

## نقش آدیپوکین‌ها در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی-عروقی

**مریم اصفهانی:** دانشجوی دکتری بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. [esfahanimr21@yahoo.com](mailto:esfahanimr21@yahoo.com)

**احمد موحدیان عطاری:** استاد و متخصص بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. [movahedian@pharm.mui.ac.ir](mailto:movahedian@pharm.mui.ac.ir)

**مصطفی بارانچی:** دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. [m.Baranchi@modares.ac.ir](mailto:m.Baranchi@modares.ac.ir)

**نگار عطایی:** دانشجوی دکتری بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. [negarataei16@yahoo.com](mailto:negarataei16@yahoo.com)

\* **محمد تقی گودرز:** استاد و متخصص بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات پزشکی ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران (\*\*نویسنده مسئول). [mt.goodarzi@umsha.ac.ir](mailto:mt.goodarzi@umsha.ac.ir)

تاریخ پذیرش: ۹۶/۳/۲۳

تاریخ دریافت: ۹۶/۱/۲۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری‌های قلبی-عروقی (Cardiovascular Diseases-CVDs) مهم‌ترین علل مرگ و میر در جهان می‌باشند. چاقی به‌عنوان فاکتور مستقل بروز CVDs مطرح شده است. در این مطالعه نقش آدیپوکین‌ها در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی-عروقی بررسی شد.

**روش کار:** مطالعات اخیر انجام شده در مورد ارتباط آدیپوکین‌هایی نظیر لپتین، رزیستین، فاکتور نکروزکننده تومور آلفا، اینترلوکین-۶ منوسیت کمواتراکتانت پروتئین-۱، ویسفاتین، کمرین، آپلین، امتنن، آدیپونکتین و واسپین، با بیماری‌های قلبی-عروقی مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی از پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی Web of knowledge, Pubmed, Sciencedirect, GoogleScholar استفاده شد.

**یافته‌ها:** بافت چربی اندام اندوکراین فعالی است که مدیاتورهای بیواکتیو مهمی به نام آدیپوکین‌ها را ترشح می‌کند. این پروتئین‌ها با عملکرد پیچیده در تنظیم حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز و لیپید، در هموستاز سیستم قلبی-عروقی نیز شرکت می‌کنند. آدیپوکین‌هایی نظیر آدیپونکتین اثرات ضدالتهابی و حفاظتی بر سیستم قلبی-عروقی دارند. در وضعیت چاقی اختلال عملکرد بافت چربی وجود دارد که مشخصه آن ارتشاح سلول‌های التهابی و تولید نابجای برخی آدیپوکین‌ها است به طوری که تعادل این پروتئین‌ها مختل می‌شود؛ در این شرایط کاهش و یا افزایش برخی آدیپوکین‌ها با مکانیسم‌هایی نظیر مقاومت به انسولین، کلسیفیکاسیون عروقی، اختلال در فیبرینولیز، افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی، افزایش تشکیل فوم سل‌ها، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی و اختلال عملکرد اندوتلیال در بروز CVDs نقش ایفا می‌کنند.

**نتیجه‌گیری:** در شرایط فیزیولوژیک آدیپوکین‌ها اثرات حفاظتی بر سیستم قلبی-عروقی دارند. عدم تعادل بین آدیپوکین‌ها اثرات پاتولوژیک بر سیستم قلبی عروقی اعمال می‌کند. بی‌گمان تحقیقات بیشتر در این زمینه و اتخاذ راهکارهای مناسب، به روند بهتر پیشگیری، کنترل و درمان CVDs مرتبط کمک شایانی خواهد نمود.

**کلیدواژه‌ها:** آدیپوکین‌ها، آترواسکلروز، بافت چربی، بیماری‌های قلبی-عروقی، پاتوفیزیولوژی

### مقدمه

اهمیت است. پاتولوژی CVDs از نقص در انقباض پذیری قلب تا التهاب و آسیب به عروق خونی متغیر است. نتیجه (که البته محدود به این موارد نیز نمی‌شود) پرفشاری خون، آترواسکلروز، و اختلال اندوتلیال و میکوکارڈ می‌باشد. عواملی نظیر دیابت، چاقی، سندرم متابولیک (MetS)، و سبک زندگی (شامل فعالیت ورزشی و تغذیه) در بروز CVDs نقش دارند (۳).

یکی از اندام‌های اندوکراین بسیارفعال و مهم از نظر متابولیک، بافت چربی است. این بافت

بیماری‌های غیرواگیر عامل ۷۰٪ از کل مرگ و میر جهانی می‌باشند که در این بین، بیماری‌های قلبی-عروقی (Cardiovascular diseases-CVDs) بیشترین سهم را دارند؛ به طوری که سالانه ۱۷/۷ میلیون نفر به این علت می‌میرند (۱). تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۳۰ تعداد افرادی که از CVDs می‌میرند به ۲۳/۳ میلیون نفر خواهد رسید (۲). همچنین بیماری‌های مرتبط با آن و هزینه‌های مربوطه و عواقب اجتماعی نیز حائز

افزایش لپتین می‌شوند، و عواملی مانند فعالیت ورزشی و کاهش توده چربی بدن، میزان لپتین را کاهش می‌دهند؛ به طوری که به نظر می‌رسد تمرین هوازی با کاهش بیشتر لپتین مرتبط باشد (۹). تغییرات درازمدت در سبک زندگی شامل کاهش دریافت چربی و افزایش فعالیت فیزیکی، غلظت لپتین را کاهش می‌دهد (۱۰). یافته‌ها حاکی از آن است که افزایش لپتین خون می‌تواند در پاتوفیزیولوژی MetS دخیل باشد (۱۱).

لپتین به عنوان یک فاکتور رشد، در سلول‌های مختلف از جمله میوسیت‌های قلب نقش‌های متعددی را ایفا می‌کند. میزان لپتین پلاسما با افزایش ضخامت دیواره‌ی میوکارد و نیز توده بطن چپ مرتبط است، که نشان می‌دهد این هورمون در هایپرتروفی بطن چپ دخیل است. لپتین از طریق مسیر JAK/STAT سبب طویل شدن میوسیت‌های قلبی می‌شود (۱۲ و ۱۳).

اینفیوژن مزمن لپتین پس از انفارکتوس میوکارد (Myocardial infarction-MI) سبب دیلاتاسیون برون‌گرای بطن چپ همراه با افزایش عملکرد سیستولی می‌شود (۱۴). مطالعات بالینی نیز حاکی از ارتباط لپتین با رویدادهای کرونری است، از این رو بیمارانی که افزایش غلظت لپتین را در سرم دارند بیشتر در معرض خطر MI هستند (۱۶). مطالعات آینده‌نگر نشان می‌دهند لپتین فاکتور خطر مستقل CVDs و وقایع کرونری آتی است (۱۷ و ۱۸). در شرایط فیزیولوژیک، لپتین با تحریک نیتریک اکساید (Nitric oxide-NO) و Endothelium-derived hyperpolarizing (EDHF) سبب تحریک وازوریلکسیون وابسته به اندوتلیوم می‌شود. لپتین از طریق مکانیسم‌های AMPK (AMP-activated protein kinase) و پروتئین کیناز B/Akt، سبب فعال شدن نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (Endothelial eNOS) می‌شود، اما در شرایط پاتولوژیک نظیر چاقی و MetS اثر وازودیلاتوری به واسطه‌ی NO آسیب می‌بیند. در چاقی کوتاه مدت نقص تولید NO به واسطه‌ی لپتین توسط EDHF جبران می‌شود، اما در MetS پیشرفته، سهم EDHF در اثر همودینامیک لپتین

ملکول‌های فعال بیولوژیکی به نام آدیپوکین‌ها یا آدیپوسیتوکین‌ها را می‌سازد و ترشح می‌کند که دارای عملکردهای متنوعی از جمله نقش متابولیکی، عملکرد پیش‌التهابی، دخالت در ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix-ECM) و نیز عملکرد پیش‌آنژیوتیک و پیش‌میتوژنیک می‌باشند. شایان ذکر است که آدیپوکین‌های مترشحه از بافت چربی احشایی از نظر بیولوژیک فعال‌تر از آدیپوکین‌های مترشحه از بافت چربی زیرجلدی می‌باشند (۴). ثابت شده است در افرادی که بافت چربی گسترده‌ای دارند، دیگر فاکتورهای خطر CVDs نظیر مقاومت به انسولین، پرفشاری خون، اختلالات لیپید و افزایش خطر وقایع ترومبوفیلیک نیز افزایش می‌یابند (۵). به این ترتیب چاقی به عنوان فاکتوری مستقل در بروز CVDs در نظر گرفته می‌شود (۶). از آنجا که ترشح ملکول‌های التهابی و تولید نابجای آدیپوکین‌های ناشی از اختلال عملکرد بافت چربی به عنوان پل ارتباطی بین چاقی و CVDs محسوب می‌شود، مقاله حاضر به بررسی آدیپوکین‌های مترشحه از بافت چربی (لپتین، رزیستین، فاکتور نکروزکننده تومور آلفا، اینترلوکین-۶، منوسیت کمواتراکتانت پروتئین-۱، ویسفاتین، کمرین، آپلین، امنتین، آدیپونکتین، واسپین) که در پاتوفیزیولوژی CVDs دخیل هستند، می‌پردازد.

### ۱. لپتین (Leptin)

پروتئینی است که عمدتاً توسط بافت چربی و متناسب با میزان توده چربی بدن ساخته می‌شود. لپتین سیگنال‌های وضعیت تغذیه را از محیط به هیپوتالاموس منتقل می‌کند و با کاهش اشتها و افزایش مصرف انرژی در تنظیم درازمدت وزن بدن نقش مهمی دارد (۷). در حالت طبیعی لپتین برداشت گلوکز و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و به عنوان تنظیم‌گر فیزیولوژیک عملکرد قلبی-عروقی عمل می‌نماید و با افزایش غلظت، به عنوان فعال‌کننده پاتوفیزیولوژیک CVDs عمل می‌نماید (۸). عواملی نظیر افزایش شاخص توده بدنی (Body mass index-BMI)، جنس مؤنث، التهاب، غذاهای چرب و افزایش سن موجب

ترانس داکشن لپتین در سلول‌های اندوتلیال می‌باشند. آزمایش‌های کشت سلولی نشان می‌دهند لپتین در سلول‌های HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) (سلول‌های اندوتلیال ورید نافی انسان) سبب تجمع ROS می‌شود (۲۷). لپتین به صورت وابسته به زمان، سبب تغییر در تحرک (موبیلیتی) NF- $\kappa$ B می‌شود. همچنین، اثر تحریکی بر تولید CRP (C-Reactive Protein) (شاخص پیش‌بینی‌کننده CVDs) در سلول‌های اندوتلیال کرونر انسان دارد (۲۸).

مطالعات نشان‌دهنده رابطه‌ی لپتین با فشارخون سیستولیک و دیاستولیک می‌باشد (۲۹). این آدیپوکین بر تولید NO و نایتروژز مؤثر است و با فعال‌سازی مژمن سمپاتیک به‌ویژه در کلیه‌ها منجر به احتباس سدیم، انقباض عروق سیستمیک و افزایش فشارخون می‌شود (۳۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد لپتین می‌تواند در پاتوفیزیولوژی سندرم کرونری حاد (Acute coronary syndrome) ACS دخیل باشد.

## ۲. رزیستین (Resistin)

پروتئینی غنی از سیستئین می‌باشد که به شکل همودیمی‌دارای پل دی‌سولفید، ساخته می‌شود (۳۱). ماکروفاژها منبع اصلی رزیستین می‌باشند و TNF- $\alpha$  بر بیان آن اثر تحریکی دارد (۳۲). افراد چاق سطح سرمی بالاتر رزیستین را در مقایسه با افراد لاغر دارند که نشان‌دهنده رابطه‌ی مستقیم میزان این آدیپوکین با BMI و چربی احشایی است (۳۳). افزایش غلظت رزیستین بر ترشح و سیگنالینگ سلولی انسولین اثر مهاری دارد و نیز مصرف اسیدهای چرب آزاد (Free fatty acids) (FFAs) و متابولیسم آن‌ها را در عضله اسکلتی کاهش می‌دهد (۳۴). رزیستین سرم رابطه مثبت معناداری با مقاومت به انسولین دارد (۳۵). این آدیپوکین پل متابولیک بین التهاب و آترواسکلروز است، در افراد دیابتی و غیردیابتی میزان رزیستین با مارکرهای التهابی و متابولیک نظیر sTNF-R2 (Soluble tumour necrosis factor receptor 2) (گیرنده محلول نوع ۲ برای TNF- $\alpha$ )، IL-6

ناکارآمد می‌شود (۱۹).

گیرنده لپتین در شریان‌های کرونری آترواسکلروتیک عمدتاً در سلول‌های اندوتلیال عروق جدید انیما، ماکروفاژها/فوم سل‌ها و VSMCs (Vascular smooth muscle cell) بیان می‌شود (۷). لپتین در کلسیفیکاسیون و تمایز استئوبلاستیک سلول‌های دیواره عروق نقش تنظیمی دارد، به طوری که دیواره شریان، هدف بافتی مهم عملکرد آن می‌تواند باشد (۹). در موش‌هایی که ژن apo-E در آن‌ها حذف شده است (apo-E null mice) و به‌عنوان مدل حیوانی آترواسکلروز استفاده می‌شوند، تیمار با لپتین سبب پیشرفت سریع‌تر آترواسکلروز عروق و افزایش میزان کلسیم در دیواره عروق شد (۲۰) و برعکس کمبود لپتین در این موش‌ها روند مذکور را کند کرد (۲۱).

از دیگر مکانیسم‌های اثر لپتین در تسریع آترواسکلروز، نقش آن در تغییر فعالیت فیبرینولیتیک می‌باشد. لپتین با کاهش فعال‌کننده پلازمینوژن بافتی (Tissue plasminogen activator) (افزایش‌دهنده فیبرینولیز) و افزایش مهارکننده فعال‌کننده پلازمینوژن نوع یک -1 PAI (Plasminogen activator inhibitor-1) (مهارکننده روند فیبرینولیز) سبب اختلال در عملکرد فیبرینولیتیک خواهد شد (۲۲). این آدیپوکین بر تجمع پلاکت و ترومبوز سرخرگ‌ها نیز مؤثر است (۲۳). افزایش فاکتور بافتی (TF) (Tissue factor) به‌عنوان یک بیومارکر منتخب رویدادهای قلبی-عروقی مطرح شده است (۲۴). افزایش غلظت لپتین خون از طریق افزایش بیان TF و ملکول‌های چسبندگی سلولی (CAMs) (Cell adhesion molecules) در بیماران سندرم کرونری می‌تواند فنوتیپ پرو‌آتروژنومبوتیک را در سلول‌های اندوتلیال کرونر انسان القا کند (۲۵). به‌علاوه لپتین بر بیان TF در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی نیز اثر القایی دارد (۲۶).

این آدیپوکین با تولید استرس اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیال، در روند آترواسکلروز دخیل است. گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) (Reactive oxygen species) پیام‌رسان ثانویه در

Human coronary artery -HCAECs) endothelial cells تیمار شده با رزیستین، کاهش پتانسیل غشاء و تولید ATP میتوکندری را نشان می‌دهد که بیان گر نقص عملکرد میتوکندری می‌باشد. از سوی دیگر، کاهش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز، از آنزیم‌های مهم آنتی‌اکسیدان، در این سلول‌ها گزارش شده است. به نظر می‌رسد اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش فعالیت آنزیم‌های رداکس سلولی به واسطه‌ی رزیستین، سبب افزایش ROS می‌شود (۴۲). روندهای مذکور تشکیل ضایعه آترواسکلروتیک را تسریع می‌کنند (۴۳). مطالعات جدید روی HCAECs نشان می‌دهند رزیستین با افزایش نفوذپذیری اندوتلیال از طریق استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی p38 MAPK، در روند ضایعه عروقی نقش دارد (۴۴). در بیماران با سینه و ACS، سطح رزیستین به‌طور معناداری بالاتر گزارش شده است (۴۵)؛ این افزایش می‌تواند ناشی از رهاسازی رزیستین از پلاک‌های آترواسکلروتیک طی پارگی پلاک باشد. ماکروفاژهای ارتشاح‌یافته به آنوریس‌های آترواسکلروتیک، رزیستین را ترشح می‌کنند که به نوبه‌ی خود بر عملکرد اندوتلیال و مهاجرت VSMCs اثر می‌گذارد و در آتروژنز دخیل می‌باشند. همچنین رزیستین سبب افزایش برداشت LDL اکسید شده (Oxidized -Ox-LDL) low-density lipoprotein) توسط ماکروفاژها می‌شود و تشکیل فوم سل را تسریع می‌کند؛ به‌نظر می‌رسد این کار ناشی از افزایش در SR-A و Class B CD36 scavenger receptor (به‌واسطه رزیستین) و کاهش در پروتئین تنظیمی خارج‌کننده کلسترول ABCA-1 (1) adenosine triphosphate (ATP) binding cassette transporter) باشد (۴۶).  
به نظر می‌رسد رزیستین به‌واسطه‌ی افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و فعال‌سازی Nuclear factor (NF)-kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)، سبب تنظیم افزایشی بیان TF می‌شود و به این ترتیب وضعیت پیش‌ترومبوتیک را تسریع

6) (Interleukin LPL-A<sub>2</sub>) و (Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>) (فسفولیپاز A<sub>2</sub>) مرتبط با لیپوپروتئین) مرتبط می‌باشد. همچنین میزان آن با کلسیفیکاسیون سرخرگ کرونر (Coronary artery calcification-CAC)، مرتبط است (۳۶ و ۳۷). نکته مهم آنکه در بیماران MetS، میزان رزیستین نسبت به CRP پیش‌بینی‌کننده بهتری برای CAC است (۳۶). این پروتئین بر فاکتورهایی نظیر ET-1، MCP-1 و بر بیان ملکول‌های چسبندگی (ICAM-1 Intercellular Adhesion Molecule 1) و VCAM-1 (Vascular cell adhesion protein 1) و نیز مارکر التهابی PTX-3 (Pentraxin-3)، اثر افزایشی دارد. از این‌رو، رزیستین اثر پیش‌التهابی بر سلول‌های اندوتلیال عروق دارد و بروز آتروژنز را تسریع می‌کند (۳۸ و ۳۹). همچنین، سبب پرولیفراسیون سلول‌های عضله صاف عروق (Vascular smooth muscle cell-VSMC) به شیوه وابسته به دوز می‌شود و مهاجرت این سلول‌ها را تسریع می‌کند، که می‌تواند نشان‌گر تعامل این آدیپوکین با سلول‌های عروق باشد که به نوبه خود فاکتور مهمی در تغییرات پاتولوژیک عروق به‌شمار می‌آید (۴۰). مطالعات نشان می‌دهد افزایش بیان رزیستین در موش‌های فاقد گیرنده LDL (Low-density lipoprotein) (LDLr-/-)، منجر به فنوتیپ متابولیک پیچیده‌ای می‌شود که سبب افزایش نامناسب لپتین (تحریک مقاومت مرکزی به لپتین) و کاهش فعالیت بافت چربی قهوه‌ای می‌شود و سبب پیشرفت آترواسکلروتیک در این موش‌ها می‌شود (۴۱).  
مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد رزیستین در غلظت‌هایی که در افراد چاق وجود دارد، سبب اختلال عملکرد اندوتلیال و به ویژه سبب کاهش Endothelial NOS (nitric oxide synthase) eNOS mRNA)، کاهش میزان پروتئین و فعالیت نیتریک اکساید سنتاز شده و نیز زیست‌فراهمی NO را کاهش می‌دهد. به‌نظر می‌رسد مکانیسم این روند از طریق اعمال استرس اکسیداتیو انجام می‌شود. مطالعه در سلول‌های اندوتلیال شریان کرونر انسان

معکوس دارد (۵۳).

از دیگر اثرات مهم این سیتوکین، اختلال عملکرد اندوتلیال است. TNF- به‌طور معناداری بیان آنزیم eNOS در سلول‌های اندوتلیال را کاهش می‌دهد، سبب القای بیان mRNA آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القاپذیر (iNOS) و تنظیم کاهش بیان Endothelial NOS (nitric oxide synthase) می‌شود. این آنزیم سبب تولیدگونه‌های واکنش‌گر نیتروژن (Reactive nitrogen species-RNS) می‌شود و در ایجاد استرس نیتراتیو و اختلال عملکرد اندوتلیال مؤثر است (۵۴). از سوی دیگر با مکانیسم‌های مختلفی سبب کاهش تولید NO می‌شود. TNF- در استرس اکسیداتیو نیز نقش دارد. این سیتوکین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل‌ها را تحریک می‌کند. در حقیقت TNF- رونویسی NF- را فعال می‌نماید که بیان ژن‌های دخیل در التهاب، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد اندوتلیال را تنظیم می‌کند (۵۵ و ۵۶).

#### ۴. اینترلوکین-۶ (IL-6)

سیتوکین پیش‌التهابی است که با مکانیسم‌های متعدد در پیشرفت CVDs نقش دارد. بافت چربی از منابع مهم این سیتوکین محسوب می‌شود، به‌طوری‌که میزان آن در افراد چاق افزایش می‌یابد و با مقاومت به انسولین در این افراد مرتبط است (۵۷). IL-6 القاکننده قوی پاسخ فاز حاد در کبد است. واکنش فاز حاد با افزایش سطح فیبرینوژن که فاکتور خطر قوی بیماری‌های عروق کرونر می‌باشد، مرتبط است. همچنین پاسخ فاز حاد با افزایش ویسکوزیته خون، تعداد پلاکت‌ها و فعالیت آن‌ها مرتبط است. IL-6 مشتق از بافت چربی با مکانیسم‌های متعدد نظیر کاهش فعالیت لیپوپروتئین‌لیپاز و افزایش برداشت چربی توسط ماکروفاژها و رهاسازی تری‌گلیسیرید بر متابولیسم بدن، اثر می‌گذارد. این سیتوکین در مراحل اولیه آترواسکلروز نقش مهمی ایفا می‌کند (۵۸). مطالعات نشان می‌دهند از آنجا که افراد چاق در وضعیت پیش‌التهابی قرار دارند، سطوح IL-6 با

می‌کند (۴۷). نقش رزیستین در ترومبوز از طریق تنظیم کاهشی آنزیم Endothelial NOS eNOS (nitric oxide synthase) و تنظیم منفی NO صورت می‌گیرد (۴۸).

رزیستین سبب تنظیم افزایشی mRNA و بیان پروتئین ملکول‌های مختلف تسریع‌کننده آنژیوژنز نظیر VEGFR-1, VEGFR-2 و ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP-1, MMP-2) می‌شود. تیمار سلول‌های HUVEC با رزیستین سبب القای تولید فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF r -Vascular endothelial growth factor) می‌شود و تشکیل لوله سلول اندوتلیال را تحریک می‌کند. نکته جالب آن است که هرچند آنژیوژنز و رگ‌زایی جدید انیما به‌عنوان رویدادهای پیش‌آتروژنیک فرض می‌شوند، اما استفاده از این پدیده به‌عنوان ابزار درمانی احتمالی در درمان بیماری‌های ایسکمیک قلب مورد بررسی قرار گرفته است، بنابراین رزیستین ممکن است بتواند اطلاعات بالینی مفیدی در درمان این بیماری‌ها فراهم کند (۴۹).

#### ۳. فاکتور نکروزکننده تومور آلفا (Tumor necrosis factor alpha-TNF)

نوعی سیتوکین پیش‌التهابی است که در ماکروفاژها و بافت چربی بیان می‌شود، به‌ویژه بیان آن در بافت چربی افراد چاق به میزان زیادی افزایش می‌یابد و ارتباط معناداری با مقاومت به انسولین دارد (۵۰). افزایش تولید گلوکز کبیدی به‌واسطه این سیتوکین از مکانیسم‌های این اثر می‌باشد، مقاومت به انسولین نقش مهمی در CVDs ایفا می‌کند (۵۱).

TNF- بر متابولیسم حد واسط و به‌ویژه متابولیسم لیپیدها اثر دارد. این اثر پیچیده است و سطوح مختلفی از اثر بر بیان پروتئین تا مهار فعالیت آنزیم را شامل می‌شود. این سیتوکین برداشت FFAs را سرکوب و لیپوژنز را تسریع می‌کند و اثر تحریکی بر لیپولیز و متابولیسم کلسترول دارد (۵۲). سطح پلاسمایی TNF- با غلظت‌های کلسترول، تری‌گلیسیرید و VLDL رابطه‌ی مستقیم و با غلظت پلاسمایی HDL رابطه

رویدادهای کرونری در آن‌ها مرتبط است.

#### ۵. منوسیت کمواتراکتانت پروتئین-۱ (Monocyte chemoattractant protein-1)- MCP-1

عضوی از خانواده کموکین‌ها است که از منابع اصلی آن، بافت چربی سفید می‌باشد. سطح پلاسمایی این کموکین در بزرگسالان و کودکان چاق متناسب با آدیپوزیته شدن احشایی، افزایش می‌یابد. افزایش سطح MCP-1 عملکرد آدیپوسیت‌ها را تغییر می‌دهد و مانع از تمایز آن‌ها می‌شود. تجویز سیستمیک آن در موش، سبب القای مقاومت به انسولین خواهد شد (۵۹).

MCP-1 منوسیت‌ها را به جایگاه‌های التهابی فضای زیراندوتلیالی عروق جذب می‌کند. این سلول‌ها قادرند به ماکروفاژ تمایز یابند و با برداشت Ox-LDL، به فوم سل تبدیل شوند، به همین دلیل MCP-1 نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروز ایفا می‌کند (۶۰). مطالعات نشان می‌دهد MCP-1 یک فاکتور آنژیوژنیک مرتبط با فراخوانی منوسیت‌هاست که تشکیل ساختمان‌های شبه‌مویرگی در سلول‌های HUVEC ( Umbilical Vein Endothelial Cells) را تسریع می‌کند و نیز سبب تنظیم افزایشی فاکتور القاپذیر هیپوکسی آلفا-۱ (HIF-1α - Hypoxia-inducible factor alpha) ، VEGF و فعال‌سازی نوعی فاکتور رونویسی به نام ETS1 (E26 transformation-specific 1) می‌شود (۶۱).

مهار عمل MCP-1 توسط مهارکننده‌های مربوطه، التهاب پلاک را مهار کرده و از پارگی پلاک‌های مستعد جلوگیری می‌کند (۶۱). مطالعات نشان می‌دهند که ارتباط معنادار مستقیمی بین افزایش غلظت پلاسمایی MCP-1 و فاکتورهای خطر معمول آترواسکلروز نظیر hs-CRP، فیبرینوژن پلاسمای و ضخامت انتیما-مدیای (Intima-media thickness-IMT) سرخرگ کاروتید وجود دارد. افزایش این عامل با عوارض مرتبط با آترواسکلروز شامل سکته مغزی ایسکمیک، MI و مرگ‌ومیر CVDs مرتبط است (۵۹).

MCP-1 در میوسیت‌ها و VSMC (Vascular smooth muscle cell) قلب موش، بیان آنزیم‌های MMPs (Matrix metalloproteinases) را تحریک می‌کند و نیز موجب القای سیتوکین‌های پیش‌التهابی و آنزیم‌های MMPs در میوسیت‌های قلبی موجود در محیط کشت می‌شود که نشان‌دهنده اثر آن بر بیان ژن در سلول‌های میوکارد است. بیان MCP-1 در کاردیومیوسیت‌ها با اثر بر افزایش بیان برخی ژن‌های کدکننده دسته خاصی از پروتئین‌های پاسخ‌دهنده به استرس رتیکولوم آندوپلاسمیک و در نتیجه فعال شدن پاسخ‌های استرس رتیکولوم آندوپلاسمیک در مدل‌های حیوانی، می‌تواند در پیشرفت بیماری‌های ایسکمیک قلب مؤثر باشد (۶۲).

کموکین‌ها از جمله MCP-1 در پاتوژنز پرفشاری خون نیز نقش دارند. این ارتباط پیچیده می‌باشد اما علی‌نظر اثر بر مهاجرت ماکروفاژها و منوسیت‌ها به دیواره عروق، اختلال عملکرد اندوتلیال، اثر بر NO و اندوتلین-۱ و نیز اثر بر پرولیفراسیون VSMC از مهم‌ترین مکانیسم‌ها هستند. به نظر می‌رسد استفاده از راهکارهای درمانی جدید بر مبنای مهار فرآیندهای التهابی در دیواره عروق و اثر بر عملکرد کموکین‌ها، بتواند در درمان پرفشاری خون مؤثر باشند (۶۳).

#### ۶. ویسفاتین (Visfatin)

آدیپوکین جدیدی است که توسط چربی احشایی، چربی زیر جلدی، مغز استخوان، کبد و عضله تولید می‌شود (۶۴). در بافت چربی نه تنها آدیپوسیت‌ها بلکه سلول‌های التهابی نظیر ماکروفاژهای فعال شده که ترشح آن‌ها در بافت چربی به میزان زیادی با چاقی افزایش می‌یابد، این آدیپوکین را تولید می‌کنند. مطالعات متعددی، افزایش سطح پلاسمایی ویسفاتین را در شرایط بالینی مختلف نظیر چاقی، T2D (دیابت نوع ۲) و MetS (Metabolic syndrome) مطرح کرده‌اند. بررسی متآنالیز استفاده از ویسفاتین را به‌عنوان فاکتور پیش‌بینی‌کننده چاقی، وضعیت دیابت، مقاومت به انسولین، MetS و CVDs مطرح نموده است (۶۵-۶۷). البته مطالعاتی وجود دارد که نشان

کرونی تولید می‌شود (۷۴). غلظت پلاسمایی کمترین رابطه مثبتی با عوامل مهم MetS نظیر BMI، فشارخون و تری‌گلیسیرید خون دارد (۷۵). در بیماران مبتلا به این سندرم افزایش کمترین سرم می‌تواند به‌عنوان مارکر پیش‌بینی‌کننده وجود CAD در نظر گرفته شود (۷۴). تغییر سبک زندگی (رژیم غذایی کم‌کالری و داشتن فعالیت ورزشی) مستقل از توده چربی احشایی، آدیپونکتین و hs-CRP (High-sensitivity CRP) می‌تواند سطح کمترین خون و HOMA-IR را کاهش دهد (۷۶). نکته مهم آن است که به‌نظر می‌رسد کمترین سبب تنظیم آدیپوسیت‌های انسانی می‌شود (۷۷) و نیز می‌تواند نقش تنظیمی در تولید برخی از سیتوکین‌های پیش‌التهابی داشته باشد (۷۸). افزایش بیان کمترین در بافت چربی اطراف آئورت و سلول‌های عضله صاف آئورت در بیماران مبتلا به فشارخون نسبت به افراد با فشارخون طبیعی گزارش شده است (۷۹). این پروتئین به‌عنوان عامل کمواتراکتانت برای سلول‌های ایمنی نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها، شناخته شده است (۸۰) و اثرات خود را از طریق گیرنده ۱ شبه کمترین (CMKLR1 یا ChemR23) که گیرنده جفت‌شده با G-پروتئین خاصی است اعمال می‌کند. بیان این گیرنده در آدیپوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال عروق و نیز توسط فوم سل‌ها در ضایعات آترواسکلروتیک مشخص شده است (۸۱ و ۸۲). نقش احتمالی کمترین به‌عنوان تنظیم‌کننده عملکرد ماکروفاژ در جایگاه‌های التهاب عروقی مطرح شده است: کمترین توانایی فراخوانی ماکروفاژها را دارد و نیز سبب افزایش برداشت کلسترول و تشکیل فوم سل می‌شود (۸۳). همچنین سبب تسریع چسبندگی ماکروفاژها به پروتئین‌های ECM (Extracellular matrix) و CAMs (Cell adhesion molecules) از طریق سیگنالینگ CMKLR1 (Chemokine like receptor 1) می‌شود که نشان‌دهنده نقش آن در فراخوانی و احتباس ماکروفاژها در جایگاه‌های التهابی می‌باشد (۸۴). کمترین، مهاجرت ماکروفاژ و

می‌دهد سطح ویسفاتین در این شرایط تغییر نکرده و یا کاهش می‌یابد؛ این تفاوت‌ها می‌تواند نشان‌دهنده تنظیم چندعاملی ویسفاتین باشد (۶۸). افزایش سطح ویسفاتین به‌عنوان مارکر آترواسکلروز مطرح شده است. در فاز حاد بیماری‌های شریان کرونری (CADs) و به‌طور اختصاصی‌تر در ACS (Acute coronary syndrome)، ارتباط مثبتی بین افزایش مارکرهای التهابی نظیر IL-6 و MCP-1 و سطح ویسفاتین بدن، گزارش شده است (۶۹). در بیماران عروق کرونری و MI نیز رابطه مثبت بین سطح ویسفاتین و ناپایداری ضایعات آترواسکلروتیک نشان داده شده است. در پلاک‌های کاروتید افراد دارای علامت، بیان ژن ویسفاتین افزایش می‌یابد. بر اساس بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی، ویسفاتین در نواحی غنی از ماکروفاژهای مملو از لیپید، افزایش بیان دارد (۷۰). نکته جالب آن است که بیان ویسفاتین در چربی پریکارد و چربی دور آئورت نیز رابطه مثبتی با آترواسکلروز شریان کرونری دارد (۷۱). ویسفاتین به‌عنوان ملکول تسریع‌کننده ناپایداری و پارگی پلاک در انواع مختلف ACSs مطرح شده است (۷۲). این آدیپوکین دارای عملکردهای قلبی-عروقی مستقیم می‌باشد و سبب پرولیفراسیون VSMCs می‌شود که نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز دارند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند این آدیپوکین با فعال‌سازی NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) وابسته به ROS، بیان CAMs نظیر VCAM-1، ICAM-1 را افزایش می‌دهد و سبب تسریع چسبندگی منوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال می‌شود. این مشارکت می‌تواند بیان‌گر نقش احتمالی ویسفاتین در پاتوژنز اختلال عملکرد اندوتلیال و روند آترواسکلروز باشد (۷۳).

#### ۷. کمترین (Chemerin)

آدیپوکین تازه شناخته‌شده‌ای است که به شکل پروکمترین از چربی احشایی، کبد، بافت چربی اطراف عروق (PVAT-Perivascular adipose tissue) و نیز VSMCs در آئورت و دیواره شریان

ضروری می‌باشد.

## ۸. آپلین (Aplin)

پپتیدی اندوزن است که به فرم پره‌پروپیتیدی با ۷۷ اسید آمینه تولید می‌شود و در ادامه به پپتیدهای کوتاه تری تجزیه می‌گردد (آپلین-۳۶، آپلین-۱۹، آپلین-۱۷، آپلین-۱۶، آپلین-۱۳، آپلین-۱۲) که فعالیت‌های بیولوژیک نسبتاً مشابهی دارند (۹۲). گیرنده آپلین (به‌عنوان APJ رسپتور نیز شناخته می‌شود) یک گیرنده جفت‌شده با G-پروتئین، می‌باشد (۹۳). بیان این پروتئین و گیرنده‌اش در بافت چربی، سیستم اعصاب مرکزی شامل هیپوتالاموس و سلول‌های اندوتلیال عروق نشان داده شده است. بیان گیرنده در سلول‌های اندوتلیال، VSMCs (Vascular smooth muscle cell) و نیز کاردیومیوسیت‌ها وجود دارد که سبب اثرات اتوکراین و پاراکراین در قلب می‌شود (۹۴ و ۹۵). در افراد چاق، آپلین پلاسما و سطح انسولین به میزان چشمگیری افزایش می‌یابد که می‌تواند نشان‌دهنده اثر تنظیمی متقابل انسولین و آپلین باشد (۹۶). در موش‌های مبتلا به MetS، آپلین سبب بهبود تحمل گلوکز، اصلاح و افزایش مصرف گلوکز می‌شود (۹۷). سیگنالینگ آپلین در شرایط پاتولوژیک، عملکردهای قلبی-عروقی مانند فشارخون و بالانس مایعات را تنظیم می‌کند (۹۸). مطالعات *in vivo* و *in vitro* در مدل‌های حیوانی نشان داده است که آپلین سبب افزایش قدرت انقباض قلب می‌شود (۹۵ و ۹۹). نقش اندوژنوس آپلین-APJ در عملکرد پایه قلب در شرایط استرس اثرات بیشتری دارد. موش‌های فاقد این مسیر در پاسخ به استرس قلبی نظیر فعالیت ورزشی نمی‌توانند برون‌ده قلبی را افزایش دهند (۱۰۰). تمرین ورزشی بلندمدت شنا، سبب کاهش فشارخون سیستولیک و کاهش پاتوژنز پرفشاری خون از طریق تنظیم افزایشی تولید آپلین و سیستم آپلین/APJ در بافت‌های قلبی-عروقی در موش‌های دارای پرفشاری خون خودبخودی شد (۱۰۱). نشان داده شده است که کاهش سختی شریانی به‌وسیله تمرین ورزشی با افزایش سطح پلاسمایی آپلین در افراد مسن سالم مرتبط

سلول دندریتیک نابالغ را افزایش می‌دهد و در تنظیم مهاجرت ماکروفاژ در مراحل مختلف آترواسکلروز دخیل می‌باشد (۸۰). بیان کمترین در فوم سل و آدیپوسیت اطراف عروق در جایگاه‌های آئورت و شریان‌های کرونری با شدت آترواسکلروز، رابطه مثبتی دارد و به‌نظر می‌رسد تولید کمترین لوکال در فرآیند آترواسکلروز نقش داشته باشد (۸۵). کمترین دارای اثر آنژیوژنیک و ژلاتینولیتیک (از طریق القاء و فعال‌سازی MMP-2 و MMP-9) بر سلول‌های اندوتلیال است، این آدیپوکین مسیره‌های MAPK و PI3k/Akt را که در آنژیوژنز و بقای سلول نقش مهمی دارند، فعال می‌کند (۸۶). بررسی در سلول‌های اندوتلیال آئورت انسان (Human aortic epithelial cells-HAECs) نشان می‌دهد تیمار این سلول‌ها با کمترین سبب افزایش تولید ROS میتوکندریایی و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با اتوفاژی نظیر Atg12- beclin-1, Atg-7, Atg5 می‌شود (۸۷). این نتایج نشان‌دهنده نقش بالقوه کمترین در پیشرفت و ناپایداری‌سازی پلاک‌های آترواسکلروزی است که به‌وسیله‌ی فعال‌سازی CMKLR1 انجام می‌شود (۸۵). مطالعات جدید حاکی از آن است که افزایش سطح پلاسمایی کمترین مرتبط با ACS است (۸۸). تحقیقات نتایج ضدونقیضی در خصوص اثر کمترین بر التهاب عروقی نشان می‌دهند. برخی مطالعات آزمایشگاهی نشان‌دهنده اثرات ضدالتهابی کمترین در سلول‌های اندوتلیال عروق از طریق مهار بیان VCAM-1 ناشی از TNF- $\alpha$  و چسبندگی منوسیت‌ها در سلول‌های اندوتلیال عروق می‌باشد. اینکار با مهار فعال‌سازی NF- $\kappa$ B و P38 از طریق تحریک سیگنالینگ Akt/eNOS و تولید NO انجام می‌شود (۸۹). مطالعات دیگر نشان‌دهنده اثر القایی کمترین بر بیان ملکول‌های چسبندگی نظیر ICAM و E-selectin است (۹۰). بررسی روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که کمترین تولید NO را کاهش و تجزیه آن را افزایش و سیگنالینگ گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) وابسته به NO را نیز کاهش می‌دهد و به این ترتیب سبب اختلال عملکرد عروقی می‌شود (۹۱). بنابراین به‌نظر می‌رسد تحقیقات بیشتر در این زمینه



و گیرنده‌اش در پلاک آترواسکلروتیک وجود دارند. این پروتئین برخی فرآیندهای پاتولوژیک ناشی از Ang-II را در آترواسکلروز با فعال‌سازی eNOS و تولید NO، مهار می‌کند (۱۱۵ و ۱۱۶). از سوی دیگر، مطالعات حیوانی نشان داده است افزایش بیان گیرنده آپلین توسط VSMCs، مسیر پاراکرینی را در عروق آسیب‌دیده ایجاد می‌کند که سبب تحریک تقسیم این سلول‌ها و مهاجرت آن‌ها به انتیمای جدید می‌شود (۱۱۷). برخی مطالعات نشان‌دهنده آن است که سیستم آپلین-APJ، مدیاتور استرس اکسیداتیو در بافت عروقی می‌شود (۱۱۸) و دارای خواص ضدالتهابی در آدیپوسیت‌ها است (۱۱۹). همچنین رابطه معکوس سطح پلاسمایی این آدیپوکین با مارکرهای التهابی (CRP, IL-6) در بیماران همودیالیز نشان داده شده است (۱۲۰). اینکه فعال‌سازی گیرنده آپلین در آترواسکلروز چه نتایجی دارد تحقیقات بیشتری را می‌طلبد که به‌ویژه با استفاده از آنتاگونیست‌های اختصاصی این گیرنده می‌تواند انجام شود.

آپلین با محدود کردن التهاب ماکروفاژ و احتمالاً از طریق فعال‌سازی کموکین و مهار سیتوکین‌های التهابی، از تشکیل آنوریسم آئورتیک در مدل حیوانی جلوگیری می‌کند (۱۲۱). اثرات حفاظتی این آدیپوکین در MI نیز مورد بررسی قرار گرفته است؛ آپلین سبب افزایش آنژیوژنز و کاهش نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال عروق ریز از طریق افزایش بیان VEGFR2 و Tie-2 در این سلول‌ها می‌شود (۱۲۲).

کاهش میزان آپلین خون در بیماران هیپرتانسیون اولیه ثابت شده است. سطح پلاسمایی پایین‌تر آپلین رابطه مستقلاً با نقص عملکرد سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ دارد (۱۲۳ و ۱۲۴). تغییرات ژنتیکی در آپلین احتمالاً در هیپرتانسیون اولیه و بروز هیپرتانسیون وابسته به سن نقش دارد (۱۲۵). برخی مطالعات اثر فرم‌های مختلف آپلین (آپلین-۱۲، آپلین-۱۳، آپلین-۳۶) را در کاهش فشارخون شریانی نشان داده‌اند، لازم به ذکر است این اثر با مکانیسم وابسته به NO انجام می‌شود (۱۲۶ و ۱۲۷). البته اثرات درازمدت اعمال تغییر در مسیر آپلین و اثر آن بر فشارخون

می‌باشد (۱۰۲). آپلین آگروژنوس از طریق افزایش حساسیت میوفیلامنت‌ها به کلسیم، دارای اثر اینوتروپیک مثبت در قلب است (۱۰۳). این پروتئین در سیستم قلبی-عروقی در تنظیم تون عروقی نقش دارد، به‌طوری‌که به‌عنوان وازودیلاتور وابسته به اندوتلیوم و وازوکانستریکتور مستقل از اندوتلیوم عمل می‌کند (104-106). شواهدی از نقش آپلین/رِسپتور در CVDs وجود دارد و تغییرات غلظت آپلین در نارسایی قلبی گزارش شده است، به‌طوری‌که افزایش آن در مراحل اولیه بیماری (۱۰۷) و طبیعی شدن یا کاهش آن در مراحل آخر بیماری نشان داده شده است (۱۰۷ و ۱۰۸). در حقیقت با وخیم‌شدن شرایط بیماری، سطح آپلین کاهش می‌یابد که منعکس‌کننده اثر اختلال عملکرد اندوتلیال بر تولید آپلین است (۱۰۹).

بیان این پروتئین و گیرنده آن در موش‌های مبتلا به نارسایی قلب ایسکمیک افزایش می‌یابد (۱۱۰ و ۱۱۱). به‌نظر می‌رسد آپلین در مدل‌های حیوانی نارسایی قلبی، دارای اثر حفاظتی از آسیب ناشی از ایسکمیک-رِپرفیوژن (I-R) می‌باشد (۱۱۲).

مدل‌های حیوانی نارسایی قلبی ثابت کرده است آنژیوتانسینون-۲ سبب تنظیم کاهش آپلین می‌شود. در درمان نارسایی قلبی، بخشی از فواید استفاده از بلوکه‌کننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین از طریق بازگرداندن آپلین صورت می‌گیرد (۱۱۳). آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin-converting enzyme -ACE2) در پیشگیری یا تأخیر آترواسکلروز مهم می‌باشد و بیان آن در موش‌های فاقد ژن آپلین تنظیم کاهش دارد. آپلین سبب القای فعالیت پروموتور ACE2 شده و سیگنالینگ آن سبب القای ACE2 در قلب در حال تکامل می‌شود؛ البته در خصوص نقش محور آپلین-ACE2 در رشد و تکامل قلب نیاز به تحقیقات بیشتر می‌باشد (۱۱۴).

نقش آپلین در آترواسکلروز مبهم می‌باشد. افزایش بیان این آدیپوکین در شریان‌های کرونری آترواسکلروتیک گزارش شده است. همچنین آپلین

ناشناخته مانده است.

سطح سرمی آپلین در بیماران فیبریلاسیون آتریال (Atrial fibrillation - AF) در مقایسه با افراد کنترل پایین تر است (۱۲۸). سطح پلاسمایی پایین آپلین، فاکتور پیش‌آگهی مستقل برای عود آریتمی در بیماران تحت درمان ضدآریتمی می‌باشد (۱۲۹). به‌نظر می‌رسد که آپلین به دلیل اثر روی انتشار پتانسیل عمل و انقباض‌پذیری در کاردیومیوسیت‌ها، پاتوفیزیولوژی AF را تعدیل می‌نماید. آپلین در کاردیومیوسیت‌های طبیعی و دارای نقص، کوتاه‌شدن سارکومر را افزایش می‌دهد. به‌علاوه سرعت هدایت در تک لایه‌های میوسیت‌های قلبی کشت‌شده موش نوزاد را تقویت می‌کند (۱۰۳).

#### ۹. امنتین (Omentin)

امنتین یا اینتلیکتین پروتئینی است که ابتدا در چربی امنتال کشف شد، این آدیپوکین عمدتاً توسط بافت چربی احشایی و به‌خصوص در سلول‌های عروق استرومال بافت چربی بیان می‌شود تا در بافت چربی زیرجلدی (۱۳۰). امنتین در قلب، ریه‌ها، تخمدان و جفت نیز بیان می‌شود (۱۳۱). در افراد چاق و دارای اضافه وزن، غلظت امنتین خون کاهش می‌یابد و با کاهش وزن میزان آن افزایش می‌یابد (۱۳۲ و ۱۳۳). دوازده هفته فعالیت ورزشی هوازی در افراد چاق، موجب کاهش فاکتورهای خطر قلبی-عروقی و به تناسب آن افزایش امنتین پلازما می‌شود (۱۳۴).

در بیماران مبتلا به اختلالات مرتبط با چاقی نظیر T2D، MetS، آترواسکلروز و CADs، امنتین پلازما کاهش می‌یابد (۱۳۵-۱۳۸). در آدیپوسیت‌های انسان، این آدیپوکین سبب تحریک برداشت گلوکز به‌واسطه‌ی انسولین می‌شود و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد (۱۳۹). کاهش امنتین خون با افزایش فاکتورهای خطر متابولیک مرتبط است و به‌نظر می‌رسد به‌عنوان بیومارکری برای ارزیابی فاکتورهای خطر متابولیک استفاده شود (۱۴۰). مقادیر پلاسمایی پایین این پروتئین با BMI، فشارخون سیستولیک، HbA1c و کلسترول تام رابطه عکس و با

میزان HDL رابطه مستقیم دارد (۱۴۱).

مقادیر پایین امنتین خون با شیوع بیماری‌های کرونری قلب در مردان (۱۴۱) و با وجود و شدت این بیماری‌ها در زنان یائسه مرتبط است (۱۴۲). مطالعات نشان می‌دهند سطح سرمی این آدیپوکین با ACS و آنژین پکتورس پایدار مرتبط می‌باشد (۱۴۳). امنتین سرم رابطه معکوس با وجود و شدت آنژیوگرافیک CADs در بیماران MetS دارد و استفاده از این پروتئین به‌عنوان بیومارکر بالقوه در پیش‌بینی CADs و پیشرفت آن در بیماران MetS پیشنهاد شده است (۱۴۴).

امنتین سبب افزایش فعال‌سازی eNOS می‌شود، لذا می‌توان گفت بر روند اختلال عملکرد اندوتلیال اثر اصلاحی دارد (۱۳۲). پیش‌تیمار با امنتین، انقباض ناشی از نورآدرنالین در عروق خونی ایزوله رت را مهار می‌کند؛ همچنین در شریان‌های مزانتریک و آئورت که به‌واسطه‌ی این هورمون منقبض شده‌اند، امنتین مستقیماً سبب شل‌شدن عروقی وابسته به اندوتلیوم می‌شود (۱۴۵). با توجه به اثر وازودیلاتوری مذکور و این واقعیت که امنتین به میزان زیادی در بافت چربی اطراف عروق (مثلاً بافت اپی‌کارد) بیان می‌شود (۱۴۶)، می‌توان پذیرفت که این پروتئین نه تنها در آترواسکلروز کرونری بلکه در دیگر اختلالات قلبی-عروقی مرتبط با چاقی به‌خصوص هیپرتانسیون نیز نقش داشته باشد. مطالعات *in vitro* نشان می‌دهد امنتین، مهاجرت و آنژیوژنز ناشی از عواملی مانند CRP و VEGF در سلول‌های اندوتلیال انسان را کاهش می‌دهد (۱۴۷). همچنین با مکانیسم آنتی‌اکسیداتیو، مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به‌واسطه PDGF-BB (فاکتور رشد مشتق از پلاکت-BB) را مهار می‌کند (۱۴۸). این آدیپوکین فعال‌سازی NF- $\kappa$ B ناشی از تحریک CRP، TNF- $\alpha$  و سرم انسان را در سلول‌های اندوتلیال انسان کاهش می‌دهد (۱۴۷). همچنین بیان CAMs تحریک شده با TNF- $\alpha$  را در سلول‌های اندوتلیال (با سرکوب مسیر NF- $\kappa$ B) مهار می‌کند (۱۴۹). از سوی دیگر، امنتین با مهار بیان سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) در سلول‌های اندوتلیال عروقی تحریک شده با TNF- $\alpha$ ، دارای نقش ضدالتهابی است؛

معدنی‌سازی ماتریکس را در VSMCs در حال کلسیفیه، سرکوب می‌کند. این نشان می‌دهد سطح پایین‌تر آمنتین در افراد چاق به‌ویژه در چاقی احشایی، در روند کلسیفیکاسیون شریانی نقش دارد که آمنتین می‌تواند نقش محافظتی در برابر آن داشته باشد (۱۵۶).

به این ترتیب، به‌نظر می‌رسد آمنتین با توجه به نقشی که در CVDs دارد نظیر وازودیلاتاسیون، مهار مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و آنژیوژنز، یک آدیپوکین محافظتی و ضدالتهابی است. از آنجا که این آدیپوکین نسبتاً تازه شناخته شده است می‌توان انتظار داشت نقش‌های بیشتری از آن در CVDs روشن شود.

#### ۱۰. آدیپونکتین (Adiponectin)

یکی از فراوان‌ترین پپتیدهای تولیدی توسط بافت چربی می‌باشد که دارای خواص ضدالتهابی و ضدآتروژنیک است (۱۵۷). این پروتئین به میزان فراوانی توسط بافت چربی، کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و عضله اسکلتی بیان می‌شود (۸۲ و ۱۵۸). برخلاف بیشتر آدیپوکین‌ها، غلظت آدیپونکتین خون در چاقی و اختلالات مرتبط با آن شامل مقاومت به انسولین، T2D، بیماری‌های کرونری قلب، سکته مغزی و بیماری‌های کبدچرب غیرالکلیک کاهش می‌یابد (۱۶۱-۱۵۹).

سطح سرمی آدیپونکتین شاخص پیش‌بینی‌کننده مقاومت به انسولین در بیماران T2D است و می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری داشته باشد (۱۶۲ و ۱۶۳). این آدیپوکین دارای نقش‌های حفاظتی متعددی در برابر MetS است (۱۶۴).

AdipoR1، AdipoR2 گیرنده‌های آدیپونکتین می‌باشند که به میزان فراوانی به ترتیب در عضله اسکلتی و کبد بیان می‌شوند که در سلول‌های اندوتلیال و کاردیومیوسیت‌ها نیز بیان دارند؛ بنابراین نقش سیگنالینگ مهمی در اثرات عروقی و میوکاردی آدیپونکتین دارند (۱۶۵ و ۱۶۶). T-کادهرین گیرنده دیگری است که از نظر ساختمانی با دو گیرنده دیگر متفاوت می‌باشد. این گیرنده به میزان زیادی در قلب، عضله صاف و اندوتلیوم بیان

احتمالاً این کاراز طریق فعال‌سازی مسیر AMPK/eNOS/NO انجام می‌شود (۱۵۰). به نظر می‌رسد آمنتین نقش مهمی در ارتباط بین التهاب، آنژیوژنز و پاتوژنز آترواسکلروز (۱۵۱)، به‌خصوص در پیشگیری از آترواسکلروز دارد (۱۵۲).

مطالعات حیوانی نشان می‌دهد مکمل‌سازی با آمنتین انسانی پیش از ایسکمی یا پس از رپرفیوژن، در محدود کردن آسیب I-R میوکارد مؤثر است (۱۵۳). آمنتین آپوپتوز ناشی از I-R را کاهش می‌دهد و به این ترتیب سبب کاهش اندازه میوکارد انفارکته پس از I-R می‌شود (۱۵۳). آمنتین فسفریلاسیون AMPK و یا AKt را در سلول‌های اندوتلیال موجود در محیط کشت تحریک می‌کند (۱۵۰) و نیز فعال‌سازی این دو مسیر را در میوسیت‌های کشت‌شده و قلب ایسکمیک موش افزایش می‌دهد (۱۵۳).

برخی مطالعات رابطه مستقل و معکوس آمنتین خون با IMT (Intima-media thickness) کاروتید را نشان داده‌اند و اندازه‌گیری آمنتین خون را در ارزیابی IMT کاروتید مفید دانسته‌اند (۱۵۴). آمنتین خون در بیماران T2D در مقایسه با افراد کنترل کاهش معناداری دارد و در بیماران دیابتی که پلاک کاروتید دارند نسبت به بیماران بدون پلاک این کاهش بیشتر می‌باشد. آنالیزهای رگرسیون نشان می‌دهد میزان آمنتین سرم، فاکتور مستقل برای وجود پلاک کاروتید در بیماران T2D است (۱۵۲).

در مطالعات حیوانی، آمنتین کلسیفیکاسیون شریانی را کاهش می‌دهد و با تنظیم مسیر سیگنالینگ فعال‌کننده گیرنده برای فاکتور هسته‌ای کاپا-بتا (RANKL)، از دست رفتن استخوانی را نیز بهبود می‌بخشد (۱۵۵). اثر آمنتین بر تمایز استئوبلاستیک VSMCs در حال کلسیفیه، نشان داد این آدیپوکین می‌تواند از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt تمایز استئوبلاستیک این زیرگروه از سلول‌های عضله صاف آئورت را مهار کند. همچنین این پروتئین بیان mRNA آلکالن فسفاتاز و استئوکلسین را مهار و فعالیت آلکالن فسفاتاز، تولید پروتئین استئوکلسین و

فاکتورهای خطر، در ایجاد هیپرتانسیون نقش داشته باشد (۱۸۴).

آدیپونکتین با محدودسازی هایپرتروفی میوکارد در پاتولوژی ری‌مدلینگ قلبی نیز نقش دارد؛ غیرفعال‌سازی ژن آدیپونکتین در موش موجب شد تا در شرایط افزایش بار فشار (Pressure overloaded)، از طریق کاهش سیگنالینگ AMPK و نقص در متابولیسم گلوکز، ری‌مدلینگ پیش‌رونده قلب روی دهد (۱۸۵). محور تنظیمی آدیپونکتین-AMPK، اثر تنظیمی منفی بر تغییرات سیگنالینگ درون سلولی و متابولیسم مرتبط با افزایش هایپرتروفی قلب دارد. اثرات آنتی‌هایپرتروفیک آدیپونکتین پس از MI از طریق گیرنده‌های AdipoR1, AdipoR2 که هر دو در میوسیت‌ها و بافت قلب بیان می‌شوند، صورت می‌گیرد (۱۸۶). این پروتئین از طریق فعال‌سازی COX-2 و AMPK و مهار TNF- در مقابل آسیب I-R میوکارد نیز اثر حفاظتی دارد و این اثر از طریق تنظیم مسیرهای سیگنالینگ مستقل انجام می‌شود که در آن عملکرد آنتی‌آپوپتوتیک ناشی از AMPK و عملکرد ضدالتهابی COX-2 هر دو دخیل هستند (۱۸۰). آدیپونکتین در پاسخ به I-R در بافت میوکارد آسیب‌دیده تجمع می‌یابد و با مهار استرس اکسیداتیو (مهار بیان iNOS و NADPH oxidase)، میوکارد را حفظ می‌کند (۱۸۷ و ۱۸۸).

غلظت آدیپونکتین در بیماران آنژین پایدار و ناپایدار نسبت به افراد کنترل، پایین‌تر می‌باشد که می‌تواند طبقه‌بندی و شناسایی این بیماران را تسهیل نماید (۱۸۹). غلظت بالای آدیپونکتین با ریسک کمتر MI همراه است و این رابطه، مستقل از میزان CRP و وضعیت گلیسمیک می‌باشد (۱۹۰). مقادیر آدیپونکتین به‌سرعت پس از MI کاهش می‌یابد و این کاهش، رابطه عکس با میزان CRP دارد که نشان‌دهنده ارتباط هیپوآدیپونکتینمی با افزایش پاسخ التهابی به ایسکمی حاد میوکارد است (۱۹۱).

به‌طور خلاصه آدیپونکتین از طریق مسیرهای COX-2 و AMPK، کاهش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال، افزایش تولید NO، کاهش فعالیت

می‌شود (۱۶۷).

مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد، مستقل از فاکتورهای خطر قلبی-عروقی متداول، هیپوآدیپونکتینمی را به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده ACS، CADs، MI و بیماری‌های مغزی-عروقی ایسکمیک معرفی کرده‌اند (۱۶۸). اثرات آنتی‌آترواسکروتنیک آدیپونکتین از طریق مکانیسم‌های متعددی اعمال می‌شود: جلوگیری از تغییر شکل ماکروفاژ به فوم سل (۱۶۹ و ۱۷۰)؛ سرکوب چسبندگی منوسیت به اندوتلیوم عروق، تنظیم eNOS (آنزیم مهم در تولید NO) (۱۷۱)؛ مهار iNOS و تولید سوپراکساید و پراکسی‌نیتريت (ONOO<sup>-</sup>) (۱۷۲)؛ مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، افزایش بیان سیتوکین‌های ضدالتهابی و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز در ماکروفاژها (۱۷۳)؛ تغییر پلاریزاسیون ماکروفاژ از وضعیت پیش‌التهابی به فنوتیپ ضدالتهابی (۱۷۴)؛ همچنین افزایش دهنده بیان ABCA1 (۱۷۵) در هپاتوسیت‌های سازنده HDL که ترانسپورتر مهمی در انتقال معکوس کلسترول و ورود آن به HDL می‌باشد (۱۷۶)؛ اعمال اثرات آنتی‌اکسیداتیو نظیر مهار تولید ROS ناشی از گلوکز بالا (۱۷۷) و Ox-LDL (۱۷۸) در سلول‌های اندوتلیال.

آدیپونکتین با تحریک اثرات متقابل بین AKt و AMPK در سلول‌های اندوتلیال، آنژیوژنز را افزایش می‌دهد (۱۷۹). همچنین نقش آنتی‌آپوپتوتیک آدیپونکتین به‌علت جریان آبشاری AMPK (۱۸۰) و نیز فعال‌سازی سرآمیداز و در نتیجه مهار فعالیت کاسپاز-۸ اعمال می‌شود (۱۸۱).

سطح آدیپونکتین از طریق مکانیسم‌های متعددی نظیر افزایش فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین و سیستم اعصاب سمپاتیک و اختلال عملکرد اندوتلیال، با افزایش فشارخون مرتبط است (۱۸۲ و ۱۸۳). به‌نظر می‌رسد هیپوآدیپونکتینمی، سخت‌شدن آئورت را در مبتلایان به هیپرتانسیون اولیه و خیم‌ترمی‌کند، بنابراین می‌توان انتظار داشت هیپوآدیپونکتینمی ارتباط مهمی با هیپرتانسیون مرتبط با چاقی داشته باشد. هرچند به‌نظر می‌رسد هیپوآدیپونکتینمی در افراد غیردیابتی، مستقل از

AMPK صورت می‌گیرد. همچنین، مانع از بیان ژن‌های CAMs وابسته به NF- $\kappa$ B (مانند VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) می‌شود (۱۹۶).

مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد واسپین سلول‌های اندوتلیال عروق را از آپوپتوز القاشده با FFAs (Free fatty acids) محافظت می‌نماید؛ این کار از طریق افزایش بیان مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt انجام می‌شود. این مطالعه ثابت کرده است سلول‌های عروق می‌توانند هدف واسپین باشند که نشان‌دهنده اثرات مفید آن بر آترواسکلروز است (۱۹۷).

مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان می‌دهند واسپین از طریق کاهش آسیمتریکی دی‌متیل‌گلیسین (ADMA) -فاکتور خطر CVDs-زیست‌فراهمی NO را در سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهد. واسپین فسفریلاسیون STAT3 را افزایش و به این ترتیب فعالیت eNOS وابسته به STAT3 را افزایش می‌دهد (۱۹۸).

واسپین از مهاجرت SMCs (مرحله مهمی در روند آترواسکلروز است) به واسطه PDGF-BB مانع می‌کند (۱۹۹).

غلظت سرمی پایین‌تر واسپین در افراد مبتلا به CAD در مقایسه با افراد کنترل و نیز در افراد دارای فشارخون سیستولیک بالاتر در مقایسه با افراد کنترل دارای فشارخون نرمال گزارش شده است. احتمالاً واسپین به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده CAD بتواند به‌کار رود (۲۰۰). بین وجود و شدت استنوز کرونری با غلظت واسپین نیز رابطه معنی‌داری گزارش شده است (۲۰۱). به‌نظر می‌رسد واسپین با داشتن اثرات آنتی‌آپوپتوتیک در سلول‌های اندوتلیال، ضدالتهابی و ضد‌مهاجرتی در VSMCs، نقش حفاظتی در پاتوژنز آترواسکلروز داشته باشد.

مکانیسم اثر پروتئین‌های ترشح شده از بافت چربی بر ایجاد CVDs در شکل ۱ خلاصه شده است.

### نتیجه‌گیری

با توجه به ارتباط ثابت‌شده چاقی و ابتلا به

TNF- $\alpha$ ، اثرات آنتی‌آترواسکلروتیک و ممانعت از مهاجرت VSMCs، بر سیستم قلبی-عروقی اثر می‌گذارد.

### ۱۱. واسپین (Vaspin)

یکی از جدیدترین آدیپوکین‌های کشف شده، مهارکننده سرین پروتئاز مشتق از بافت چربی احشایی است، که دارای نقش تنظیمی در متابولیسم گلوکز و لیپید است (۱۹۲). تجویز واسپین نو ترکیب در موش‌های چاق القاشده با رژیم غذایی (Diet-induced obesity-DIO) به‌طور معناداری تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. این اثرات مفید، سبب نرمال کردن میزان گلوکز خون و تغییر در بیان ژن‌های دخیل در پاتوژنز مقاومت به انسولین مانند رزیستین، لپتین، TNF- $\alpha$ ، GLUT-4 و آدیپونکتین می‌شود (۱۹۳).

رابطه مثبت بین سطح واسپین سرم و مارکرهای MetS نشان داده شده است. در یک مطالعه کوهورت مشخص شد کاهش فعالیت فیزیکی به‌همراه درصد بالاتر چربی کل بدن و افزایش میزان انسولین ایمنوراکتیو در وضعیت ناشتا با افزایش میزان واسپین مرتبط است (۱۹۴). مطالعات متعدد تغییرات سطح سرمی واسپین را در کاهش وزن ناشی از تغییرات سبک زندگی، رژیم غذایی و فعالیت ورزشی بررسی کرده‌اند و مشخص شد غلظت واسپین در افرادی که BMI کمتر از  $25 \text{ kg/m}^2$  دارند و در افرادی که فعالیت فیزیکی بلند مدت طولانی داشته‌اند، کمتر است؛ اما در شرایطی که کاهش وزن به‌علت افزایش شدید فعالیت فیزیکی است میزان واسپین افزایش می‌یابد. می‌توان فرض کرد واسپین به‌عنوان عامل سببی در روند چاقی و MetS عمل می‌نماید و افزایش واسپین در این شرایط ناشی از تنظیمات مختلف در ترشح آن در زمان استراحت و پس از فعالیت ورزشی است و ممکن است مکانیسم سازگاری موقتی وجود داشته باشد (۱۹۵).

واسپین در سلول‌های اندوتلیال عروق، مانع از فعال‌سازی NF- $\kappa$ B (ناشی از TNF- $\alpha$ ) می‌شود. اثر مهاری واسپین بر NF- $\kappa$ B از طریق فعال‌سازی



شکل ۱- مکانیسم اثر پروتئینهای ترشح شده از بافت چربی در ایجاد بیماریهای قلبی-عروقی. همان طور که نشان داده شده است افزایش برخی پروتئینهای بافت چربی نظیر MCP-1، رزیستین، لپتین، واسپین، اینترلوکین-۶، ویسفاتین، کمرین، TNF-α با مکانیسمهای مختلف در روند بیماریهای قلبی-عروقی نقش دارند. از سوی دیگر، کاهش برخی پروتئینهای بافت چربی مانند آدیپونکتین و آمنتین نیز در روند این بیماریها موثر هستند. آپلین نیز از دیگر آدیپوکینها است که اثر حفاظتی بر سیستم قلبی-عروقی دارد.

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; CRP: C-Reactive Protein; hs-CRP: High-sensitivity CRP; IMT: Intima-media thickness; MMPs: Matrix metalloproteinases; I-R: Ischaemia-Reperfusion; NO: Nitric oxide; iNOS: Inducible nitric oxide synthase; eNOS: Endothelial NOS (nitric oxide synthase); Ang II: angiotensin II; TNF-α: Tumor necrosis factor alpha; VLDL: Very low-density lipoprotein; ABCA-1: adenosine triphosphate (ATP) binding cassette transporter ABCA1; IL-6: Interleukin 6; NF-κβ: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; CAMs: Cell adhesion molecules; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3; VSMC: Vascular smooth muscle cell; COX-2: Cyclooxygenase 2;

فیزیولوژیک و به دلیل تعادل بین آدیپوکینها، بافت چربی اثرات حفاظتی بر سیستم قلبی-عروقی اعمال می کند و در شرایط پاتولوژیک و عدم تعادل بین این پروتئینها، اثرات پاتولوژیک دارد. بی گمان تحقیقات بیشتر در این زمینه و اتخاذ راهکارهای مناسب، به روند بهتر پیشگیری، کنترل و درمان CVDs مرتبط کمک شایانی خواهد نمود.

CVDs، نقش افزایش توده چربی بدنی و پروتئینهای مترشحه از آن در ایجاد و کنترل این بیماریها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. برخی آدیپوکینها در روند التهاب، هیپرتانسیون، اختلال عملکرد اندوتلیال، آترواسکلروز و غیره نقش دارند (نظیر لپتین، رزیستین، ویسفاتین) و برخی دیگر دارای اثرات حفاظتی هستند (مانند آدیپونکتین، آپلین، آمنتین). حقیقت این است که در حالت

AR, Ari Z, et al. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction. *Angiology* 2006 Jun;57(3):267-72.

17. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001 Dec 18;104(25):3052-6.

18. Chai S-B, Sun F, Nie X-L, Wang J. Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014 Mar;233(1):3-10.

19. Bełtowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012 Feb;39(2):168-78.

20. Zeadin M, Butcher M, Werstuck G, Khan M, Yee CK, Shaughnessy SG. Effect of leptin on vascular calcification in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 Dec 1;29(12):2069-75.

21. Chiba T, Shinozaki S, Nakazawa T, Kawakami A, Ai M, Kaneko E, et al. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2008 Jan;196(1):68-75.

22. Söderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahrén B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Intern Med* 1999 May;245(5):533-43.

23. Corsonello A, Perticone F, Malara A, De Domenico D, Loddo S, Buemi M, et al. Leptin-dependent platelet aggregation in healthy, overweight and obese subjects. *Int J Obes* 2003;27(5):566-73.

24. Marie-Christine Alessi, Irène Juhan-Vague. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99:995-1000.

25. Cirillo P, Angris V, De Rosa S, Cali G, Petrillo G, Maresca F, et al. Pro-atherothrombotic effects of leptin in human coronary endothelial cells: *Thromb Haemost* 2010 Feb 19;103(5):1065-75.

26. Napoleone E, Di Santo A, Amore C, Baccante G, Di Febbo C, Porreca E, et al. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? *J Thromb Haemost* 2007;5(7):1462-1468.

27. Bouloumié A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999 Jul 1;13(10):1231-8.

28. De Rosa S, Cirillo P, Pacileo M, Di Palma V, Paglia A, Chiariello M. Leptin stimulated C-reactive protein production by human coronary artery endothelial cells. *J Vasc Res* 2009;46(6):609-17.

29. N A, E PL, Jm M, Jm G, RP, S L. Leptin and heart sympathetic activity in normotensive obese

## منابع

1. WHO. Noncommunicable diseases [Internet]. WHO. [cited 2017 Apr 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en>

2. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>

3. Mattu HS, Randeva HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013 Jan;216(1):T17-36.

4. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010;1212(1):E1-E19.

5. Faber DR, De Groot PG, Visseren FLJ. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009;10(5):554-563.

6. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003 Dec 8;115(8):37-41.

7. Efstratiadis G, Nikolaidou C, Vergoulas G. Leptin as a cardiovascular risk factor. *Hippokratia* 2007;11(4):163-70.

8. Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004 Apr;181(1):1-10.

9. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001 May 11;88(9):954-60.

10. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermmann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001 Feb;73(2):240-5.

11. Gnaci ska M, Małgorzewicz S, Stojek M, Łysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity. A review. *Adv Med Sci* 2009 Dec 1;54(2):150-7.

12. Karbowska J, Kochan Z. [Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction]. *Postępy Hig Med Do w Online* 2012;66:267-74.

13. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 May;292(5):H2387-2396.

14. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 May;292(5):H2387-2396.

15. Karbowska J, Kochan Z. [Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction]. *Postępy Hig Med Do w Online* 2012;66:267-74.

16. Taneli F, Yegane S, Ulman C, Tikiz H, Bilge

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010 Jul;299(1):H193-201.

43. Sessa WC. eNOS at a glance. J Cell Sci 2004 May 15;117(Pt 12):2427-9.

44. Jamaluddin MS, Yan S, Lu J, Liang Z, Yao Q, Chen C. Resistin Increases Monolayer Permeability of Human Coronary Artery Endothelial Cells. PLoS ONE [Internet]. 2013 Dec 27 [cited 2014 Jul 19];8(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874001/>

45. Wang H, Chen D-Y, Cao J, He Z-Y, Zhu B-P, Long M. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome. Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsüeh Ko Hsüeh Tsa Chih Chin Acad Med Sci 2009 Sep;24(3):161-6.

46. Lee TS, Lin CY, Tsai JY, Wu YL, Su KH, Lu KY, et al. Resistin increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages. Life Sci 2009 Jan 16;84(3-4):97-104.

47. Calabrò P, Cirillo P, Limongelli G, Maddaloni V, Riegler L, Palmieri R, et al. Tissue factor is induced by resistin in human coronary artery endothelial cells by the NF- B-dependent pathway. J Vasc Res 2011;48(1):59-66.

48. Chen C, Jiang J, Lü JM, Chai H, Wang X, Lin PH, et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010 Jul;299(1):H193-201.

49. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. Br J Pharmacol 2012 Feb;165(3):622-32.

50. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995 May;95(5):2409-15.

51. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000 Aug 15;106(4):453-8.

52. Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y. TNF- , a potent lipid metabolism regulator. Cell Biochem Funct 2009 Oct 1;27(7):407-16.

53. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Båvenholm P, Ericsson CG, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. Metab Clin And Experimental 1998 Jan;47(1):113-8.

54. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X ping, Lee S, Yang J, et al. Role of TNF- in vascular dysfunction. Clin Sci 2009 Feb 1;116(3):219.

55. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X ping, Lee S, Yang J, et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. Clin Sci Lond Engl 1979. 2009

and non-obese subjects. Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol 2004 Jan;5(1):29-35.

30. Pe B, S M, Dm B, Ea A, E R. Leptin and hypertension in obesity., Leptin and Hypertension in Obesity. Vasc Health Risk Manag Vasc Health Risk Manag 2006 Jun;2, 2(2, 2):163, 163-9.

31. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. Diabetes Metab J 2013 Dec;37(6):404-14.

32. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. PLoS Med 2004 Nov;1(2):e45.

33. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2003 Nov;88(11):5452-5.

34. Gruzdeva O, Uchasova E, Belik E, Dyleva Y, Shurygina E, Barbarash O. Lipid, adipokine and ghrelin levels in myocardial infarction patients with insulin resistance. BMC Cardiovasc Disord 2014 Jan 16;14:7.

35. Sokhanguie Y, Eizadi M, Goodarzi MT, Khorshidi D. Association of Adipokine Resistin With Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Type II Diabetes. Avicenna J Med Biochem 2015 Mar 21;3(1).

36. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. Clin Sci Lond Engl 1979 2005 Sep;109(3):243-56.

37. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. Circulation 2005 Feb 22;111(7):932-9.

38. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. Biochem Biophys Res Commun 2004 Feb 6;314(2):415-9.

39. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 May 1;22(5):e10-14.

40. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. Br J Pharmacol 2012 Feb;165(3):622-32.

41. Asterholm IW, Rutkowski JM, Fujikawa T, Cho Y-R, Fukuda M, Tao C, et al. Elevated resistin levels induce central leptin resistance and increased atherosclerotic progression in mice. Diabetologia 2014 Jun;57(6):1209-18.

42. Chen C, Jiang J, Lü JM, Chai H, Wang X, Lin PH, et al. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells.



syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Aug;71(2):202-7.

70. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased Expression of Visfatin in Macrophages of Human Unstable Carotid and Coronary Atherosclerosis Possible Role in Inflammation and Plaque Destabilization. *Circulation* 2007 Feb 27;115(8):972-80.

71. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010 Feb 26;17(2):115-30.

72. Romacho T, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C. Visfatin/Nampt: An Adipokine with Cardiovascular Impact. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2013 [cited 2014 Jul 24];2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697395/>

73. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- $\kappa$ B activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res* 2008 May;1783(5):886-95.

74. Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Intern Med Tokyo Jpn* 2011;50(10):1093-7.

75. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007 Oct;148(10):4687-94.

76. Lee MK, Chu SH, Lee DC, An KY, Park J-H, Kim DI, et al. The association between chemerin and homeostasis assessment of insulin resistance at baseline and after weight reduction via lifestyle modifications in young obese adults. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2013 Jun 5;421:109-15.

77. Chu SH, Lee MK, Ahn KY, Im JA, Park MS, Lee DC, et al. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PloS One* 2012;7(4):e34710.

78. Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, Rourke JL, Sinal CJ, Seitz B, et al. Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013 Jun;33(6):1320-8.

79. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, Apostolakis E, Papadaki HH. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periadventitial fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:56.

80. Wittamer V, Franssen J-D, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory

Feb;116(3):219-30.

56. Kumar A, Takada Y, Boriek AM, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *J Mol Med Berl Ger* 2004 Jul;82(7):434-48.

57. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating Interleukin-6 in Relation to Adiposity, Insulin Action, and Insulin Secretion. *Obes Res* 2001 Jul 1;9(7):414-7.

58. Yudkina JS, Kumarib M, Humphries SE, Mohamed-Alia V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* February 2000;148(2):209-14.

59. Panee J. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 2012 Oct;60(1):1-12.

60. Lin J, Kakkar V, Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2014;20(28):4580-8.

61. Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci* 2009 Aug 1;117(3):95-109.

62. Azfer A, Niu J, Rogers LM, Adamski FM, Kolattukudy PE. Activation of endoplasmic reticulum stress response during the development of ischemic heart disease. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 2006 Sep 1;291(3):H1411-20.

63. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ* 2014 Jun;23(3):319-25.

64. Sun G, Bishop J, Khalili S, Vasdev S, Gill V, Pace D, et al. Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2007 Feb 1;85(2):399-404.

65. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Sep;27(6):515-27.

66. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JCR, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jan;91(1):295-9.

67. 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 Jan;38(1):71-2.

68. Filippatos TD, Randeva HS, Derdemezis CS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2010 Jan;8(1):12-28.

69. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary

- [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 24];2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359660/>
93. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, Kundu RK, Sheikh AY, Agrawal R, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest* 2008 Oct;118(10):3343–54.
  94. Klein MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005 Mar 30;126(3):233–40.
  95. Wang W, McKinnie SMK, Patel VB, Haddad G, Wang Z, Zhabyeyev P, et al. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *J Am Heart Assoc* 2013 Aug;2(4):e000249.
  96. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005 Apr;146(4):1764–71.
  97. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008 Nov;8(5):437–45.
  98. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000 Jan;74(1):34–41.
  99. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005 Jan 1;65(1):73–82.
  100. Charo DN, Ho M, Fajardo G, Kawana M, Kundu RK, Sheikh AY, et al. Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin-APJ. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol* 2009 Nov;297(5):H1904–13.
  101. Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK, et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2006 Aug 15;79(12):1153–9.
  102. Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K, et al. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PLoS One* 2014;9(4):e93545.
  103. Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppen SR, Siedlecka U, Lee J, Soppa GK, et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 Jun 15;357(4):889–95.
  104. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-(Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan fluids. *J Exp Med* 2003 Oct 6;198(7):977–85.
  81. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2008 Mar 5;582(5):573–8.
  82. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol* 2013 Jan;216(1):T17–36.
  83. McCarthy T, Zuniga L, Zabel B, Butcher E, Sinal C. The novel adipokine chemerin significantly increases cholesterol uptake in human macrophages. *FASEB J* 2008;22:948–8.
  84. Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol Baltim Md* 1950 2010 Sep 15;185(6):3728–39.
  85. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, Apostolakis E, Papadaki HH. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periaortic fat: a possible role for local chemerin in atherosclerosis? *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:56.
  86. Kaur J, Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 Jan 22;391(4):1762–8.
  87. Shen W, Tian C, Chen H, Yang Y, Zhu D, Gao P, et al. Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2013 Feb;55:73–82.
  88. Ji Q, Lin Y, Liang Z, Yu K, Liu Y, Fang Z, et al. Chemerin is a novel biomarker of acute coronary syndrome but not of stable angina pectoris. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2014 Dec 17];13(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229596/>
  89. Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 Jun 22;423(1):152–7.
  90. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Apr;97(4):E556–564.
  91. Neves KB, Lobato NS, Lopes RAM, Filgueira FP, Zanutto CZ, Oliveira AM, et al. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cGMP signalling in rat aorta: a link to vascular dysfunction in obesity? *Clin Sci Lond Engl* 1979 2014 Jul;127(2):111–22.
  92. Kazemi-Bajestani SMR, Patel VB, Wang W, Oudit GY. Targeting the ACE2 and Apelin Pathways Are Novel Therapies for Heart Failure: Opportunities and Challenges. *Cardiol Res Pract*

116. Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man. *Br J Pharmacol* 2010 Aug;160(7):1785-95.
117. Kojima Y, Kundu RK, Cox CM, Leeper NJ, Anderson JA, Chun HJ, et al. Upregulation of the apelin-APJ pathway promotes neointima formation in the carotid ligation model in mouse. *Cardiovasc Res* 2010 Jul 1;87(1):156-65.
118. Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida S-I, Shimoyamada H, Yasuzaki H, et al. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 2007 Nov;171(5):1705-12.
119. Than A, Zhang X, Leow MK-S, Poh CL, Chong SK, Chen P. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes. *J Biol Chem* 2014 Feb 7;289(6):3763-74.
120. El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Battah AA, Roshdy AR. Apelin: a potential link between inflammation and cardiovascular disease in end stage renal disease patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2010 Oct;70(6):421-7.
121. Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y, Schultz GM, Kundu RK, Ashley EA, et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009 May;296(5):H1329-1335.
122. Zhang BH, Guo CX, Wang HX, Lu LQ, Wang YJ, Zhang LK, et al. Cardioprotective effects of adipokine apelin on myocardial infarction. *Heart Vessels* 2014 Sep;29(5):679-89.
123. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993 2010 May;32(3):179-83.
124. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens* 2011 May;29(5):971-9.
125. Li W-W, Niu W-Q, Zhang Y, Wu S, Gao P-J, Zhu D-L. Family-based analysis of apelin and AGTRL1 gene polymorphisms with hypertension in Han Chinese. *J Hypertens* 2009 Jun;27(6):1194-201.
126. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001 Jun 15;99(2-3):87-92.
127. Japp AG, Cruden NL, Amer DAB, Li VKY, Goudie EB, Johnston NR, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 2008 Sep 9;52(11):908-13.
128. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrikakis HE, Goudis CA, Maliaraki NE, et al. Effect of sinus rhythm restoration after electrical receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001 Mar;132(6):1255-60.
105. Salcedo A, Garijo J, Monge L, Fernández N, Luis García-Villalón A, Sánchez Turrión V, et al. Apelin effects in human splanchnic arteries. Role of nitric oxide and prostanoids. *Regul Pept* 2007 Dec 4;144(1-3):50-5.
106. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, Davenport AP. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2009 Sep;54(3):598-604.
107. Chen MM, Ashley EA, Deng DXF, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003 Sep 23;108(12):1432-9.
108. Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, Ashley EA, McDonagh TA. Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006 Jun;8(4):355-60.
109. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol Orgão Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol* 2005 Oct;24(10):1263-76.
110. Sheikh AY, Chun HJ, Glassford AJ, Kundu RK, Kutschka I, Ardigo D, et al. In vivo genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive, endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 Jan;294(1):H88-98.
111. Ronkainen VP, Ronkainen JJ, Hänninen SL, Leskinen H, Ruas JL, Pereira T, et al. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2007 Jun;21(8):1821-30.
112. Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man. *Br J Pharmacol* 2010 Aug;160(7):1785-95.
113. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol* 2006 Nov;41(5):798-806.
114. Sato T, Suzuki T, Watanabe H, Kadowaki A, Fukamizu A, Liu PP, et al. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. *J Clin Invest* 2013 Dec 2;123(12):5203-11.
115. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, Kundu RK, Sheikh AY, Agrawal R, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest* 2008 Oct;118(10):3343-54.

141. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2011 Dec;219(2):811–4.
142. Onur I, Oz F, Yildiz S, Oflaz H, Sigirci S, Elitok A, et al. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. *Angiology* 2014 Nov;65(10):896–900.
143. Zhong X, Zhang H, Tan H, Zhou Y, Liu F, Chen F, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011 Jul;32(7):873–8.
144. Shang FJ, Wang JP, Liu XT, Zheng QS, Xue YS, Wang B, et al. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem* 2011 Dec;16(8):657–62.
145. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 Mar 19;393(4):668–72.
146. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007 Jun;153(6):907–17.
147. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2010 Dec;59(12):3023–31.
148. Kazama K, Okada M, Yamawaki H. A novel adipocytokine, omentin, inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell migration through antioxidative mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014 Jun 15;306(12):H1714–1719.
149. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- $\alpha$ -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- $\kappa$ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 Aug 24;425(2):401–6.
150. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 May 6;408(2):339–43.
151. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010 Jul;20(5):143–8.
152. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Seo JA, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:103.
153. Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, Kambara T, Enomoto T, Uemura Y, et al. Omentin prevents cardioversion on apelin and brain natriuretic Peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010 Jan 1;105(1):90–4.
139. Falcone C, Buzzi MP, D'Angelo A, Schirinzi S, Falcone R, Rordorf R, et al. Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010 Sep;23(3):917–25.
130. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005 Dec 30;1732(1–3):96–102.
131. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010 Jul;20(5):143–8.
132. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007 Jun;56(6):1655–61.
133. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab* 2010;7:27.
134. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci* 2010 Jul;28(9):993–8.
135. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Apr;88(1):29–33.
136. Goodarzi MT, Borzuei S, Rezaei Farimani A, Sohrabi M. Association Between Omentin, Visfatin and Insulin-Like Growth Factor-1 in Women With Metabolic Syndrome. *Avicenna J Med Biochem* 2014 Dec 20;2(2).
137. Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 2011 Dec;34(12):1309–12.
138. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4(1):37.
139. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 Jun;290(6):E1253–1261.
140. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4(1):37.

vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009 Jan;6(1):27-35.

167. Zhu W, Cheng KKY, Vanhoutte PM, Lam KSL, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2008 Mar;114(5):361-74.

168. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 Apr;292(4):H1655-1663.

169. Tsubakio-Yamamoto K, Matsuura F, Koseki M, Oku H, Sandoval JC, Inagaki M, et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 Oct 24;375(3):390-4.

170. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002 Nov 26;106(22):2767-70.

171. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003 Nov 7;278(45):45021-6.

172. Cai X, Li X, Li L, Huang X-Z, Liu Y-S, Chen L, et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE<sup>-/-</sup> mice: Roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. *Mol Med Rep* 2015 Mar;11(3):1715-21.

173. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin Specifically Increased Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Through Interleukin-10 Expression in Human Macrophages. *Circulation* 2004 May 4;109(17):2046-9.

174. Lovren F, Pan Y, Quan A, Szmitko PE, Singh KK, Shukla PC, Gupta, M, Chan L, Al-Omran M, Teoh H, Verma S. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H656-63.

175. Matsuura F, Oku H, Koseki M, Sandoval JC, Yuasa-Kawase M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358:1091-5.

176. Darabi M, Rabbani M, Ani M, Zarean E, Panjehpour M, and Movahedian A. Increased leukocyte ABCA1 gene expression in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(9):701.

177. Ouedraogo R, Wu X, Xu S-Q, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006 Jun;55(6):1840-6.

178. Plant S, Shand B, Elder P, Scott R.

myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jun 24;63(24):2722-33.

154. Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men. *Hypertens Res Off J TheJapanese Soc Hypertens* 2011 Dec;34(12):1309-12.

155. Xie H, Xie PL, Wu XP, Chen SM, Zhou HD, Yuan LQ, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovasc Res* 2011 Nov 1;92(2):296-306.

156. Duan XY, Xie PL, Ma YL, Tang SY. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino Acids* 2011 Nov;41(5):1223-31.

157. Izadi M, Goodarzi MT, Khorshidi D, Doaly H, Samarikhalaj H. Relationship of serum adiponectin and beta-cell function in obese males with type 2 diabetes. *Asian J Pharm Biol Res* 2012;2(1):40-4.

158. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie* 2012 Oct;94(10):2137-42.

159. Suzuki S, Wilson-Kubalek EM, Wert D, Tsao T-S, Lee DH. The oligomeric structure of high molecular weight adiponectin. *FEBS Lett* 2007 Mar 6;581(5):809-14.

160. Zhu W, Cheng KKY, Vanhoutte PM, Lam KSL, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2008 Mar;114(5):361-74.

161. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005 Feb;257(2):167-75.

162. Goodarzi MT, Babaahmadi-Rezaei H, Kadkhodaei-Eliaderani M, Haddadinezhad S. Relationship of serum adiponectin with blood lipids, HbA(1)c, and hs-CRP in type II diabetic postmenopausal women. *J Clin Lab Anal* 2007;21(3):197-200.

163. Izadi M, Goodarzi MT, Khalaj HS, Khorshidi D, Doali H. Serum Adiponectin Levels are Inversely Correlated with Insulin Resistance in Obese Men with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol Metab* 2011 Nov 27;9(2):253-7.

164. Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M, Goodarzi MT. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci* 2015 May;18(5):430-42.

165. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005 May;26(3):439-51.

166. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective

Jan;66(7):1129–35.

190. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004 Apr 14;291(14):1730–7.

191. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Miyamoto S, Soejima H, Hokamaki J, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc* 2003 Jun;89(6):667.

192. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Jul 26;102(30):10610–5.

193. Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *BioMed Res Int* 2015;2015:823481.

194. Han T, Cho J, Ha C, Kang H. Serum vaspin levels and its relation to body fat and fitness. *J Exerc Nutr Biochem* 2013 Aug 29;6(1):81–6.

195. Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song E-S, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008 Feb;57(2):372–7.

196. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Lee YL, Yoon HK, Kang S-W, et al. Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:41.

197. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Seol SM, Kim YM, Lee YL, et al. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 Sep 23;413(2):264–9.

198. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Lee MJ, Seol SM, Kim YM, et al. Vaspin increases nitric oxide bioavailability through the reduction of asymmetric dimethylarginine in vascular endothelial cells. *PLoS One* 2012;7(12):e52346.

199. Phalitakul S, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. A novel adipocytokine, vaspin inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced migration of vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 Jul 13;423(4):844–9.

200. Kobat MA, Celik A, Balin M, Altas Y, Baydas A, Bulut M, et al. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. *J Clin Med Res* 2012 Apr;4(2):110–3.

201 Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, Lim S, Park YJ, et al. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Nov;75(5):628–35.

Adiponectin attenuates endothelial dysfunction induced by oxidized low-density lipoproteins. *Diabetes Vasc Dis Res Off J Int Diabetes Vasc Dis* 2008 Jun;5(2):102–8.

199. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 Dec 21;100(25):2473–6.

200. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005 Oct;11(10):1096–103.

201. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 2011 Jan;17(1):55–63.

202. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2003 Mar;41(3 Pt 2):625–33.

203. Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, Israili ZH, Faría J, Fidilio E, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014 Aug;16(8):463.

204. Chow W-S, Cheung BMY, Tso AWK, Xu A, Wat NMS, Fong CHY, et al. Hypoadiponectinemia as a Predictor for the Development of Hypertension A 5-Year Prospective Study. *Hypertension*. 2007 Jun 1;49(6):1455–61.

205. Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I, et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res* 2005 Sep 1;67(4):705–13.

206. Fujioka D, Kawabata K, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y, et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 Jun;290(6):H2409–2416.

207. Shibata R, Sato K, Kumada M, Izumiya Y, Sonoda M, Kihara S, et al. Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment. *Cardiovasc Res* 2007 Jun 1;74(3):471–9.

208. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007 Mar 20;115(11):1408–16.

209. Basati G, Pourfarzam M, Movahedian A, Samsamshariat SZ, Sarrafzadegan N. Reduced plasma adiponectin levels relative to oxidized low density lipoprotein and nitric oxide in coronary artery disease patients. *Clinics* 2011

## The role of adipokines in the pathophysiology of cardiovascular diseases

**Maryam Esfahani**, PhD student of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Isfahan Medical Sciences University, Isfahan, Iran. esfahanimr21@yahoo.com

**Ahmad Movahedian**, PhD, Professor of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Isfahan Medical Sciences University, Isfahan, Iran. movahedian@pharm.mui.ac.ir

**Mostafa Baranchi**, PhD student of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. m.baranchi@modares.ac.ir

**Negar Ataei**, PhD student of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Isfahan Medical Sciences University, Isfahan, Iran. negarataei16@yahoo.com

**\*Mohammad Taghi Goodarzi**, PhD, Professor of Clinical Biochemistry, Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran (\*Corresponding author). mt.goodarzi@umsha.ac.ir

### Abstract

**Background:** Cardiovascular Diseases (CVDs) are major causes of mortality worldwide. Obesity is regarded as an independent CVDs risk factor. In this article we focus on the role of adipokines which are involved in CVDs pathogenesis.

**Methods:** The recent studies regarding the role of adipokines such as Leptin, Resistin, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, Visfatin, Chemerin, Apelin, Omentin, Adiponectin and Vaspin in CVDs pathogenesis are reviewed. We searched articles in electronic information databases: Web of knowledge, PubMed, sciencedirect and Google Scholar

**Results:** Adipose tissue is an active endocrine organ which secretes important bioactive mediators that are called adipokines. These proteins have complex function in regulation of insulin sensitivity, glucose and lipid metabolism. Adipokines are involved in cardiovascular system homeostasis. There are well recognized anti-inflammatory and cardioprotective effects of some adipokines such as Adiponectin. There is adipose tissue dysfunction in obesity state, which is represented by inflammatory cells infiltration and abnormal production of adipokines, so adipokine balance is impaired. In this condition decreased or increased levels of some adipokines are associated with incidence of cardiovascular diseases through several mechanisms such as insulin resistance, vascular calcification, fibrinolysis disturbance, increased adhesion molecules expression, increased foam cell formation, oxidative stress, vascular inflammation and endothelial dysfunction

**Conclusion:** In physiological condition, adipokines have protective effects on cardiovascular system. Adipokines imbalance causes pathological effects on this system. Undoubtedly, further researches in this field can promise appropriate strategies for CVDs prevention, control or even treatment.

**Keywords:** Adipokines, Adipose tissue, Atherosclerosis, Cardiovascular diseases, Pathophysiology