوند. اتصال سلول‌های التهابی به سطح آندوتلیال باعث نفوذ آن‌ها به آندوتلیال و استقرار آن‌ها در اینتیمای می‌شود. سلول‌های لکوسیت استقرار یافته در اینتیمای شروع به بلعیدن لیپوپروتئین‌ها و LDL وارده شده به اینتیمای می‌کنند و به شکل سلول‌های چربی در می‌آیند، قدرت تکثیر پیدا نموده و تولید سایتوکین می‌کنند. سایتوکین تولید شده مانند IL1 و TNFα، باعث بروز بیش‌تر مولکول‌های با خصلت چسبندگی لکوسیت‌ها در سطح آندوتلیال می‌شوند و باعث تشدید پیشروی آترواسکلروز می‌شوند. انواعی از سایتوکین‌ها باعث حرکت سلول عضله صاف جدار عروق به اینتیمای شده که این سلول‌ها شروع به تقسیم کرده و تولید ماتریکس و کلاژن خارج سلولی می‌کنند

نرمال به نظر می‌رسد سطوح آدیونکتین بتوانند نقش محافظتی در برابر عوامل التهابی و اختلال عروق کرونری داشته باشند.

تغییرات آدیونکتین در بیماران مرحله پایانی کار کلیه در شرایط چاقی و یا شرایط التهابی مثل بیماری مزمن کلیه، مرحله نارسایی پایانی کار کلیه و نارسایی قلب، رسوب بافت چربی از زیر پوست به سمت رسوب در اطراف احشا منحرف می‌شود (چربی زرد) که علاوه بر ایجاد مقاومت احشا به انسولین، به‌طور اختصاصی و معنی‌دار CD68 را بروز می‌دهند که باعث رسوب سلول‌های ایمنی در بافت چربی شده، و این سلول‌های ایمنی شروع به تولید فاکتورهای پیش‌التهابی بیشتر از بافت چربی می‌کنند [۳۶-۳۲]. از جمله مواد التهابی و پیش‌التهابی تولید شده، لپتین، آدیونکتین، رسیستین و واسفاتین می‌باشند که همگی به عنوان عوامل خطر جدید برای آترواسکلروز و در نتیجه بیماری ایسکمیک قلبی معرفی شده‌اند [۳۸،۳۷]. آدیونکتین در دم کلاژنی خود چهار لیزین دارد که می‌توانند هیدروکسید و گلیکوزیله شوند ولی در شرایط التهاب مزمن مثل نارسایی قلب در نارسایی کلیه، نوع و میزان هیدروکسیله و گلیکوزیله تغییر می‌کند و باعث تغییر در اندازه ساختمانی آدیونکتین می‌شود. تمایل این نوع آدیونکتین‌ها به گیرنده متفاوت است، هم‌چنین تغییرات به‌وجود آمده باعث مقاومت گیرنده به آدیونکتین می‌شوند. در این شرایط نیز سطوح آدیونکتین تغییر می‌کند که این تغییر بیش‌تر به صورت تغییر نسبت آدیونکتین با وزن مولکولی بالا، نوعی که دارای خواص فیزیولوژیک سودمند است، به آدیونکتین کل می‌شود [۴۰،۳۹]. در چنین شرایطی سنتز آدیونکتین با وزن مولکولی کم و متوسط زیاد می‌شود و میزان آدیونکتین با وزن مولکولی بالا کم‌تر می‌گردد که این نوع از آدیونکتین‌های ریز می‌توانند بیان سایتوکین‌های التهابی را بیش‌تر کرده و باعث می‌شوند که در سطح سلول‌های آندوتلیال سایتوکین‌های التهابی شکل‌دهنده و پیش‌برنده پلاک آترواسکلروتیک فعال شوند [۴۱]. در بیماران با مرحله پایانی نارسایی کلیه نیز آدیونکتین در گردش خون زیاد می‌شود که دلایلی برای افزایش سطوح آن بیان شده است [۴۲]: کاهش

NADPH که نتیجه‌ای از استرس اکسیداتیوها هستند محافظت می‌کند [۸]. در مطالعه‌ای دیگر نیز گزارش شده است که در افراد با عمل‌کرد نرمال کلیه که دارای گرفتگی عروق کرونری هستند سطوح آدیونکتین سرم از گروه بدون گرفتگی عروق کرونری کم‌تر بود [۲۴]. در مطالعه مقطعی که روی ۱۵۱۵ فرد سالم سفیدپوست انجام شد، مشخص گردید که سطوح آدیونکتین با ضخامت اینتیمای کاروتید ارتباط معکوس دارد [۲۶]. طی یک پیگیری ۲۰ ساله برای مرگ و میر به علل قلبی-عروقی تعداد ۲۱۱۸ فرد با یک سری از معیارهای سندروم متابولیک بدون بیماری کلیوی مورد مطالعه قرار گرفت و نتیجه این مطالعه نشان داد که سطوح آدیونکتین پایین با سندرم متابولیک و مرگ و میر به علل قلبی-عروقی ارتباط دارد [۲۷]. در یک مطالعه کوهورت ۶ ساله تعداد ۳۰۴۵ فرد میان‌سال و مسن سفید و سیاه پوست نشان داده شده است که در افراد سیاه پوست مسن سطوح آدیونکتین بالاتر با بیماری مزمن قلبی-عروقی ارتباط دارد [۲۸].

در مطالعه‌ای مقطعی با انتخاب ۴۳۳ بیمار با درگیری عروق محیطی و ۴۳۲ نفر به عنوان گروه کنترل، گزارش گردید که کمبود آدیونکتین با درگیری عروق محیطی به صورت آترواسکلروز ارتباط داشته است [۲۹].

مطالعه دیگری که ۱۵۶ بیمار با آنفارکتوس قلبی حاد برای وقایع قلبی عروقی حاد مجدد را مورد پیگیری قرار داده بود، حاکی از آن است که آدیونکتین پلاسما یک پیش‌بینی‌کننده معکوس از وقایع قلبی-عروقی است [۳۰]. هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر که روی ۳۲۵ مرد با درد قفسه سینه که تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند، انجام شده بود، آدیونکتین بالای پلاسما به عنوان پیش‌بینی‌کننده خطر غیر وابسته به سمت مرگ و سکنه قلبی مجدد شناخته شد [۳۱]. مطالعه‌ای بر روی ارتباط ضخامت اینتیمای کاروتید مشترک و سطح آدیونکتین در افراد بدون بیماری التهابی زمینه‌ای انجام گردید و نتایج آن بیان داشت که هر چه ضخامت اینتیمای کاروتید مشترک بیش‌تر باشد سطوح در گردش آدیونکتین کم‌تر است. در نتیجه طبق مطالعات انجام شده در افراد با عمل‌کرد کلیوی

[۴۹،۴۸] و شرایط التهابی باعث می‌شود که پروتئین α عضله صاف جدار عروق کاهش یافته و به فیبروبلاست و یا سلول‌های استئوژنیک تبدیل شود که مهم‌ترین سلول درگیر در کلسیفیه شدن جدار عروق هستند که باعث ایجاد و پیشرفت پلاک آترواسکلروتیک می‌شود. در افراد با اختلال عمل‌کرد کلیه، به علت التهاب و سوء تغذیه، میزان VCAM-1 و ICAM-1 سرمی، که مولکول‌های سطحی اندوتلیال با خاصیت افزایش چسبندگی به سایتوکین‌های التهابی و سلول‌های ایمنی است، افزایش داشته است که با میزان مرگ و میر این افراد مرتبط است. در افراد مبتلا به دیابت نوع یک و دو با نفروپاتی دیابتی میزان آدیپونکتین سرم به طور معکوس با میزان عمل‌کرد کلیه ارتباط دارد و پیش‌بینی‌کننده حرکت به سمت نارسای پایانی کار کلیه است [۵۲-۵۰]. در چندین مطالعه روی بیماران نارسای مزمن کلیه در بیماران با دیابت نوع دو، ارتباط مثبت میان اختلال عمل‌کرد آندوتلیال، سطوح آدیپونکتین افزایش یافته و حساسیت به انسولین وجود داشت [۵۳-۵۵]. مطالعاتی مقطعی نیز نشان می‌دهند که در افراد اورمی میان موارد التهابی و سطوح افزایش یافته آدیپونکتین ارتباط وجود دارد که شاید علت آن افزایش اختلال عمل‌کرد کلیه و اختلال در تنظیم این مواد باشد. این موضوع حاکی از این مسئله است که اثرات بیولوژیکی حفاظت‌کننده قلبی عروقی آدیپونکتین در افراد اورمیک کاهش یافته است [۷۰-۵۶]. آدیپونکتین از بافت چربی ترشح می‌شود و اثرات ضد التهابی و ضد آتروژنیک دارد و باعث افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. آدیپونکتین در افراد اورمیک سه برابر افراد سالم است و این افزایش با از دست دادن پروتئین انرژی، افزایش حجم مایع در این گروه از بیماران ارتباط دارد. در افراد نارسای مزمن کلیه آدیپونکتین پیش‌بینی‌کننده مرگ و میر و پیشرفت درجات نارسای مزمن کلیه است [۴-۱]. مطالعه‌ای روی ۱۲۵ بیمار همودیالیزی و مبتلا به دیابت نوع دو برای یک دوره ۶ ماهه انجام شد. اطلاعات حاصل از این مطالعه نشان دادند که سطوح بالای آدیپونکتین پلاسما با سطوح CRP، IL6 و TNF α به طور معنی‌داری ارتباط داشت

فیلتراسیون گلومرولی و دفع کلیوی آدیپونکتین؛ مقاومت رسپتورها به آدیپونکتین در شرایط التهاب اورمیک و کاهش آن‌ها؛ آشفته‌گی متابولیسم؛ در شرایط نارسای پایانی کار کلیه میزان احتباس آب و نمک، فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، افزایش حجم و افزایش Brain Natriuretic Peptide (BNP) وجود دارد که خود علت‌هایی برای افزایش آدیپونکتین در گردش هستند؛ افزایش مقاومت به انسولین باعث افزایش آدیپونکتین در این گروه می‌گردد؛ در شرایط التهابی کاهش وزن سریع و شدید باعث تغییر در تنظیم فاکتورهای التهابی و آدیپونکتین می‌شود [۴۳-۴۶].

نقش آدیپونکتین در مرحله نارسای پایانی کار کلیه

در حقیقت آدیپونکتین با وزن مولکولی متفاوت راه‌های متفاوت را تحریک می‌کنند. آدیپونکتین با وزن مولکولی متفاوت به طور هم‌زمان دو گیرنده را تحریک می‌کنند که باعث اختلال در تمام مکانیسم‌های فیزیولوژیک طبیعی می‌شود، به طوری که اختلال در محتوی بافتی تری‌گلیسرید استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین می‌شود [۹،۸]. هم‌چنین در شرایط التهابی مزمن آسیب سلول‌های آندوتلیال به علت تغییراتی که در گردش خون و ایسکمی رخ می‌دهد، آدیپونکتین در محل آسیب‌دیده تجمع می‌یابد و باعث تکثیر اینتیما و رگ‌سازی می‌گردد ولی این عروق ظریف و شکننده هستند و اگر در پلاک آترواسکلروتیک باشند پاره‌شدنشان یک پروسه‌ای جهت پیشرفت و ناپایداری پلاک آترواسکلروتیک می‌باشد [۸]. آدیپونکتین تجمع یافته در محل آسیب عروق به علت عدم ساختار فیزیولوژیک طبیعی و در نتیجه نداشتن کارکرد نرمال باعث تکثیر بیش از اندازه عضله صاف و ساختار ماتریکس بین سلولی و هایپریلازی انتیما می‌شوند. هم‌چنین تمام فعالیت‌های ضد آترواسکلروتیک را نداشته و حتی منجر به معکوس شدن روند حفاظتی نیز خواهد شد [۴۷،۴۶].

در افراد با اختلال عمل‌کرد کلیه سیستم انعقادی هم به علت اختلال عمل‌کرد آندوتلیال دچار اختلال می‌گردد که باعث بیش‌تر شدن خطرات قلبی، عروقی این بیماران می‌شود

بیماری ایسکمیک قلبی در حال حاضر و با چشم‌انداز آینده آترواسکلروز عروق است و ده برابر نسبت به افراد سالم بیش‌تر است. بهترین درمان و هدف برای آترواسکلروز شناسایی عوامل خطر (سنتی و جدید) و پیشگیری و یا درمان این عوامل است و در میان عوامل التهابی شناسایی شده، آدیپونکتین یکی از این عوامل خطر است. زیرا آدیپونکتین سرم در بیماران مرحله پایانی کار کلیه نسبت به شرایط نرمال و فیزیولوژیک دچار تغییر در ساختار، نسبت و عمل‌کرد آن می‌شود و نه تنها حفاظت‌کننده نیست بلکه خود یک عامل خطر است. در افراد نرمال سطوح بالای آدیپونکتین می‌تواند به‌عنوان یک عامل محافظت‌کننده از شرایط التهابی عمل کند، به این دلیل که این نوع از این سایتوکین در شرایط نرمال دارای وزن مولکولی بالا می‌باشد اما در بیماران ESRD و چاق نوع آدیپونکتین تولیدی تغییر خواهد کرد. بنابراین شاید بتوان از سطوح آدیپونکتین سرم به عنوان یک مارکر شناسایی میزان درگیری قلبی - عروقی این گروه بیماران استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از آقای مهرداد زحمتکش به جهت همکاری ایشان در آماده نمودن مقاله، نهایت سپاس‌گزاری و قدردانی را دارند.

منابع

- [1] Heidari M, Nasri P, Nasri H. Adiponectin and chronic kidney disease; a review on recent findings. *J Nephropharmacol* 2015; 4: 63-68.
- [2] Junaid Nazar CM, Kindratt TB, Ahmad SM, Ahmed M, Anderson J. Barriers to the successful practice of chronic kidney diseases at the primary health care level; a systematic review. *J Renal Inj Prev* 2014; 3: 61-67.
- [3] Ardalan MR, Sanadgol H, Nasri H, Baradaran A, Tamadon MR, Rafieian-Kopaei R. Impact of vitamin D on the immune system in kidney disease. *J Parathy Dis* 2013; 1: 17-20.
- [4] Nasri H. Aggravating role of inflammation in diabetic kidney disease. *J Inj Inflamm* 2016; 1: e03.
- [5] Montazeri Taleghani H, Soori R, Rezaeian N, Khosravi N. Changes of plasma leptin and adiponectin levels in response to combined endurance and resistance training in sedentary postmenopausal women. *Koomesh* 2012; 13: 269-277. (Persian).
- [6] Nogueiras R, Wiedmer P, Perez-Tilve D et al. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J Clin Invest* 2007; 117: 3475-3488.

و به‌طور معکوس پیش‌بینی‌کننده وضعیت کلینیکی و سلامتی این بیماران است هم‌چنین نتایج نشان‌دهنده این بودند [۶۲] که آدیپونکتین قدرت بیولوژیک و فیزیولوژیک مقابله با شرایط التهابی در این گروه بیماران در مقایسه افراد سالم را ندارد [۷۰].

این نتایج ضدونقیض ممکن است به خاطر این واقعیت باشد که بیماران با ESRD احتمالاً بیش‌تر تحت تاثیر عوامل مداخله‌گر مانند مصرف داروهای مختلف و سموم اورمی، که می‌تواند بر سطوح آدیپونکتین و عوامل التهابی نسبت به بیماران با عمل‌کرد کلیه خفیف یا بدون اختلال عمل‌کرد کلیه قرار گیرند.

در مطالعاتی که روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با نفروپاتی انجام شد نشان داده شد که سطوح پایین آدیپونکتین سرم با افزایش دفع ادراری آلبومین و کراتینین همراه بوده است و منجر به پیشرفت بیماری‌های کلیوی خواهد شد [۷۲، ۷۱]. این در حالی است که در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ با نفروپاتی انجام شد، طبق نتایج به دست آمده از مطالعه، غلظت آدیپونکتین سرم در این بیماران افزایش یافته و سطح بیش‌تر آدیپونکتین با نارسایی کلیه همراه است [۷۳]. هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر بر روی همین بیماران، نشان داده شد که افزایش غلظت سرمی آدیپونکتین یک پیش‌آگهی از پیشرفت از نفروپاتی دیابتی به ESRD در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ است [۷۴]. انتظار می‌رود که از دلایل این نتایج ضدونقیض بین سطوح آدیپونکتین بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲، مصرف داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ توسط بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ باشد که باعث افزایش سطوح سرمی آدیپونکتین می‌گردد [۷۴].

نتیجه‌گیری

بیماری مرحله پایانی کار کلیه در جهان رو به افزایش است و شایع‌ترین علت شکایات حین درمان و مرگ این گروه از بیماران ایسکمیک قلبی است. از طرفی، شایع‌ترین علت

- [27] Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, Havel PJ, Cesari M, Nicklas B, et al. Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5044-5050.
- [28] Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Hypoadiponectinemia is associated with symptomatic atherosclerotic peripheral arterial disease. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 830-833.
- [29] Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, Maruyoshi H, Yamashita T, Kajiwara I, et al. Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2007; 194: 204-213.
- [30] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27: 2300-2309.
- [31] Roubicek T, Bartlova M, Krajickova J, Haluzikova D, Mraz M, Lacinova Z, et al. Increased production of proinflammatory cytokines in adipose tissue of patients with end-stage renal disease. *Nutrition* 2009; 25: 762-768.
- [32] Tamadon MR, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant and kidney protection; differential impacts of single and whole natural antioxidants. *J Renal Inj Prev* 2013; 3: 41-42.
- [33] Badwal S, Kumar A, Singh S, Dutta V. Immunostaining of podocyte associate markers in renal biopsies; a valuable adjunct in characterisation of podocytopathies. *Immunopathol Persa* 2016; 2: e19.
- [34] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
- [35] Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Correlation of serum leptin with levels of hemoglobin in hemodialysis. *J Nephropharmacol* 2012; 1: 23-26.
- [36] Nasri H. World lupus day 2016. *Immunopathol Persa* 2015; 1: e06.
- [37] Kato A, Odamaki M, Ishida J, Hishida A. Association of high-molecular-weight to total adiponectin ratio with pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract* 2008; 109: 18-24.
- [38] Asadi-Samani M, Bahmani M. Trends on the treatment of atherosclerosis; new improvements. *Angiol Persica Acta* 2016; 1: e01.
- [39] Nasri H. Impact of diabetes mellitus on parathyroid hormone in hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2013; 1: 9-11.
- [40] Amiri M, Hosseini SM. Diabetes mellitus type 1; is it a global challenge? *Acta Epidem* 2016; 1: e02.
- [41] Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3236-3240.
- [42] Liu JJ, Tavintharan S, Lim SC. Comment on: Singer et al. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1858-1863.
- [43] Mirhoseini M, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants, diabetes mellitus and urgent needs. *J Herb Med Pharmacol* 2013; 2: 53-54.
- [44] Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. On the occasion of world diabetes day 2105; act today to change tomorrow. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e02.
- [45] Martinez Cantarin MP, Waldman SA, Doria C, Frank AM, Maley WR, Ramirez CB, et al. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2013; 83: 487-494.
- [7] Kafeshani M. Diet and immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1: e04.
- [8] Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009; 10: 269-279.
- [9] Chandra A, Biersmith M, Tolouian R. Obesity and kidney protection. *J Nephropathol* 2014; 3: 91-97.
- [10] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endoc Rev* 2005; 26: 439-451.
- [11] Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363.
- [12] Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 2005; 26: 1640-1646.
- [13] Tripepi G, Mattace Raso F, Sijbrands E, Seck MS, Maas R, Boger R, et al. Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1714-1721.
- [14] Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Wolczynski S, Mysliwiec M. Adiponectin is related to CD146, a novel marker of endothelial cell activation/injury in chronic renal failure and peritoneally dialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4620-4627.
- [15] Bajaj M, Suraamornkul S, Romanelli A, Cline GW, Mandarino LJ, Shulman GI, DeFronzo RA. Effect of a sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty Acyl-CoAs and insulin action in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 3148-3153.
- [16] Momeni A. Cardiovascular complications of renal failure in hemodialysis patients. *Ann Res Dial* 2016; 1: e05.
- [17] Ezeonwu BU, Nwafor I, Nnodim I, Ayodeji A, Ajaegbu O, Maduemem E, Okolo AA. Risk factors for chronic kidney disease in children attending pediatric outpatient clinic in federal medical center Asaba. *J Prev Epidemiol* 2016; 1: e10.
- [18] Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-289.
- [19] Hajian S. Positive effect of antioxidants on immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1: e02.
- [20] Tavafi M. Antioxidants against contrast media induced nephrotoxicity. *J Renal Inj Prev* 2014; 3: 55-56.
- [21] Baradaran A. Concepts towards endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Angiol Persica Acta* 2016; 1: e02.
- [22] Rasregari F. The healthy diet for cardiovascular disease. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1: e02.
- [23] Hosseini SA, Abdollahi AA, Behnampour N, Salehi A. The relationship between coronary risk factors and coronary artery involvement based on angiography findings. *Koomesh* 2012; 14: 7-12. (Persian).
- [24] Awano T, Saito T, Yasu T, Saito T, Nakamura T, Namai K, et al. Close association of hypoadiponectinemia with arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease. *Metabolism* 2005; 54: 653-656.
- [25] Iglseider B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, Ladurner G, Paulweber B. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 2005; 36: 2577-2582.
- [26] Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2006; 29: 1363-1369.

- [61] Nasri H. Ischemic nephropathy; new concepts on its pathophysiology. *Angiol Persica Acta* 2016; 1: e03.
- [62] Drechsler C, Krane V, Winkler K, Dekker FW, Wanner C. Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76: 567-575.
- [63] Shahnazari B, Forootan M, Tamadon MR, Doustmohamadian S. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney failure. *Front Biomed* 2016; 1: e01.
- [64] Nasri H. Elevated serum parathyroid hormone is a heart risk factor in hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2013; 1: 13-14.
- [65] Nasri H. Trends toward amelioration of renal inflammation and fibrosis in various kidney diseases. *J Inj Inflamm* 2016; 1: e02.
- [66] Heidari M, Nasri P, Nasri H. Adiponectin and chronic kidney disease; a review on recent findings. *J Nephropharmacol* 2015; 4: 57-62.
- [67] Ghaderian SB, Beladi-Mousavi SS. The role of diabetes mellitus and hypertension in chronic kidney disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3: 109-110.
- [68] Nouri P, Nasri H. Irisin and kidney disease; new concepts. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e03.
- [69] Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephropathol* 2014; 3: 41-43.
- [70] Nobahar M, Tamadon MR. Barriers to and facilitators of care for hemodialysis patients; a qualitative study. *J Renal Inj Prev* 2016; 5: 39-44.
- [71] Kacso I, Lenghel A, Bondor CI, Moldovan D, Rusu C, Nita C, et al. Low plasma adiponectin levels predict increased urinary albumin/creatinine ratio in type 2 diabetes patients. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 1151-1157.
- [72] Kacso IM, Bondor CI, Kacso G. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 333-339.
- [73] Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, Teppo AM, Pettersson-Fernholm K, Frystyk J, et al. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1410-1414.
- [74] Saraheimo M, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1165-1169.
- [46] Tavafi M, Hasanvand A, Ashoory H. Proximal convoluted tubule cells in ischemia and post-injury regeneration. *Acta Pers Pathophys* 2016; 1: e05.
- [47] Amiri M, Hosseini SM. Diabetes mellitus type 1; is it a global challenge? *Acta Epidem* 2016; 1: e02.
- [48] Nasri H. The role of biomarkers in diagnosis of acute kidney injury. *Toxicol Persa* 2016; 1: e03.
- [49] Ruth Dubin, Mary Cushman, Aaron R Folsom, Linda F Fried, Walter Palmas, Carmen A Peralta, et al. Kidney function and multiple hemostatic markers: cross sectional associations in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Nephrol* 2013; 12: 3-8.
- [50] Nasri H. Antioxidant therapy for hemodialysis patients. *Ann Res Antioxid* 2016; 1: e01.
- [51] Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, Lajer M, Flyvbjerg A, Parving HH, et al. Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 74: 649-654.
- [52] Aghadavod E, Nasri H. What are the molecular mechanisms of oxidant and antioxidant compounds? *Ann Res Antioxid* 2016; 1: e10.
- [53] Heydari M, Mardani S, Nasri H. The Association of Serum Adiponectin Level and Various Biochemical and Metabolic Factors in Patients under Hemodialysis. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32: 559-609.
- [54] Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, Eyileten T, et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 959-965.
- [55] Nasri P. Mitochondria as a biomarker for cancer therapy. *Front Biomark* 2016; 1: e01.
- [56] Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol* 2014; 3: 99-104.
- [57] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-141.
- [58] Nasri P. Predisposing factors of kidney cancers. *Front Cancers* 2016; 1: e01.
- [59] Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Association of serum vitamin D level with age in individuals with normal renal function. *J Nephropharmacol* 2012; 1: 7-9.
- [60] Lala MA, Nazar CMJ, Lala HA, Singh JK. Interrelation between blood pressure and diabetes. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e05.

Review article

Role of adiponectin in patients with end-stage renal failure

Sara Beigrezaei (M.D)¹, Maryam Heidari (M.D)², Mohammad Reza Tamadon (M.D)^{3*}

1 - School of Nutrition & Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3 – Dept. of Internal Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3 – Dept. of Internal Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 14 Sep 2016; Accepted: 27 Mar 2017)

Adiponectin is a cytokine produced by the adipose tissue. This collagen-like protein has 244-amino acid and its concentration in plasma of healthy individuals is 5-40 µg / mL. In fact, adiponectin comprises 1% of the total serum protein. Although, adiponectin has anti-inflammatory and anti-atherogenic effects in physiological conditions and plays a key role in lipid and glucose metabolism and energy balance as well. However, in patients with end-stage renal disease, it is not a protector due to the changes in the structure and function, and also is considered as a risk factor. So with regard to the prevalence of atherosclerosis in patients with end stage renal disease, adiponectin may be a marker for indentifying the cardiovascular involvement of these patients.

Keywords: Adiponectin, Atherosclerosis, Kidney Diseases, Cardiovascular Diseases, Adipose Tissue

* Corresponding author. Tel: +98 9143147363

mrt_tamadon@yahoo.com