مجله دانشکده پزشکی اصفهان **مقاله مروری**
سال بیست و نهم/شماره ۱۷۳/هفته چهارم اسفند ماه ۱۳۹۰
تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۲۴ **تاریخ پذیرش:** ۹۰/۱۲/۴

چاقی و آنژیوژنز

زویا طاهر گورابی[۱]، **دکتر مجید خزاعی**[۲]

چکیده

امروزه شیوع بالای چاقی و عوارض آن در سراسر دنیا به یک معضل بهداشتی عمده تبدیل شده است. اضافه وزن خطر بیماری‌هایی مانند پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی- عروقی، دیابت نوع ۲، انواع مشخص سرطان، سنگ‌های صفراوی و استئوآرتریت را افزایش می‌دهد. چاقی به صورت رشد بافت چربی سفید احشایی تعریف می‌شود و بافت چربی برای تأمین نیازهای متابولیک خود به طور متناسب نیاز به رشد رگ‌های خونی دارد که به صورت افزایش تعداد و یا اندازه‌ی رگ‌های خونی (آنژیوژنز/آرتریوزنز) صورت می‌گیرد. با توجه به ارتباط بسیار نزدیک آدیپوژنز و آنژیوژنز که در سالیان اخیر مورد توجه قرار گرفته است، مداخلات درمانی برای درمان چاقی با هدف قرار دادن عروق بافت چربی آینده‌ی نوید بخشی را ترسیم می‌کند. در این مقاله‌ی مروری، به بافت چربی، نقش و عملکرد مهم عروق در بافت چربی و ارتباط چاقی و آنژیوژنز پرداخته شده است و در انتها در مورد استفاده از مواد آنتی‌آنژیوژنز برای درمان چاقی به عنوان یک رویکرد جدید مطالبی ارائه شده است.

واژگان کلیدی: چاقی، آنژیوژنز، آدیپوژنز

مقدمه

چاقی یک بیماری اپیدمیک است که به صورت مازاد چربی بدن تعریف می‌شود (۱). برای مقایسه‌ی صحیح چاقی در بین جمعیت‌های مختلف، داده‌های مبتنی بر اندازه‌گیری قد و وزن را می‌توان به صورت شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) با هم مقایسه نمود. بر اساس تعریف WHO، اگر شخصی BMI بیشتر یا مساوی ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع داشته باشد، دارای اضافه وزن است و اگر BMI بیشتر یا مساوی ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع داشته باشد، چاق در نظر گرفته می‌شود (۳-۲).

بافت چربی یک بافت یکنواخت (Homogene) نیست (۴). به طور اختصاصی رشد بیش از حد بافت چربی سفید داخل شکمی یا چربی احشایی و داخل صفاقی (امنتوم و مزانتر)، رتروپریتونئال و اطراف گونادی با التهاب و سندرم متابولیک همراه است و معتقد هستند که بافت چربی شکمی در پیش‌آگهی بد بیماران با سرطان و بیماری قلبی- عروقی نقش دارد. آدیپوسیت‌ها در بافت چربی سفید می‌توانند از لحاظ اندازه به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر کنند که این مسأله مقدار تری‌گلیسرید ذخیره شده در سلول‌های چربی را نشان می‌دهد. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که افزایش بافت چربی سفید نه فقط از طریق هایپرتروفی آدیپوسیت‌ها بلکه از هایپرپلازی آن‌ها نیز می‌تواند حاصل شود (۵).

چاقی دیگر فقط به کشورهای پیشرفته محدود نمی‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهد شیوع چاقی در کشورهای در حال توسعه اغلب در جنس مؤنث بیشتر از جنس مذکر است (۷-۶). چاقی با خطر بیشتر بیماری‌هایی شامل بیماری‌های قلبی- عروقی، پرفشاری

[۱] دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خزاعی
Email: khazaei@med.mui.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

خون، هیپرلیپیدمی، دیابت ملیتوس و انواع مشخصی از سرطان‌ها در ارتباط است (۸). چاقی همچنین با کاهش امید به زندگی تا ۷ سال در سن ۴۰ سالگی همراه بوده است (۹). در ایران شیوع اضافه وزن در نواحی شهری در افراد ۳۹-۱۵ و ۶۹-۴۰ ساله به ترتیب حدود ۲۲ و ۴۰ درصد تخمین زده می‌شود و در نواحی روستایی به ترتیب ۱۶ و ۲۶ درصد می‌باشد که در بین جمعیت مؤنث در سطح ملی افزایش سریع‌تری دارد (۱۰).

سیستم عروقی در بافت چربی

بافت چربی دارای سیستم عروقی گسترده‌ای است؛ به طوری که هر آدیپوسیت توسط یک یا بیشتر مویرگ احاطه می‌گردد. تکامل سلول‌های چربی با ظهور یک تعداد دسته‌های آدیپوسیت یا اندام‌های ابتدایی مشخص می‌شود که از لحاظ اندازه و تعداد در طول تکامل جنین افزایش می‌یابند. اندام‌های ابتدایی ساختارهای عروقی در بافت چربی اولیه، با هیچ یا تعداد کم سلول چربی هستند. تکامل آدیپوسیت‌های جنین از لحاظ فضایی و زمانی با تکامل مویرگی مرتبط است و تکامل شریانچه‌ای به طور واضح مقدم بر تمایز آدیپوسیت در ذخایر چربی است (۱۱).

بافت چربی سفید از لحاظ سیستم عروقی بسته به نوع بافت تغییر می‌کند. برای مثال، بافت چربی سفید سر اپیدیدیم در حال رشد، دارای یک دانسیته‌ی بالای عروقی در مقایسه با سایر بافت‌های چربی است (۱۲). رشد بافت چربی سفید نیاز به تجدید ساختار (Remodeling) پیوسته‌ی شبکه‌ی عروقی و شبکه‌های مویرگی ابتدایی دارد. افزایش بافت چربی می‌تواند توسط نئوواسکولاریزاسیون (هایپرپلازی آدیپوسیت) و اتساع و تجدید ساختار مویرگ‌های موجود (هایپرتروفی آدیپوسیت) حمایت شود (۱۳).

همچنین شریان‌های بزرگ علاوه بر اندوتلیوم یک لایه‌ی مدیا که به طور عمده عضله‌ی صاف است، دارا می‌باشند. دو نوع تجدید ساختار شریانی شناخته شده است: یوتروفیک (Eutrophic) و هیپرتروفیک (Hypertrophic) (۱۴). در نوع هایپرتروفیک که در چاقی وجود دارد رشد مدیای رگ خونی به سمت لومن رگ ایجاد می‌شود و ممکن است تعداد سلول‌های عضله‌ی صاف عروقی، اندازه‌ی آن‌ها یا هر دو افزایش یابد. میزان پروتئین های خارج سلولی نیز ممکن است افزایش یابد. همچنین رشد سلول‌های عضله‌ی صاف عروقی ممکن است توسط چندین پروتئین ماتریکس خارج سلولی تسهیل شود (۱۵).

مطالعات in vitro نشان داده است که کاشت بافت چربی در ژل کلاژن یا فیبرین تشکیل رگ خونی را تحریک می‌کند و موجب می‌شود سلول‌های اندوتلیال بافت چربی به پری‌آدیپوسیت متمایز شوند (۱۳). آدیپوسیت‌های بالغ در محیط کشت می‌توانند با تمایز یافتن به آدیپوسیت یا سلول اندوتلیال تمایز خود را از دست بدهند. این مطلب پیشنهاد می‌کند که این‌ها از یک دودمان مشترک مشتق می‌گردند (۱۶). تعداد و یا اندازه‌ی آدیپوسیت‌ها در بافت چربی ممکن است بر دانسیته ی رگ خونی تأثیر بگذارد. مطالعه ای که بر روی موش‌های ob/ob ژنتیکی چاق و Wild type انجام شد، نشان داد که دانسیته ی عروق کوچک پایین‌تر بود که ممکن است در نتیجه‌ی افزایش اندازه‌ی آدیپوسیت‌ها در موش‌های ob/ob باشد (۱۷).

شواهد اخیر in vitro و in vivo نشان می‌دهد که بافت چربی به عنوان یک اندام اندوکرین، چندین مولکول سیگنالینگ فعال در گردش خون آزاد می‌کند که شامل VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی)،

www.SID.ir
Archive of SID

TNF-α (فاکتور نکروز تومور)، IL-6 (اینترلوکین ۶)، لپتین، آدیپونکتین، Resistin، Visfatin و مهارگر فعال کننده ی پلاسمینوژن (PAI-1) می‌باشند (۱۹-۱۸). این مواد نقش اتوکرین در تنظیم متابولیسم آدیپوسیت دارند و به دنبال ترشح در گردش خون یک نقش اندوکرین در تنظیم عملکرد عروقی و مقاومت محیطی دارند (۲۰).

عروق بافت چربی برای بقا به سیگنالینگ VEGF وابسته هستند و مویرگ های وابسته به VEGF اندوتلیوم پنجره‌دار (Fenestrated) دارند و سطح به نسبت بالای گیرنده های ۲ و۳ VEGF (VEGFR2 و VEGFR3) را بیان می‌کنند. اگر چه تعدادی از مویرگ‌ها در بافت چربی Fenestrated هستند، اما فنوتیپ غالب نمی‌باشد و تعداد Fenestrationها به نسبت کم است و مویرگ‌های طبیعی وابسته به VEGF که Fenestration اندوتلیال هم ندارند نیز در بافت چربی یافت می‌شوند (۲۱).

چاقی و آدیپوژنز

در دهه‌ی ۱۹۸۰، سلول‌های چربی به عنوان منبع ذخیره‌ی انرژی با آزاد کردن هورمون‌های کنترل کننده‌ی تجمع و آزاد شدن لیپیدها در نظر گرفته می‌شدند. این عقیده که سلول‌های چربی به طور فعال در هوموستاز انرژی بدن انسان نقش دارند، پس از آن مطرح شد (۲۲). پری‌آدیپوسیت‌ها در حضور هورمون‌ها، قادر به تمایز به استئوبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، میوبلاست، کندروسیت و چندین نوع سلول دیگر هستند، اما شایع‌ترین رده‌ی تمایز در پری‌آدیپوسیت‌ها، آدیپوسیت است (۲۳). تمایز پری‌آدیپوسیت‌ها توسط هورمون‌هایی مانند انسولین، گلوکوکورتیکوییدها و مهار کننده‌های فسفودی استراز القا می‌گردد (۲۴).

آدیپوژنز در واقع تمایز رده‌ی مزودرمال سلول‌های بنیادی استرومال چند کاره یا سلول‌های بنیادی مزانشیمال (Mesenchymal stem cell یا MSC) است (۲۵). به خوبی ثابت شده است که آدیپوسیت‌ها از پری‌سیت‌های MSC مشتق می‌شوند و پری‌سیت‌ها، عروق را در سراسر بدن احاطه می‌کنند (۲۶). یک عامل مهم که MSC را به پری‌آدیپوسیت تبدیل می‌کند، سیگنالینگ پروتئین مورفوژنیک استخوان (Bone morphogenetic proteins یا BMP) است. نشان داده شده است که BMP4 رده‌ی سلولی فیبروبلاست را از یک وضعیت شبه MSC به پری‌آدیپوسیت تبدیل می‌کند (۲۷).

گیرنده‌ی فعال کننده‌ی پرولیفراسیون پراکسی‌زوم γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma یا PPARγ)، رونویسی ژن های اختصاصی آدیپوسیت را هماهنگ، پرولیفراسیون سلول را القا، فرایندهای التهابی را تنظیم و حساسیت به انسولین را تعدیل می‌کند (۲۸). تحت شرایط هیپوکسی، تمایز آدیپوسیت از طریق سرکوب میانجی‌گری شده با رسپتور فاکتور القا شده بر اثر هیپوکسی (Hypoxia inducible factor یا HIF)، فعالیت پروموتور PPARγ مهار می‌شود (۲۹) و در شرایط نورموکسی ممکن است HIF-2α به عنوان پروموتور آدیپوژنزیس از طریق القا مستقیم رونویسی ترانسپورتر گلوکز GLUT-1 و GLUT-4 عمل کند (۳۱-۳۰). تیازولیدین ها داروهای ضد دیابت خوراکی مانند رزیگلیتازون، آگونیست‌های سنتتیک شناخته شده‌ی PPARγ هستند که نه تنها به طور مستقیم حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند و دیابت را بهبود می‌بخشند بلکه رشد سلول چربی جدید را نیز تحریک می‌کنند (۳۲).

پروتئین‌های ترانس مامبران مانند رسپتور فاکتور رشد شبه انسولین (Insulin-like growth factor receptor 1

www.SID.ir
Archive of SID

یا IGFR1) یـا فـاکتور رشـد شـبه انسـولین (IGF1 یـا Insulin-like growth factor 1) بـه تحریکـات خـارج سلولی پاسخ می‌دهند و آبشار سیگنالینگ داخل سلولی را به راه می‌اندازند. سپس فاکتورهای رونویسی فعال مهـار می‌شوند و بدین وسیله آدیپـوژنزیس تعـدیل مـی‌گـردد. مطالعات اخیر نشان مـی‌دهـد کـه دو سیسـتم کینـاز کـه توسط سیگنالینگ رسپتور IGF1 فعـال مـی‌شـود شـامل پـروتئین کینـاز فعـال شـده میتوژنیـک (MAPK یـا Mitogen-activated protein kinase) و فسـفات کینـاز فسـفاتیدیل اینوزیتـول (PIPKB یـا Phosphatidylinositol phosphate kinase) می‌باشـد (۳۳-۳۴).

آنژیوژنز

آنژیوژنز یا نئوواسکولاریزاسیون، فرایند ایجاد رگ‌هـای خونی جدید حاصل از سیستم عروقـی موجـود اسـت. آنژیـوژنز در بسـیاری از فراینـدهای فیزیولوژیـک مثـل ترمیم زخم و در مـوارد پاتولوژیـک مثـل دیابـت (۳۵)، هیپرتانسـیون (۳۶) و در رشـد تومورهـا (۳۷) دخالـت دارد. سلول‌های اصـلی درگیـر، سـلول‌هـای انـدوتلیال هسـتند کـه همـه‌ی رگ‌هـای خـونی را مـی‌پوشـانند و تشکیل ماهیـت واقعـی مـویرگ‌هـا را مـی‌دهنـد. بـرای تشکیل رگ خونی جدید، سلول‌های انـدوتلیال بایـد در ابتدا از محل ثابت خود توسط تجزیه‌ی غشای پایـه دور شوند. سپس سلول‌های اندوتلیال به طرف یـک محـرک آنژیوژنیک مانند آن چه که از لنفوسیت های فعـال شـده آزاد می‌شود، مهاجرت می‌کننـد. سـلول‌هـای انـدوتلیال برای فراهم کردن تعداد لازم سـلول بـرای سـاختن رگ جدید تکثیر می‌شوند و در نهایت سلول‌هـای انـدوتلیال در یک ساختار لوله‌ای سه بعدی قرار می‌گیرند (۳۸).

در توضیح دقیق‌تر مکانیزم آنژیوژنز باید اشاره داشت که در ابتدا تعدادی از سلول‌های اندوتلیال درون مویرگ برای شروع آنژیوژنز انتخاب می‌شوند. این سلول‌ها Tip cell نامیده می‌شوند که نقش هدایت‌گر دارند و با گرادیان VEGF-A که جهت مهاجرت و حرکت آن‌ها به طرف مویرگ در حال رشد را اختصاصی می‌کند، واکنش می‌دهند. محرک آنژیوژنیک موجب تغییر عمده در فنوتیپ Tip cell می‌شود. آن‌ها ویژگی‌هایی مانند تهاجم و توانایی مهاجرت را کسب می‌کنند و همچنین پروتئازهای سطحی سلول یا ترشح شده برای تخریب نسبی غشای پایه‌ی مجاور خود را فعال می‌کنند. در طول تکامل رویانی، انتخاب Tip cell توسط رسپتورهای خانواده‌ی Notch و لیگاندهای ترانس ممبران آن‌ها (Dll4 یا Delta like ligand) مانیتور می‌شود (۳۹). در پستانداران چهار گیرنده‌ی Notch و پنج لیگاند DLL1، Jagged2، Jagged1، DLL3 و DLL4 یافت می‌شود (۴۰). در سلول‌های اندوتلیال عروقی، Notch1، Notch4، Jagged1، Jagged2، DLL1 و DLL4 بیان می‌شوند.

وقتـی VEGF-A بـر سـلول‌هـای انـدوتلیال تـأثیر بگذارد، بیان DLL4 و گیرنده‌ی Notch را فعال می‌کنـد (۴۱). در پاسخ به عمل VEGF-A، Tip cell بـه طـرف گرادیان VEGF-A جوانه می‌زند. بـدین ترتیـب جهـت مهـاجرت Tip cell و بـه طـور متناسـب جهـت رشـد مویرگ توسط توزیع فضایی این فاکتور رشـد در بافـت تنظیم مـی‌شـود. ایـن اثـر توسـط تعامـل VEGF-A بـا VEGFR2 ایجاد می‌شود. همین که Tip cellها انتخـاب شدند و به سمت جلو حرکت کردند، تشـکیل رگ‌هـای جدید به دلیل تکثیر و مهـاجرت سـلول‌هـای انـدوتلیال دیگر آغاز می‌گردد. پرولیفراسیون سلول‌های موجـود در شاخه‌ی مویرگی در حال رشد نیز بر اثر تعامل VEGF-A

www.SID.ir
Archive of SID

با گیرنده‌ی VEGFR2 تحریک می‌شود (۴۲). سپس فرایند بلوغ رگ، انتقال گام به گام از بستر رگی در حال رشد فعال به شبکه‌های عملکردی آغاز می‌گردد. مهار پرولیفراسیون و مهاجرت اندوتلیوم مویرگی جدید در این حالت صورت می‌گیرد و تثبیت لوله‌های عروقی تازه تشکیل شده و از قبل موجود و شرکت Mural cells این فرایند را تکمیل می‌کند (۴۴-۴۳).

گام اول بالغ شدن رگ، اتصال مویرگ‌های تازه تشکیل شده با بقیه‌ی مویرگ‌ها است. در این حالت رفتار Tip cell نیز تغییر می‌کند. آن‌ها با دیگر Tip cellها یا با مویرگ‌های از قبل موجود تماس برقرار می‌سازند و Tip cellها باید حرکت شان را متوقف سازند. به علاوه، به طور همزمان باید مجرای رگ تشکیل شود و یک گام مهم بالغ شدن، بسیج Mural cells، پری‌سیت‌ها و سلول‌های عضله‌ی صاف رگ‌های خونی است. پری‌سیت‌ها در تماس مستقیم با سلول‌های اندوتلیال هستند و تشکیل دیواره‌ی مویرگ‌ها و رگ‌های خونی نابالغ را می‌دهند، در صورتی که دیواره‌ی رگ‌های خونی بالغ و رگ‌های خونی قطور مانند شریان و ورید به وسیله‌ی چندین لایه سلول عضله‌ی صاف پوشیده می‌شود که توسط یک لایه غشای پایه از اندوتلیوم جدا می‌گردد (۴۶-۴۵).

تنظیم آنژیوژنز در بافت چربی

آنژیوژنز توسط تعادل دقیق بین مولکول‌های آنژیوژنیک و آنژیوستاتیک کنترل می‌شود (۴۷). مولکول‌های مختلفی بر آنژیوژنز به خصوص در بافت‌های چربی اثر دارند:

VEGF-A

در بین القا کننده‌های آنژیوژنزیس، VEGF ممکن است مهم‌ترین مولکول باشد. ژن VEGFA شش ایزوفورم تولید می‌کند: VEGFA121، VEGFA145، VEGFA165، VEGFA183، VEGFA189 و VEGFA206 که در ویژگی‌ها و عملکرد با هم متفاوت هستند. معتقد هستند که VEGF-A مسؤول عمده‌ی پدیده‌ی آنژیوژنز در بافت چربی است. VEGF-B که ۴۳ درصد شباهت با VEGFA165 دارد، آنژیوژنز را افزایش و در تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی از طریق تنظیم فعالیت پلاسمینوژن نقش دارد. VEGF-C با VEGFA165 ۳۰ درصد شباهت دارد و نقش مهمی در آنژیوژنز و لنفانوژیوژنز بازی می‌کند (۴۸). VEGF-D با VEGF-C ۴۸ درصد شباهت دارد و رشد رگ‌های لنفاتیک را افزایش می‌دهد (۴۹). VEGF توسط هر دو سلول‌های استرومای عروقی و آدیپوسیت های بالغ بیان می‌شود (۵۰). اثرات VEGF بر تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال از طریق VEGFR2 میانجی‌گری می‌شود (۵۱).

(Placenta growth factor) PLGF

PLGF یا فاکتور رشد جفتی، یک هومولوگ VEGF-A است که با VEGFA165 از لحاظ توالی ۵۳ درصد شباهت دارد. این فاکتور آنژیوژنز را فقط در شرایط پاتولوژیک افزایش می‌دهد. در غیاب فاکتور رشد جفتی در شبکیه، قلب ایسکمیک و در تومورها آنژیوژنز بدون تأثیر بر آنژیوژنز فیزیولوژیک دچار اختلال می‌شود (۵۲). PLGF در بافت چربی موش در آدیپوسیت‌ها و در سلول‌های استرومای عروقی بیان می‌شوند (۵۳).

FGF، HGF و استئونکتین

فاکتور رشد هپاتوسیت (Hepatocyte growth factor یا HGF) یک مولکول چند کاره ی مشتق از مزانشیم است که با فعالیت های میتوژنیک و مورفوژنیک در بسیاری از فرایندهای پاتوفیزیولوژیک نقش دارد (۵۴). HGF توسط آدیپوسیت‌های کشت شده ترشح می‌شود و تشکیل لوله های عروقی را در سلول های اندوتلیال ورید نافی

www.SID.ir
Archive of SID

انسان (Human umbilical vein endothelial cells یا HUVECS) در in vitro افزایش می‌دهد (۵۵).

تاکنون ۲۰ فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF یا Fibroblast growth factor) و چهار رسپتور تیروزین کینازی متفاوت شناخته شده است (۱۷). FGF1 (FGF اسیدی) و FGF2 (FGF بازی) از اولین فاکتورهای رشد هستند که برای تحریک آنژیوژنز شناخته شده اند. FGF1 و FGF2 دارای اثر کموتاکتیک و میتوژنیک برای سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست و بسیاری سلول‌های دیگر هستند (۵۶). در فرایند آنژیوژنز، FGF2 سنتز پروتئازها مانند کلاژناز و فعال کننده ی پلاسمینوژن تیپ اوروکیناز (Urokinase-type plasminogen activator یا U-PA) و اینتگرین را برای تشکیل مویرگ جدید تحریک می‌کند (۵۴).

(Secreted protein acidic and rich in cysteine) SPARC/ استئونکتین یک پروتئین ماتریکس سلولی است که با VEGF-A باند شده، فعالیت VEGFR1 را مختل و FGF2 را مهار می‌کند (۵۴). استئونکتین توسط بافت چربی تولید می‌شود و بیان آن در چاقی افزایش می‌یابد (۵۷). موش های با کمبود استئونکتین که تحت رژیم غذایی پر چرب قرار دارند، توده ی بافت چربی بزرگ‌تری در مقایسه با موش های طبیعی خواهند داشت (۵۸).

آنژیوپویتین‌ها

آنژیوپویتین ۱، ۲، ۳ و ۴ فاکتورهای رشد پاراکرین هستند که به طور اختصاصی بر روی سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کنند. آنژیوپویتین ۱ که توسط سلول‌های پری‌اندوتلیال مانند سلول‌های عضله‌ی صاف عروقی ترشح می‌شود، قادر به القا پرولیفراسیون یا تشکیل لوله در سلول‌های اندوتلیال در محیط in vitro نمی‌باشد، ولی جوانه زدن سلول‌های اندوتلیال را افزایش می‌دهد (۵۹). آنژیوپویتین ۱ با تأثیر بر مولکول‌های اتصالی (۶۰)، افزایش تعامل بین سلول‌های اندوتلیال و Mural و نیز با بسیج سلول‌های پری‌سیت موجب ثبات عروق تشکیل شده می‌گردد (۶۱). آنژیوپویتین ۲ ممکن است رشد عروق را با کاهش تعاملات سلول‌های اندوتلیال، پری‌اندوتلیال و تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی تحریک کند (۶۲). گیرنده های آنژیوپویتین (TIE-1 و TIE-2) توسط سلول‌های اندوتلیال در بافت چربی موش بیان می‌شوند و بیان آن با تکامل بافت چربی افزایش می‌یابد (۶۳).

لپتین

لپتین یک هورمون سیری تولید شده توسط آدیپوسیت‌های بالغ است که مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را افزایش می‌دهد. تعامل لپتین با گیرنده‌اش بر روی سلول های اندوتلیال منجر به فعالیت مسیر Stat3 و افزایش فعالیت اتصالی DNA می‌شود (۵۴). علاوه بر فعالیت پروآنژیوژنیک مستقیم، لپتین بیان VEGF را از طریق فعالیت مسیر سیگنالینگ Jak/Stat3 نیز افزایش می‌دهد (۶۴). لپتین مشابه VEGF-A تشکیل مویرگ‌های پنجره‌دار را القا می‌کند و یک اثر سینرژیستی بر تحریک توسط VEGF و FGF2 دارد (۱۷).

فاکتور بافتی (Tissue factor)

فاکتور بافتی شروع کننده ی آبشار انعقادی است. این فاکتور توسط آدیپوسیت‌های بالغ و سلول‌های استروما/عروقی در بافت چربی موش بیان می‌شود و سطح آن در چاقی افزایش می‌یابد. لذا ممکن است در عوارض قلبی- عروقی همراه با چاقی شرکت کند. در متاستاز و به طور غیر مستقیم در رشد تومور از طریق آنژیوژنز نیز دخیل است.

www.SID.ir
Archive of SID

TGF-ß

TGF-ß (Transforming growth factor-beta) یک سیتوکین چند کاره است که توسط انواعی از سلول ها تولید می‌شود و قادر به تنظیم رشد و تمایز بسیاری از انواع سلول‌ها است. mRNA مربوط به TGF-ß در آدیپوسیت‌های بالغ و سلول‌های استروما/عروقی بافت چربی موش‌های چاق افزایش می‌یابد. افزایش بیان TGF-ß در بافت چربی افراد چاق ممکن است پرولیفراسیون سلول پیش‌ساز آدیپوسیت را افزایش دهد و در هایپرپلازی ذخایر چربی همراه با فنوتیپ چاقی نقش داشته باشد (۵۴).

عوامل آنژیوستاتیک

آدیپونکتین

یک پروتئین پلاسمایی در گردش ترشح شده توسط آدیپوسیت‌های بالغ است که ممکن است اثرات سودمندی را در عروق میانجی‌گری کند. سطح در گردش آدیپونکتین در افراد مبتلا به چاقی و دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد (۶۵). اثرات پروآنژیوژنیک علاوه بر اثرات آنتی‌آنژیوژنیک آدیپونکتین گزارش شده است. آدیپونکتین مهاجرت سلولی و پرولیفراسیون in vitro و نئوآنژیوژنز in vivo را در مدل غشای کوریوآلانتوئیک (Chorioallantoic membrane یا CAM) و قرنیه (cornea assay) مهار می‌کند (۶۶). از طرفی، آدیپونکتین آدنوزین مونوفسفات کیناز را در سلول‌های اندوتلیال فعال می‌کند و منجر به افزایش آنژیوژنز in vivo در مدل Matrigel plug موش و قرنیه‌ی خرگوش و مهار آپوپتوز در $HUVEC_S$ کشت شده in vitro می‌شود (۶۷).

ترومبوسپوندین‌ها (Thrombospondin یا TSPs)

ترومبوسپوندین‌ها یک خانواده از پروتئین‌های گلیکوزیله ماتریکس خارج سلولی در تجدید ساختار بافت‌ها هستند. TSP-1 یک مهارگر بسیار مؤثر آنژیوژنز است که می‌تواند نئوواسکولاریزاسیون را در Cornea pocket assay در غلظت زیر نانومولار مهار کند (۵۹). در in vitro هم Tsp-1 مهاجرت و پرولیفراسیون سلول‌های اندوتلیال را مهار، آپوپتوزیس را القا و تشکیل لوله‌ی عروقی را بلوک می‌کند (۶۸). موش های دارای TSP-1 قادر به حیات هستند و تنها ناهنجاری‌های اندک در تکامل و تأخیر در نئوواسکولاریزاسیون زخم‌های پوستی را نشان می‌دهند (۶۹). اما موش‌های با کمبود TSP-2 دارای پوست شکننده همراه با فیبرینولیز غیر طبیعی کلاژن و افزایش دانسیته‌ی عروقی اولیه در پاسخ به آسیب را نشان می‌دهند. TSP-1 و TSP-2 توسط بافت چربی انسان ترشح می‌گردند (۷۰).

ارتباط چاقی و آنژیوژنز

آنژیوژنز و آدیپوژنز به صورت فضایی و زمانی در طی رشد بافت چربی با یکدیگر ارتباط نزدیکی دارند. رشد بافت چربی در چاقی از طریق بزرگ شدن آدیپوسیت‌های انفرادی (هیپرتروفی) و یا افزایش تعداد آن‌ها (هیپرپلازی) صورت می‌گیرد (۷۲-۷۱).

دو نوع سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان ممکن است به طور اساسی در آنژیوژنز بافت چربی شرکت کنند. سلول‌های اجدادی اندوتلیال در گردش مشتق از مغز استخوان در نئوواسکولاریزاسیون بافت چربی شرکت می‌کنند (۷۴-۷۳). مغز استخوان همچنین دارای سلول‌های بنیادی مزانشیمال چندکاره (BM-MSCs یا Bone marrow-derived mesenchymal stem cells) است که می‌تواند به سلول‌ها و بافت‌های با منشأ مزانشیم شامل آدیپوسیت، غضروف، استخوان و عضلات تمایز یابد (۷۵). BM-MSCs می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال نیز تمایز یابند که ممکن است به طور فعال در آنژیوژنز بافت چربی شرکت کنند (۷۶).

www.SID.ir
Archive of SID

مشابه با BM-MSCs، سلول‌های استرومایی مشتق از بافت چربی چند کاره (Adipose-derived stem cells یا ADSCs) می‌تواند به انواع سلول‌های مختلف شامل سلول‌های اندوتلیال و پری‌واسکولار تمایز یابند (۷۷). بر اساس خواص آنژیوژنیک و پتانسیل سلول‌های بنیادی، ADSCs برای ترمیم و رژنراسیون بافتی به کار می‌روند (۷۸). بافت چربی دارای پیش‌سازهای اندوتلیال ثابت هم هست که مارکرهای اندوتلیال شامل CD34، CD31 و VEGFR2 را بیان می‌کنند (۷۹).

نقش کلیدی عروق در تنظیم آدیپوژنزیس و تکامل چاقی در حال شناخت و درک روزافزون است. رگ های خونی آنژیوژنیک در بافت چربی در حال رشد از طریق مکانیزم‌های متعدد در آدیپوژنز شرکت می‌کنند که عبارت هستند از:

۱- رگ های خونی، مواد مغذی و اکسیژن را در خون فراهم می‌کنند؛ چرا که آدیپوسیت‌ها نیز شبیه دیگر بافت‌های بدن نیاز به رشد و نگهداری دارند (۷۱).

۲- عروق بافت چربی از لحاظ متابولیک موجب انتقال لیپیدهای سیستمیک به محل ذخیره‌ی آن‌ها در آدیپوسیت‌ها می‌شود و همچنین در زمان نیاز متابولیک آدیپوکین‌ها و مواد مغذی مانند اسیدهای چرب آزاد را از این سلول‌ها انتقال می‌دهند (۸۰).

۳- رگ‌های خونی، پلاسما را فراهم می‌سازند که غنی از فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها است. این عوامل سیگنال‌های رشد و بقا را در آدیپوسیت‌ها برای حفظ اعمال فیزیولوژیک آن‌ها تشدید می‌کنند (۷۱).

۴- رگ های خونی، سلول‌های بنیادی در گردش مشتق از مغز استخوان و دیگر بافت ها را حمایت می‌کنند که قادر به تمایز به پری آدیپوسیت، آدیپوسیت و سلول‌های عروقی است.

۵- رگ‌های خونی در بافت چربی به عنوان Niche سلول‌های اجدادی عمل می‌کنند و ممکن است سیگنال‌هایی برای تکامل آدیپوسیت فراهم کنند (۸۱).

۶- رگ‌ها، انفیلتراسیون مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را به درون بافت چربی تسهیل می‌کنند و تعداد زیاد سلول‌های التهابی منشأ گرفته از مغز استخوان را تحریک می‌کنند که در افراد چاق مشاهده می‌گردد (۸۲).

۷- سلول های اندوتلیال فعال شده در رگ‌های آنژیوژنیک، فاکتورهای رشد و سیتوکین های مختلف تولید می‌کنند که با آدیپوسیت‌ها به شکل پاراکرین برای افزایش رشد و توسعه ی آن ها ارتباط برقرار می‌کنند (۷۱).

۸- یک مطالعه‌ی اخیر نشان داده است که سلول‌های استرومایی مثل پری‌سیت‌های عروقی ویژگی‌های سلول‌های بنیادی را دارند و می‌توانند به پری‌آدیپوسیت و آدیپوسیت تمایز یابند (۷۶).

۹- رگ‌های آنژیوژنیک محصولات بیهوده را از بافت چربی بر می‌دارند.

۱۰- مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عروق بافت چربی دارای پنجره هایی هستند که ممکن است نقش مهمی در تعیین اثرات موضعی یا عمومی آدیپوکین‌ها بازی کنند (۲۱).

تعاملات دو جانبه بین سلول‌های اندوتلیال و آدیپوسیت نشان می‌دهد که اختلال عملکرد هر قسمت تأثیر اساسی بر سیستم دیگر دارد. برای مثال اختلال عملکرد اندوتلیال در افراد چاق، سهم مهمی در تکامل و پیشرفت دیابت نوع ۲ دارد (۸۳). تغییرات عملکردی اندوتلیوم عروقی در بافت چربی شامل اختلال وازودیلاتاسیون، تغییر ظرفیت آنژیوژنیک، پاسخ های آنژیوژنیک القا شده بر اثر هیپوکسی و آسیب عروقی القا

www.SID.ir
Archive of SID

شده بر اثر التهاب است (۸۴). برعکس، آدیپوکین های مشخصی که توسط بافت چربی در حال رشد تولید می‌گردند، می‌توانند باعث اختلال عملکرد اندوتلیال شوند (۸۵). به نظر می‌رسد که اختلال عملکرد اندوتلیال در افراد چاق در بافت‌ها و اندام‌های متعددی موجب اختلالاتی مانند اختلالات قلبی عروقی، دیابت و سرطان‌ها می‌شوند (۷۶).

آدیپوسیت‌های در حال رشد تعداد زیادی فاکتورهای آنژیوژنیک شامل لپتین، VEGF، FGF2، HGF، IGF، TNF-α، TGF-ß، VEGF-C، PLGF، resistin، TF، نوروپپتیدY و آنژیوپویتین‌ها را تولید می‌کنند (۷۱). سنجش‌های تجربی آنژیوژنز نشان می‌دهد که محیط کشت حاصل از پری‌آدیپوسیت‌ها و هوموژن‌های بافتی از امنتوم یا بافت چربی زیر جلدی، آنژیوژنز را در مدل‌های غشای کوریوآلانتوئیک جوجه و نیز قرنیه‌ی موش القا می‌کند (۸۶). پری‌آدیپوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها همچنین مولکول‌های لیپیدی کوچک غیر پروتئینی مانند مونوبوتیرین تولید می‌کنند که آنژیوژنز را در بافت چربی تحریک می‌کند (۷۱). بسیج و افزایش سلول‌های التهابی همچنین به طور قابل ملاحظه‌ای در نئوواسکولاریزاسیون بافت چربی شرکت می‌کند. به طور مثال ماکروفاژهای فعال شده عوامل آنژیوژنیک قوی مانند TNF-α، VEGF، FGF2، IL-1ß، IL-6 و IL-8 تولید می‌کنند (۸۷).

لپتین یک هورمون مشتق از بافت چربی است که دریافت غذا و هوموستاز انرژی را تنظیم می‌کند. اختلال عملکردی لپتین منجر به چاقی، دیابت و نازایی می‌شود. لپتین همچنین به عنوان یک فاکتور آنژیوژنیک قوی تعریف می‌شود. یافته‌ی اولیه حاکی از آن است که سلول‌های اندوتلیال فرم طولانی عملکردی رسپتور لپتین (Ob-Rb) را بیان می‌کنند که منجر به کشف فعالیت آنژیوژنیک آن شد. تعامل لپتین با رسپتور Ob-Rb در سلول‌های اندوتلیال موجب فعالیت مسیر Stat3 و پیشبرد فعالیت اتصالی DNA می‌شود که تشکیل لوله‌ی سلول‌های اندوتلیال را در vitro in و نئوواسکولاریزاسیون را در in vivo در قرنیه‌ی موش افزایش می‌دهد (۷۱).

VEGF یک نقش مرکزی در بیشتر بافت‌های در حال رشد یا تکامل سالم و پاتولوژیک بازی می‌کند. در بین همه‌ی بافت‌های آزمایش شده در بدن، امنتوم بالاترین سطح VEGF را بیان می‌کند. مطالعات لوکالیزاسیون نشان داده است که آدیپوسیت ها منبع اولیه‌ی VEGF هستند که ممکن است به عنوان یک عامل آنژیوژنیک و بقای عروقی برای عروق امنتوم عمل کنند (۱۲). همچنین Resistin یک آدیپوکین اختصاصی به عنوان یک عامل آنژیوژنیک جدید تعریف می‌شود که به طور مستقیم پرولیفراسیون، مهاجرت و تشکیل لوله‌ی سلول‌های اندوتلیال را افزایش می‌دهد (۸۸). پری‌آدیپوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها سطح بالای HGF را تولید می‌کنند که یک فاکتور آنژیوژنیک مهم برای رشد عروقی و تجدید ساختار است (۵۵).

مشابه بیشتر بافت های بالغ، پلاستیسیتی عروق بافت چربی ممکن است پیامد یک تعادل خالص بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیوستاتیک باشد که در مجموع رشد یا پسرفت عروق را تعیین می‌کنند. سطح خونی آدیپونکتین به عنوان یک هورمون مشتق از بافت چربی اختصاصی (۸۹)، با BMI رابطه‌ی معکوس دارد و به طور قابل ملاحظه‌ای در حیوانات و انسان‌های چاق کاهش می‌یابد که نقش منفی آن را در تنظیم آدیپوژنز نشان می‌دهد. آدیپونکتین، پرولیفراسیون، مهاجرت و

www.SID.ir
Archive of SID

بقای سلول اندوتلیال را از طریق فعالیت آپوپتوزیس سلولی اندوتلیال تحریک شده با کاسپاس مهار می‌کند (۶۶). در in vivo آدیپونکتین، آنژیوژنز را در تومور، قرنیه و غشای کوریوآلانتوئیک موش مهار می‌کند (۹۰). از دیگر مهارگرهای اندوژن آنژیوژنز، اندوستاتین، ترومبوسپوندین ۱ (TSP-1) و PLGF هستند که ممکن است به طور منفی آنژیوژنز القا شده بر اثر VEGF را به وسیله‌ی تشکیل هترودایمرهای غیر فعال بیولوژیک تنظیم کنند (۹۱).

شواهد زیادی نشان می‌دهد که سلول‌های اندوتلیال مویرگی با آدیپوسیت‌ها از طریق مسیرهای سیگنالینگ پاراکرین و اجزای خارج سلولی و تعاملات سلول به سلول به طور مستقیم ارتباط برقرار می‌کنند (۹۲). پری‌آدیپوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال مویرگی انسان، اینتگرین و مهارگر فعال کننده‌ی پلاسمینوژن را بیان می‌کنند که مهاجرت پری آدیپوسیت را به طرف شبکه‌ی مویرگی در حال تکامل جهت اطمینان از مسیر هدایت آدیپوژنز موجب می‌شود (۹۳).

تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی (ECM یا Extracellular matrix)، اولین گام در فرایند آنژیوژنز است (۹۴). تعداد زیادی آنزیم از جمله ماتریکس متالوپروتئینازها (Matrix metalloproteinases یا MMPs) با تجزیه ی ماتریکس خارج سلولی در طول فرایند تمایز آدیپوسیت‌ها در تجدید ساختار بافت چربی شرکت می‌کنند. بافت چربی چندین آنزیم MMP به خصوص MMP-2 و MMP-9 تولید می‌کند که می‌تواند به طور بالقوه بر تمایز پری آدیپوسیت و بلوغ عروق کوچک از طریق تنظیم ECM تأثیر بگذارد (۹۵). در موش با کمبود MMP-3، تسریع چاقی القا شده بر اثر رژیم پر کالری مشاهده شده است و دانسیته‌ی رگ خونی در بافت چربی این موش افزایش شدیدی (Knockout) می‌یابد. به نظر می‌رسد که MMP-3 آنژیوژنز بافت چربی را تنظیم و تعدیل کند (۹۷-۹۶) و حذف مهارگرهای بافتی ماتریکس متالوپروتئینازها (Tissue Inhibitor of metalloproteinases یا TIMP-1) که یک مهارگر شناخته شده‌ی آنژیوژنز است، منجر به کاهش چاقی در موش تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب شده است (۹۷). در مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که MMPS و TIMPS یک نقش محوری در کنترل آدیپوژنز از طریق تنظیم آنژیوژنز دارند (۹۲).

توانایی بافت چربی برای رشد به مقدار زیادی بستگی به رشد عروق دارد. قطر آدیپوسیت هایپرتروفیک تا ۲۰۰ میکرون می‌رسد. حال آن که انتشار اکسیژن به ۱۰۰ میکرون محدود می‌شود. بنابراین با افزایش اندازه‌ی آدیپوسیت، اکسیژن قبل از این که به میتوکندری آدیپوسیت برسد باید در فواصل بیشتری انتشار یابد و این مسأله به صورت کاهش نسبی فشار اکسیژن در موش های چاق در مقایسه با موش های طبیعی نشان داده شده است (۹۸). هیپوکسی در بافت چربی افراد چاق مشاهده شده است و نتیجه آن القای تنظیم گر کلیدی هیپوکسی یا HIF است (۱۰۰-۹۹). هیپوکسی در بافت چربی افراد چاق سبب تشدید التهاب و پاسخ‌های آنژیوژنیک می‌گردد. سطح بالای HIF-1 و HIF-2 سبب افزایش بیان فاکتورهای مرتبط با آنژیوژنز (VEGF-A، TNF-α، IL-6، IL-1ß و IL-8) می‌شود؛ در حالی که چندین مهارگر اندوژن، آنژیوژنز را کاهش می‌دهند (۱۰۱).

داروهای مؤثر بر آنژیوژنز در بافت چربی

ارتباط نزدیک آدیپوژنز و آنژیوژنز در رشد بافت چربی گزینه‌ای برای مداخلات درمانی چاقی ایجاد

www.SID.ir
Archive of SID

می‌کند که می‌تواند سیستم عروقی را در چاقی هدف قرار دهد (۱۰۲).

آدیپوژنز می‌تواند توسط مهار PPARγ یا VEGFR2 و تجویز آنتی‌بادی مونوکلونال خنثی کننده‌ی PLGF مختل شود (۱۰۴-۱۰۳). رشد بافت چربی در موش‌های ژنتیکی چاق و چاقی القا شده بر اثر رژیم غذایی پر چرب می‌تواند با مهارگرهای آنژیوژنز مانند TNP-470 (یک آنالوگ سنتتیک Fumagillin که به طور انتخابی رشد سلول اندوتلیال را مهار می‌کند)، آنژیوستاتین و اندوستاتین مهار شود. تجویز این مواد مهارکننده در هر دو نوع موش ژنتیکی چاق و چاقی القا شده بر اثر رژیم غذایی پر چرب موجب کاهش وزن قابل برگشت وابسته به دوز از طریق از دست دادن بافت چربی بدون تأثیر قابل ملاحظه بر دریافت غذا می‌گردد (۱۰۲).

مهارگرهای آنژیوژنز، آنژیوستاتین و اندوستاتین به طور اختصاصی سلول‌های اندوتلیال را هدف قرار می‌دهند و فعالیت ضد چاقی این مهارگرها از طریق فعالیت آنتی آنژیوژنیک است. آنالیز ایمونوهیستوشیمی نشان داده است که میزان عروق بافت چربی به طور قابل ملاحظه ای در حیوانات درمان شده کاهش می‌یابد. مهارگر TNP-470 باعث افزایش حساسیت به انسولین در حیوانات چاق می‌شود که نشان می‌دهد این مواد آنتی‌آنژیوژنیک ممکن است حساسیت به انسولین را بهبود بخشند و پیشرفت دیابت نوع ۲ را علاوه بر افزایش وزن بدن مهار نمایند (۷۱).

مطالعات کلینیکی اولیه با Bevacizumab نشان داده است که این داروی آنتی‌آنژیوژنیک می‌تواند به طور مؤثر پیشرفت رتینوپاتی دیابتی و ماکولوپاتی دیابتی را مهار کند (۱۰۵). امروزه مواد آنتی آنژیوژنز بیشتر و بیشتری در زمینه ی درمان سرطان مشخص شده اند و ارزیابی چنین ترکیباتی در مدل های چاقی in vivo نیز آغاز شده است. اما از آن جایی که تکامل بافت چربی یک فرایند پیچیده و چند عاملی است، بررسی ها و مطالعات بیشتری را برای استفاده از این مواد آنتی‌آنژیوژنیک در بیماران چاق می‌طلبد (۱۳).

References

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404(6778): 635-43.
2. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. Int J Epidemiol 2006; 35(1): 93-9.
3. World Health Organisation. Global Database on Body Mass Index [Online]. 2008; Available from: URL:http://apps.who.int/bmi/index.jsp/.
4. Daquinag AC, Zhang Y, Kolonin MG. Vascular targeting of adipose tissue as an anti-obesity approach. Trends Pharmacol Sci 2011; 32(5): 300-7.
5. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature 2008; 453(7196): 783-7.
6. The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region. Obes Rev 2007; 8(3): 191-6.
7. Lawlor DA, Chaturvedi N. Treatment and prevention of obesity--are there critical periods for intervention? Int J Epidemiol 2006; 35(1): 3-9.
8. Low S, Chin MC, Deurenberg-Yap M. Review on epidemic of obesity. Ann Acad Med Singapore 2009; 38(1): 57-9.
9. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in Adulthood and Its Consequences for Life Expectancy: A Life-Table Analysis. Ann Intern Med 2003; 138(1): 24-32.
10. Rashidi A, Mohammadpour-Ahranjani B, Vafa MR, Karandish M. Prevalence of obesity in Iran. Obes Rev 2005; 6(3): 191-2.
11. Hausman GJ, Richardson RL. Adipose tissue angiogenesis. J Anim Sci 2004; 82(3): 925-34.
12. Cho CH, Koh YJ, Han J, Sung HK, Jong LH, Morisada T, et al. Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. Circ Res 2007; 100(4): e47-e57.
13. Lijnen HR. Angiogenesis and obesity. Cardiovasc Res 2008; 78(2): 286-93.

Archive of SID

www.SID.ir

14. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. Hypertension 2000; 36(3): 312-8.
15. Seifalian AM, Filippatos TD, Joshi J, Mikhailidis DP. Obesity and arterial compliance alterations. Curr Vasc Pharmacol 2010; 8(2): 155-68.
16. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, Andre M, Nibbelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. Circulation 2004; 109(5): 656-63.
17. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(11): 6390-5.
18. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. Annu Rev Pathol 2007; 2: 31-56.
19. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 2008; 38(1): 71-2.
20. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Racial (black-white) divergence in the association between adiponectin and arterial stiffness in asymptomatic young adults: the Bogalusa heart study. Am J Hypertens 2008; 21(5): 553-7.
21. Kamba T, Tam BY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290(2): H560-H576.
22. Gummersbach C, Hemmrich K, Kroncke KD, Suschek CV, Fehsel K, Pallua N. New aspects of adipogenesis: radicals and oxidative stress. Differentiation 2009; 77(2): 115-20.
23. Miranville A, Heeschen C, Sengenes C, Curat CA, Busse R, Bouloumie A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. Circulation 2004; 110(3): 349-55.
24. Ntambi JM, Young-CheulKim K. Adipocyte Differentiation and Gene Expression. J Nutr 2000; 130(12): 3122S-6S.
25. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(1): 35-43.
26. Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. Cell 2008; 135(2): 240-9.
27. Tang QQ, Otto TC, Lane MD. Commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells to the adipocyte lineage. PNAS 2004; 101(26): 9607-11.
28. Fajas L. Adipogenesis: a cross-talk between cell proliferation and cell differentiation. Ann Med 2003; 35(2): 79-85.
29. Yun Z, Maecker HL, Johnson RS, Giaccia AJ. Inhibition of PPAR gamma 2 gene expression by the HIF-1-regulated gene DEC1/Stra13: a mechanism for regulation of adipogenesis by hypoxia. Dev Cell 2002; 2(3): 331-41.
30. Wada T, Shimba S, Tezuka M. Transcriptional regulation of the hypoxia inducible factor-2alpha (HIF-2alpha) gene during adipose differentiation in 3T3-L1 cells. Biol Pharm Bull 2006; 29(1): 49-54.
31. Shimba S, Wada T, Hara S, Tezuka M. EPAS1 promotes adipose differentiation in 3T3-L1 cells. Journal of Biological Chemistry 2004; 279(39): 40946-53.
32. Hiromori Y, Nishikawa J, Yoshida I, Nagase H, Nakanishi T. Structure-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma by organotin compounds. Chem Biol Interact 2009; 180(2): 238-44.
33. Peng XD, Xu PZ, Chen ML, Hahn-Windgassen A, Skeen J, Jacobs J, et al. Dwarfism, impaired skin development, skeletal muscle atrophy, delayed bone development, and impeded adipogenesis in mice lacking Akt1 and Akt2 . Genes & Dev 2003; 17: 1352-65.
34. Xu J, Liao K. Protein kinase B/AKT 1 plays a pivotal role in insulin-like growth factor-1 receptor signaling induced 3T3-L1 adipocyte differentiation. J Biol Chem 2004; 279(34): 35914-22.
35. Zarei M, Khazaei M, Sharifi MR, Pourshanazari AA. Coronary angiogenesis during experimental hypertension: is it reversible? J Res Med Sci 2011; 16(3): 269-75.
36. Khazaei M, Fallahzadeh AR, Sharifi MR, Afsharmoghaddam N, HaghjooyJavanmard SH, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66(8): 1419-24.
37. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. J Exp Clin Cancer Res 2011; 30: 21.
38. Auerbach R, Lewis R, Shinners B, Kubai L, Akhtar N. Angiogenesis assays: a critical overview. Clin Chem 2003; 49(1): 32-40.
39. Sainson RC, Aoto J, Nakatsu MN, Holderfield M, Conn E, Koller E, et al. Cell-autonomous notch signaling regulates endothelial cell branching and proliferation during vascular tubulogenesis. FASEB J 2005; 19(8): 1027-9.

Archive of SID

www.SID.ir

40. Radtke F, Schweisguth F, Pear W. The Notch 'gospel'. EMBO Rep 2005; 6(12): 1120-5.

41. Liu ZJ, Shirakawa T, Li Y, Soma A, Oka M, Dotto GP, et al. Regulation of Notch1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis. Mol Cell Biol 2003; 23(1): 14-25.

42. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. JCB 2012; 161(6): 1163-77.

43. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. Nat Med 2003; 9(6): 685-93.

44. Cleaver O, Melton DA. Endothelial signaling during development. Nat Med 2003; 9(6): 661-8.

45. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. Curr Opin Genet Dev 2005; 15(1): 102-11.

46. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. Science 2005; 307(5706): 58-62.

47. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med 2000; 6(4): 389-95.

48. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. Nat Immunol 2004; 5(1): 74-80.

49. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. Nat Med 2001; 7(2): 186-91.

50. Ledoux S, Queguiner I, Msika S, Calderari S, Rufat P, Gasc JM, et al. Angiogenesis associated with visceral and subcutaneous adipose tissue in severe human obesity. Diabetes 2008; 57(12): 3247-57.

51. Oosthuyse B, Moons L, Storkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. Nat Genet 2001; 28(2): 131-8.

52. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernolle V, De MM, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. Nat Med 2001; 7(5): 575-83.

53. Voros G, Maquoi E, Demeulemeester D, Clerx N, Collen D, Lijnen HR. Modulation of angiogenesis during adipose tissue development in murine models of obesity. Endocrinology 2005; 146(10): 4545-54.

54. Christiaens V, Lijnen HR. Angiogenesis and development of adipose tissue. Mol Cell Endocrinol 2010; 318(1-2): 2-9.

55. Saiki A, Watanabe F, Murano T, Miyashita Y, Shirai K. Hepatocyte growth factor secreted by cultured adipocytes promotes tube formation of vascular endothelial cells in vitro. Int J Obes (Lond) 2006; 30(11): 1676-84.

56. Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. Endocr Relat Cancer 2000; 7(3): 165-97.

57. Tartare-Deckert S, Chavey C, Monthouel MN, Gautier N, Van OE. The matricellular protein SPARC/osteonectin as a newly identified factor up-regulated in obesity. J Biol Chem 2001; 276(25): 22231-7.

58. Bradshaw AD, Graves DC, Motamed K, Sage EH. SPARC-null mice exhibit increased adiposity without significant differences in overall body weight. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(10): 6045-50.

59. Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. Q J Nucl Med 2003; 47(3): 149-61.

60. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. Nat Med 2000; 6(4): 460-3.

61. Carlson TR, Feng Y, Maisonpierre PC, Mrksich M, Morla AO. Direct cell adhesion to the angiopoietins mediated by integrins. J Biol Chem 2001; 276(28): 26516-25.

62. Morange PE, Bastelica D, Bonzi MF, Van HB, Collen D, Juhan-Vague I, et al. Influence of t-pA and u-PA on adipose tissue development in a murine model of diet-induced obesity. Thromb Haemost 2002; 87(2): 306-10.

63. Neels JG, Thinnes T, Loskutoff DJ. Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development. FASEB J 2004; 18(9): 983-5.

64. Suganami E, Takagi H, Ohashi H, Suzuma K, Suzuma I, Oh H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. Diabetes 2004; 53(9): 2443-8.

65. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3(1): 35-42.

66. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(8): 2476-81.

67. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Circ Res

Archive of SID

www.SID.ir

2004; 94(4): e27-e31.
68. Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE, Febbraio M, Silverstein RL, Bouck N. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. Nat Med 2000; 6(1): 41-8.
69. Agah A, Kyriakides TR, Lawler J, Bornstein P. The lack of thrombospondin-1 (TSP1) dictates the course of wound healing in double-TSP1/TSP2-null mice. Am J Pathol 2002; 161(3): 831-9.
70. Alvarez-Llamas G, Szalowska E, de Vries MP, Weening D, Landman K, Hoek A, et al. Characterization of the human visceral adipose tissue secretome. Mol Cell Proteomics 2007; 6(4): 589-600.
71. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. J Clin Invest 2007; 117(9): 2362-8.
72. Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. Trends Mol Med 2002; 8(9): 442-7.
73. Bertolini F, Shaked Y, Mancuso P, Kerbel RS. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards marker and target identification. Nat Rev Cancer 2006; 6(11): 835-45.
74. Shaked Y, Shaked A, Franco M, Lee CR, Man SH, Cheung AM, et al. Therapy-Induced Acute Recruitment of Circulating Endothelial Progenitor Cells to Tumors. Science 2006; 313(5794): 1785-7.
75. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. Circ Res 2004; 95(1): 9-20.
76. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. Nat Rev Drug Discov 2010; 9(2): 107-15.
77. Meliga E, Strem BM, Duckers HJ, Serruys PW. Adipose-derived cells. Cell Transplant 2007; 16(9): 963-70.
78. Valina C, Pinkernell K, Song YH, Bai X, Sadat S, Campeau RJ, et al. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodelling after acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28(21): 2667-77.
79. Grenier G, Scime A, Le GF, Asakura A, Perez-Iratxeta C, Andrade-Navarro MA, et al. Resident endothelial precursors in muscle, adipose, and dermis contribute to postnatal vasculogenesis. Stem Cells 2007; 25(12): 3101-10.
80. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. FEBS J 2009; 276(20): 5738-46.
81. Tang W, Zeve D, Suh JM, Bosnakovski D, Kyba M, Hammer RE, et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. Science 2008; 322(5901): 583-6.
82. Powell K. Obesity: the two faces of fat. Nature 2007; 447(7144): 525-7.
83. Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. J Intern Med 2007; 262(2): 173-83.
84. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. Cell Tissue Res 2009; 335(1): 165-89.
85. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9): 3171-82.
86. Baillargeon J, Rose DP. Obesity, adipokines, and prostate cancer (review). Int J Oncol 2006; 28(3): 737-45.
87. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005; 115(5): 1111-9.
88. Mu H, Ohashi R, Yan S, Chai H, Yang H, Lin P, et al. Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial cells. Cardiovasc Res 2006; 70(1): 146-57.
89. Saiki A, Watanabe F, Murano T, Miyashita Y, Shirai K. Hepatocyte growth factor secreted by cultured adipocytes promotes tube formation of vascular endothelial cells in vitro. Int J Obes (Lond) 2006; 30(11): 1676-84.
90. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. Nat Med 2002; 8(7): 731-7.
91. Eriksson A, Cao R, Pawliuk R, Berg SM, Tsang M, Zhou D, et al. Placenta growth factor-1 antagonizes VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by the formation of functionally inactive PlGF-1/VEGF heterodimers. Cancer Cell 2002; 1(1): 99-108.
92. Bouloumie A, Lolmede K, Sengenes C, Galitzky J, Lafontan M. Angiogenesis in adipose tissue. Ann Endocrinol (Paris) 2002; 63(2 Pt 1): 91-5.
93. Crandall DL, Busler DE, McHendry-Rinde B, Groeling TM, Kral JG. Autocrine regulation of human preadipocyte migration by plasminogen activator inhibitor-1. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(7): 2609-14.
94. Kubo Y, Kaidzu S, Nakajima I, Takenouchi K, Nakamura F. Organization of extracellular matrix components during differentiation of adipocytes in long-term culture. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2000; 36(1): 38-44.
95. Bouloumie A, Sengenes C, Portolan G, Galitzky J, Lafontan M. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. Diabetes 2001; 50(9): 2080-6.

Archive of SID

www.SID.ir

96. Maquoi E, Demeulemeester D, Voros G, Collen D, Lijnen HR. Enhanced nutritionally induced adipose tissue development in mice with stromelysin-1 gene inactivation. Thromb Haemost 2003; 89(4): 696-704.
97. Lijnen HR, Demeulemeester D, Van HB, Collen D, Maquoi E. Deficiency of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) impairs nutritionally induced obesity in mice. Thromb Haemost 2003; 89(2): 249-55.
98. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. Mol Cell Biol 2009; 29(16): 4467-83.
99. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. Diabetes 2007; 56(4): 901-11.
100. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. Int J Obes (Lond) 2008; 32(3): 451-63.
101. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. Science 2005; 307(5708): 373-5.
102. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(16): 10730-5.
103. Fukumura D, Ushiyama A, Duda DG, Xu L, Tam J, Krishna V, et al. Paracrine regulation of angiogenesis and adipocyte differentiation during in vivo adipogenesis. Circ Res 2003; 93(9): e88-e97.
104. Lijnen HR, Christiaens V, Scroyen I, Voros G, Tjwa M, Carmeliet P, et al. Impaired adipose tissue development in mice with inactivation of placental growth factor function. Diabetes 2006; 55(10): 2698-704.
105. Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14): 1409-12.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Isfahan Medical School Review Article

Vol 29, No 173, 4th week, March 2012 Received: 14.1.2012 Accepted: 23.2.2012

Obesity and Angiogenesis

Zoya Tahergurabi MSc[1], Majid Khazaei MD, PhD[2]

Abstract

Nowadays, high prevalence of obesity and its consequences is considered as a major health complication worldwide. Overweight increases risk of diseases such as hypertension, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, certain types of cancer, gallstone, and osteoarthritis. Obesity is defined as growth of visceral white adipose tissue. On the other hand, in order to supply for metabolic needs of adipose tissue, depends on appropriate growth of blood vessels, either in number and/or in size (angiogenesis/arteriogenesis). Moreover, the very close interconnection between adipogenesis and angiogenesis has been considered in recent years. Therapeutic interventions for treating obesity by targeting vessels of adipose tissue illustrate a promising future. In this review, we discussed adipose tissue, important roles and functions of vessels in adipose tissue, obesity, and angiogenesis. We finally presented suggestions on how to use anti-angiogenesis agents for treatment of obesity as a novel approach.

Keywords: Obesity, Angiogenesis, Adipogenesis

Archive of SID

[1] PhD Student, Department of Physiology, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[2] Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Khazaei MD, PhD, Email: khazaei@med.mui.ac.ir

www.SID.ir