

آدیپوسیتوکین ها و متابولیسم VLDL: اثرات تنظیمی آدیپونکتین، مقاومت به انسولین و اجزای بافت چربی بر کینتیک VLDL apoB-100

مریم السادات فروید*، T.W.K. Ng، D.C. Chan، P.H.R. Barrett، G.F. Watts

چکیده

مقدمه: چاقی از جمله مشکلات اصلی سلامت به حساب می آید و یک عامل خطر اصلی برای آترواسکلروز، هیپرتانسیون و دیابت نوع ۲ است. از آنجا که میزان آدیپوسیتوکین ها با چاقی و دیس لیپیدی در ارتباط است، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میان غلظت پلاسمایی آدیپوسیتوکین ها با کینتیک VLDL apoB در مردان انجام شد. **روش ها:** این مطالعه در ۴۱ مرد داوطلب با نمایه توده بدن ۲۲ تا ۳۵ در استرالیا انجام شد. غلظت پلاسمایی آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، تومور نکروز فاکتور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین ۶ (IL-6) با استفاده از روش الیزا اندازه گیری شد. مقاومت به انسولین با اسکور HOMA محاسبه شد. کینتیک VLDL apoB به روش stable isotope، با تزریق ایزوتوپ لوسین ۱۳ و با دستگاه گاز کروماتوگرافی توسط مدل سه بعدی تعیین شد. اجزای بافت آدیپوز شامل بافت آدیپوز احشایی و زیر جلدی با استفاده از MRI magnetic resonance imaging تعیین گردید. توده بافت آدیپوز تام (TATM) با استفاده از bioelectrical impedance اندازه گیری شد.

یافته ها: در رگرسیون یک متغیره، غلظت آدیپونکتین و لپتین پلازما به ترتیب با تری گلیسرید و مقاومت به انسولین، همبستگی منفی و مثبت داشتند. همچنین، همبستگی مثبت میان آدیپونکتین با کاتابولیسم VLDL apoB و HDL-C و همبستگی منفی لپتین با این دو متغیر مشاهده شد ($P < 0.05$). همبستگی معنی داری میان رزیستین، TNF- α و IL-6 با کینتیک VLDL apoB مشاهده نشد. در رگرسیون چند متغیره، آدیپونکتین به عنوان بهترین پیشگویی کننده میزان کاتابولیسم VLDL apoB مطرح شد ($P = 0.001$) و به همراه بافت آدیپوز احشایی، بهترین پیشگویی کننده میزان VLDL apoB پلازما ($P = 0.015$) بود. مقاومت به انسولین بهترین تعیین کننده تولید کبدی VLDL apoB بود ($P = 0.049$). اما، لپتین تعیین کننده مستقل برای کینتیک VLDL apoB نبود.

نتیجه گیری: کینتیک VLDL apoB پلازما توسط آدیپونکتین و مقاومت به انسولین کنترل می شود. به این مفهوم که آدیپونکتین میزان کاتابولیسم VLDL apoB و مقاومت به انسولین میزان تولید کبدی VLDL apoB را در مردان تنظیم می نماید. اما لپتین، رزیستین، IL-6 و TNF- α اثر معنی داری بر تنظیم کینتیک VLDL apoB ندارند.

واژگان کلیدی: آدیپوسیتوکین ها، کینتیک VLDL apo B، مقاومت به انسولین، بافت آدیپوز

** این مقاله در مجله *Diabetes, 2005; 54: 795-802* به چاپ رسیده است.

- ۱- گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۲- دانشکده پزشکی و فارماکولوژی، انستیتو تحقیقات پزشکی غرب استرالیا، دانشگاه غرب استرالیا، بیمارستان سلطنتی پرت، پرت، استرالیا

* **نشانی:** تهران، شهرک قدس، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، شماره ۴۶، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تغذیه جامعه؛ تلفن: ۲۲۰۷۷۴۲۴؛ نمابر: ۲۲۳۶۰۶۶۰؛ پست الکترونیک: farvidm@hotmail.com

مقدمه

چاقی از جمله مشکلات اصلی سلامت به حساب می‌آید و شیوع آن در اکثر جوامع رو به افزایش است. چاقی یک عامل خطر اصلی برای آترواسکلروز، هیپرتانسیون و دیابت نوع ۲ است. افراد چاق مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر در معرض خطر ابتلا به اختلالات لیپیدی و بیماری‌های قلبی - عروقی هستند [۱]. در سندرم متابولیک، میزان لیپوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید و به ویژه VLDL پلاسما افزایش می‌یابد. غلظت پلاسمایی VLDL تحت تأثیر ترشح کبدی و کاتابولیسم آپولیپوپروتئین B (VLDL apoB) است و عامل تعیین کننده میزان LDL کوچک و چگال و غلظت HDL پلاسما می‌باشد [۲]. در مردان، ارتباط میان چاقی با افزایش ترشح کبدی و تاخیر در کاتابولیسم VLDL apoB نشان داده شده است. اختلال در کیتیک VLDL apoB تا اندازه‌ای به تجمع چربی احشایی، مقاومت به انسولین و ژنتیک بستگی دارد که فراهم کننده سوبسترای لیپیدی برای کبد و فرآیند apoB-100 می‌باشند [۳، ۴].

ارتباط دقیق میان دیس لیپیدمی، مقاومت به انسولین و چاقی پیچیده و نامشخص است [۵، ۶]. اخیراً توجه محققین به گروهی از پپتیدهای ترشح شده از بافت آدیپوز به نام آدیپوسیتوکین‌ها جلب شده است که بر متابولیسم گلوکز و لیپید اثر می‌گذارند و با پاتوژنز سندرم متابولیک ارتباط دارند [۷، ۸]. نتایج حاصل از بررسی بر روی جواندگان نشان داد که تومور نکروز فاکتور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین ۶ (IL-6) ممکن است بر روی حساسیت به انسولین از طریق تحریک لیپولیز و اختلال در گیرنده‌های انسولین اثر بگذارند [۷]. اگرچه میزان پلاسمایی TNF- α ممکن است منعکس کننده فعالیت بیولوژیک واقعی آن نباشد، اما بر ترشح IL-6 از آدیپوسیت‌ها اثر می‌گذارد. در جواندگان، IL-6 باعث اختلال در گیرنده‌های کبدی انسولین می‌شود و ممکن است با تحریک ترشح کبدی تری گلیسرید و ممانعت از فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، سبب افزایش میزان تری گلیسرید شود [۷]. در حیوانات آزمایشگاهی ارتباط میان رزیستین با مقاومت به انسولین نشان داده شده است [۹]؛ اما میزان این آدیپوسیتوکین در آدیپوسیت‌های انسان بسیار ناچیز است و مدارک مستدلی

مبنی بر ارتباط آن با آدیپوسیت‌ها و حساسیت به انسولین در انسان در دسترس نمی‌باشد [۷، ۹، ۱۰]. در مقابل، بررسی‌ها نشان می‌دهد که غلظت پلاسمایی لپتین با بافت آدیپوز در انسان مرتبط است، اما اثر مستقیم آن بر حساسیت به انسولین در بافت‌های اصلی مانند کبد، بافت آدیپوز و عضله اسکلتی هنوز مورد بحث است [۷] و ممکن است از طریق کنترل دریافت غذا، میزان ذخایر چربی بدن را کنترل کند [۱۱].

در مقایسه با سایر آدیپوسیتوکین‌ها، آدیپونکتین پلاسما در چاقی و مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد [۱۲]. شواهد تجربی و بالینی پیشنهاد می‌کنند که ممکن است سایر آدیپوسیتوکین‌ها نقش خود را در مقاومت به انسولین از طریق اثر بر بیان ژن آدیپونکتین و ترشح آن اعمال نمایند [۱۳، ۱۴]. آدیپونکتین ممکن است باعث تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضله اسکلتی شود و در نتیجه باعث کاهش تجمع تری گلیسرید در داخل سلول‌های عضله اسکلتی و تسریع میزان کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید گردد [۱۵، ۱۶]. همچنین، آدیپونکتین ممکن است باعث کاهش جریان اسیدهای چرب به کبد و کاهش تولید کبدی گلوکز شود [۱۷]. در انسان، ارتباط میان هیپرتری گلیسریدمی، HDL-C پایین و کاهش اندازه ذرات LDL با میزان پایین آدیپونکتین پلاسما نشان داده شده است و این ارتباط مستقل از میزان چربی احشایی و مقاومت به انسولین است [۲۱-۱۸]. سازوکارهای چگونگی ارتباط آدیپونکتین پلاسما با دیس لیپیدمی هنوز مشخص نیست. همچنین، آدیپونکتین ممکن است دارای خواص آنتی آتروژنیک و ضد التهابی باشد و به عنوان حلقه واسط میان چاقی و آترواسکلروز عمل کند [۲۲]. سازوکارهای اصلی چگونگی اثر محافظتی آدیپونکتین بر آترواسکلروز و التهاب ناشناخته است. بنابراین، هدف اصلی این مطالعه، تعیین ارتباط میان کیتیک VLDL apoB با میزان پلاسمایی آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، TNF- α و IL-6، اجزای بافت آدیپوز و مقاومت به انسولین در مردان با نمایه توده بدن بین ۲۲ تا ۳۵ بود.

روش‌ها

مطالعه بر روی ۴۱ مرد داوطلب غیر سیگاری با نمایه توده بدنی بین ۲۲ تا ۳۵ در استرالیا انجام شد. افراد با استفاده از آگهی در روزنامه محلی انتخاب شدند. افراد با سابقه خانوادگی دیس لیپیدمی، ابتلا به بیماری یا مصرف داروهای مؤثر بر متابولیسم لیپیدها از مطالعه حذف شدند. تمام مردان رژیم غذایی آزاد داشتند و زیر نظر متخصص تغذیه، برای ۴ هفته تحت رژیم ایزوکالری قرار گرفتند و در صورتی که در انتهای این دوره، میزان تغییرات وزن آنها کمتر از ۳ درصد بود، وارد مطالعه شدند. از داوطلبان رضایت نامه کتبی گرفته شد و این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان Royal Perth در استرالیا تأیید گردید.

وزن افراد با لباس سبک و بدون کفش و پس از تخلیه مثانه اندازه گیری شد. قد بدون کفش و با استفاده از قدسنج اندازه گیری گردید. نمایه توده بدنی از رابطه تقسیم وزن بر توان دو قد محاسبه شد.

بافت آدیپوز تام (TATM) با استفاده از bioelectrical impedance در حالت استراحت، در وضعیت خوابیده و ۱۵ دقیقه پس از تخلیه مثانه اندازه گیری گردید. برای این اندازه گیری از مردان خواسته شد که در طی شب ناشتا باشند و برای ۲۴ ساعت از خوردن الکل اجتناب نمایند. میزان خطای دستگاه کمتر از ۳٪ بود که با سه بار اندازه گیری توسط یک اپراتور محاسبه گردید. اجزای بافت آدیپوز احشایی و زیرجلدی شامل بافت آدیپوز داخل شکمی^۱، بافت آدیپوز داخل صفاقی^۲، بافت آدیپوز شکمی زیر جلدی^۳ و بافت آدیپوز شکمی زیر جلدی خلفی^۴ (به ترتیب: TIAATM، JPATM، TSAATM و PSAATM) با استفاده از MRI تعیین گردید. بافت آدیپوز شکمی زیر جلدی قدامی^۵ (از تفاضل TSAATM و PSAATM و بافت آدیپوز پشت صفاقی^۶ از تفاضل TIAATM و

IPATM محاسبه گردیدند. خطای تکنیکی اندازه گیری اجزای بافت آدیپوز با استفاده از MRI کمتر از ۱۰٪ بود. میزان انرژی دریافتی با استفاده از پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراک ۷ روزه تعیین شد و با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای DIET4 بر اساس جدول ترکیبات غذایی استرالیا، محاسبه شد. کیتیک VLDL apoB با استفاده از روش stable isotope تعیین شد. تمام اندازه گیری ها پس از ۱۴ ساعت ناشتا بودن در اتاق با حرارت کنترل شده انجام شد. ایزوتوپ لوسین-۱۳ به میزان ثابت ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در ابتدا و ۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در ساعت و به مدت ۱۰ ساعت تزریق شد. خون وریدی برای اندازه گیری میزان VLDL apoB غنی شده با ایزوتوپ لوسین جمع آوری گردید. میزان کاتابولیسم VLDL apoB با استفاده از مدل سه بعدی محاسبه شد. میزان تولید VLDL apoB از حاصل ضرب کاتابولیسم VLDL apoB در میزان VLDL apoB پلاسما بر اساس کیلوگرم بافت بدون چربی در روز محاسبه شد. میزان کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C با استفاده از روش‌های آنزیماتیک اندازه گیری گردید. میزان LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد در افراد با تری گلیسرید کمتر از ۴/۵ mmol/l محاسبه شد. میزان گلوکز ناشتا و اسیدهای چرب غیر استریفیه (NEFAs) با استفاده از روش رادیو ایمیونواسی اندازه گیری شد. مقاومت به انسولین با استفاده از اسکور HOMA محاسبه گردید [۲۳]. میزان آدیپونکتین، لپتین، TNF- α و IL-6 پلاسما به روش الیزا با کیت شرکت R&D Systems و با CV کمتر از ۷ درصد و میزان رزیستین پلاسما به روش الیزا و با کیت شرکت Phoenix Pharmaceuticals با CV کمتر از ۵ درصد اندازه گیری شد. از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ برای آنالیز داده‌ها استفاده شد. تمام داده‌ها بصورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده‌اند. در مورد داده‌ها با توزیع غیرنرمال، از شکل لگاریتمی آنها در آنالیز آماری استفاده گردید. از مدل‌های رگرسیون چند متغیره برای تعیین بهترین پیشگویی کننده میزان کیتیک VLDL apoB استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

¹ Intra-abdominal² Intrapertoneal³ Subcutaneous abdominal⁴ Posterior subcutaneous abdominal⁵ Anterior subcutaneous abdominal: ASAATM⁶ Retroperitoneal: RPATM

یافته‌ها

جدول ۱ داده‌های بالینی و بیوشیمیایی مربوط به ۴۱ مرد مورد بررسی را نشان می‌دهد. افراد مورد بررسی بیشتر میانسال بودند و فشار خون طبیعی داشتند. ۲۸ نفر از آنها چاق (نمایه توده بدن مساوی و بیشتر از ۳۰) و ۱۳ نفر غیر چاق (نمایه توده بدن کمتر از ۳۰) بودند. ۲۰ نفر از آنها بر اساس معیار National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III سندرم متابولیک داشتند

[۲۴]. بطور میانگین، مردان هیپرتری گلیسریدی، HDL-C پایین و مقاومت به انسولین داشتند. ۴ نفر از آنها عدم تحمل گلوکز (قند خون ناشتا بین ۶/۰ و ۶/۹ میلی مول در لیتر) داشتند. میانگین انرژی دریافتی روزانه در آنها 2030 ± 9276 کیلوژول و درصد دریافت درشت مغذی‌ها از کالری دریافتی برای چربی $37 \pm 3.6\%$ ، کربوهیدرات $58 \pm 3.8\%$ ، پروتئین $17 \pm 2.1\%$ و الکل $6 \pm 0.6\%$ بود و دریافت روزانه کلسترول آنها 176 ± 385 میلی گرم بود.

جدول ۱- ویژگی‌های بالینی و بیوشیمیایی ۴۱ مرد مورد بررسی

| دامنه | میانگین \pm انحراف معیار | ویژگی‌ها |
|-------------|----------------------------|--|
| ۲۵-۶۱ | ۴۷/۰ (۸/۶) | سن (سال) |
| ۹۶-۱۶۴ | ۱۲۷ (۱۶) | فشار خون سیستولیک (mmHg) |
| ۵۳-۹۶ | ۷۶ (۱۰) | فشار خون دیاستولیک (mmHg) |
| ۶۶/۶-۱۱۷ | ۹۶/۹ (۱۲/۴) | وزن (kg) |
| ۲۲/۱-۳۴/۹ | ۳۰/۴ (۳/۳) | نمایه توده بدنی (kg/m^2) |
| ۱/۲۱-۸/۲۵ | ۳/۶۸ (۱/۵۰) | (kg) IPATM |
| ۰/۱۱-۳/۷۳ | ۰/۵۰ (۰/۰۵۶) | (kg) RPATM |
| ۱/۴۰-۶/۸۵ | ۴/۰۳ (۱/۴۰) | (kg) TSAATM |
| ۰/۱۹-۲/۹۱ | ۱/۴۱ (۰/۶۳) | (kg) ASAATM |
| ۰/۸۴-۴/۳۶ | ۲/۶۲ (۰/۸۷) | (kg) PSAATM |
| ۱۳/۱-۵۶/۱ | ۳۳/۴ (۹/۹) | (kg) TATM |
| ۳/۸-۸/۳ | ۵/۷۳ (۰/۹۳) | کلسترول (mmol/l) |
| ۰/۵-۸/۸ | ۲/۷۰ (۱/۹۳) | تری گلیسرید (mmol/l) |
| ۰/۶-۱/۸ | ۱/۰۱ (۰/۲۶) | HDL-C (mmol/l) |
| ۱/۵-۵/۸ | ۳/۵۹ (۰/۸۵) | LDL-C (mmol/l) |
| ۴/۱-۶/۹ | ۵/۴۱ (۰/۶۰) | گلوکز (mmol/l) |
| ۲/۶-۴۱/۸ | ۱۱/۶۸ (۸/۵۱) | انسولین (mu/l) |
| ۰/۵۵-۱۰/۷۷ | ۲/۸۹ (۲/۲۶) | مقاومت به انسولین |
| ۱/۳۹-۱۱/۴۱ | ۴/۴۳ (۲/۳۸) | آدیپونکتین ($\mu\text{g}/\text{ml}$) |
| ۰/۹۵-۲/۲۷ | ۱/۸۴ (۰/۳۷) | لپتین (ng/ml) |
| ۵/۲۳-۳۶/۶۳ | ۲۰/۴۱ (۶/۹۲) | رزستین (ng/ml) |
| ۰/۵۹-۳/۹۲ | ۱/۶۶ (۰/۶۸) | TNF- α (pg ml) |
| ۰/۴۰-۳/۰۳ | ۱/۲۱ (۰/۵۲) | اینترلوکین ۶ (pg ml) |
| ۳/۴-۸۶/۵ | ۱۹/۴ (۱۶/۷) | غلظت VLDL apoB (mg/l) |
| ۲/۷۱-۶/۵۳** | ۴/۳۳* | VLDL apoB کاتابولیسم |
| ۳/۲-۵۵/۰ | ۱۹/۳ (۱۲/۸) | VLDL apoB تولید |

* میانه ، ** صدک ۲۵ و ۷۵

جدول ۲- ضریب همبستگی پیرسون میان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما و کینتیک VLDL apoB با غلظت پلاسمایی آدیپوسیتوکین‌ها، مقاومت به انسولین و اجزای بافت آدیپوز

| کاتابولیسیم VLDL apoB | تولید VLDL apoB | میزان VLDL apoB | LDL-C | HDL-C | کلسترول | تری گلیسرید | |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|---------|---------|-------------|-------------------|
| ۰/۵۳۶* | -۰/۱۵۳ | -۰/۶۲۲* | -۰/۱۷۲ | ۰/۴۷۴* | -۰/۴۵۳* | -۰/۶۳۲* | آدیپونکتین |
| -۰/۴۸۳* | ۰/۱۳۷ | ۰/۴۶۳* | ۰/۰۵۰ | -۰/۴۱۴* | ۰/۲۲۴ | ۰/۵۴۸* | لپتین |
| -۰/۰۸۸ | -۰/۱۷۷ | -۰/۰۱۰ | -۰/۰۰۹ | ۰/۱۲۰ | ۰/۰۰۷ | ۰/۰۳۴ | رزیستین |
| -۰/۱۳۰ | ۰/۱۳۲ | ۰/۱۸۷ | ۰/۱۱۹ | -۰/۱۰۵ | ۰/۱۹۷ | ۰/۱۹۸ | TNF- α |
| -۰/۲۴۸ | ۰/۰۶۶ | ۰/۱۶۷ | ۰/۱۴۹ | -۰/۰۶۰ | ۰/۱۳۲ | ۰/۱۶۹ | IL-6 |
| -۰/۲۵۹ | -۰/۱۵۱ | -۰/۱۶۷ | -۰/۰۶۳ | ۰/۱۶۳ | -۰/۰۷۸ | -۰/۱۹۷ | NEFAs |
| -۰/۰۴۵ | ۰/۳۵۱† | ۰/۳۶۷† | -۰/۱۳۵ | -۰/۳۷۰† | ۰/۰۱۶ | ۰/۴۰۱* | گلوکز |
| -۰/۳۸۹† | ۰/۳۶۵† | ۰/۵۷۲* | ۰/۱۱۹ | -۰/۴۳۹* | ۰/۴۲۳* | ۰/۶۶۰* | انسولین |
| -۰/۳۶۸† | ۰/۳۸۸† | ۰/۵۸۳* | ۰/۰۹۲ | -۰/۴۵۹* | ۰/۳۹۵* | ۰/۶۷۱* | مقاومت به انسولین |
| -۰/۴۰۳* | ۰/۳۵۴† | ۰/۵۵۳* | ۰/۰۲۲ | -۰/۳۶۶† | ۰/۲۶۶ | ۰/۵۶۵* | IPATM |
| -۰/۲۴۶ | ۰/۱۶۹ | ۰/۳۱۰† | ۰/۰۲۵ | -۰/۲۸۵ | ۰/۲۰۶ | ۰/۴۳۸* | RPATM |
| -۰/۰۵۲* | ۰/۰۲۷ | ۰/۵۱۷* | ۰/۱۳۲ | -۰/۴۳۳* | ۰/۳۱۷ | ۰/۵۹۱* | TSAATM |
| -۰/۴۵۲* | ۰/۰۲۵ | ۰/۴۵۲* | ۰/۰۱۸ | -۰/۳۴۰† | ۰/۲۵۵ | ۰/۵۴۶* | ASAATM |
| -۰/۵۱۶* | ۰/۰۲۵ | ۰/۵۰۸* | ۰/۱۹۵ | -۰/۴۵۳* | ۰/۳۲۸ | ۰/۵۶۰* | PSAATM |
| -۰/۶۰۹* | ۰/۰۱۵ | ۰/۴۹۰* | ۰/۱۷۳ | -۰/۳۰۹† | ۰/۳۰۱ | ۰/۴۶۸* | TATM |

† P<۰/۰۱, * P<۰/۰۵

داری با HDL-C و کاتابولیسیم VLDL apoB مشاهده گردید. تنها IPATM دارای همبستگی مثبت و معنی داری با میزان تولید VLDL apoB بود. همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، غلظت پلاسمایی آدیپونکتین به همراه IPATM تعیین‌کننده مستقل و معنی داری غلظت VLDL apoB در مدل رگرسیون شامل لپتین، رزیستین، TNF- α ، IL-6، مقاومت به انسولین، TSAATM، IPATM و سن بود. مقاومت به انسولین پیشگویی کننده میزان ترشح کبدی VLDL apoB در رگرسیون چند متغیره شامل آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، TNF- α ، IL-6، IPATM و سن بود. همچنین، غلظت پلاسمایی آدیپونکتین تعیین‌کننده مستقل میزان کاتابولیسیم VLDL apoB در مدل رگرسیون شامل لپتین، رزیستین، TNF- α ، IL-6، مقاومت به انسولین، TSAATM، IPATM، TATM و سن بود. در مقایسه با آدیپونکتین، لپتین پلاسمایی یک متغیر مستقل برای کینتیک VLDL apoB نبود.

جدول ۲ ضریب همبستگی پیرسون میان غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما و کینتیک VLDL apoB را با آدیپوسیتوکین‌های پلاسما، مقاومت به انسولین و اجزای بافت آدیپوز نشان می‌دهد. غلظت پلاسمایی آدیپونکتین همبستگی منفی و معنی داری با تری گلیسرید، کلسترول و غلظت VLDL apoB و همبستگی مثبت و معنی داری با HDL-C و کاتابولیسیم VLDL apoB داشت. میزان لپتین پلاسما نیز همبستگی مثبت و معنی داری با تری گلیسرید و غلظت VLDL apoB و همبستگی منفی و معنی داری با HDL-C و کاتابولیسیم VLDL apoB داشت. همبستگی معنی داری میان رزیستین، TNF- α و IL-6 پلاسما با لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها و کینتیک VLDL apoB مشاهده نشد. انسولین پلاسما و مقاومت به انسولین دارای همبستگی معکوس و معنی داری با HDL-C و کاتابولیسیم VLDL apoB بودند. همبستگی مثبت و معنی داری میان تمام اجزای بافت آدیپوز به استثنای RPATM با تری گلیسرید و غلظت VLDL apoB و همبستگی منفی و معنی

جدول ۳- آنالیز رگرسیون چند متغیره: ارتباط میان آدیپونکتین پلاسما با غلظت VLDL apoB، تولید و کاتابولیسم VLDL apoB تعدیل شده بر اساس آدیپوسیتوکین‌ها، مقاومت به انسولین، بافت آدیپوز و سن

| SE | ضریب رگرسیون (b) | متغیر تعیین کننده |
|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| الف- غلظت VLDL apoB | | |
| ۶/۶۹۱ | -۱۷/۱۹۸ | آدیپونکتین [†] |
| ۷۳/۷۵۸ | ۱۷/۴۶۸ | لپتین* |
| ۲/۱۱۲ | -۰/۰۸۲ | رزیستین* |
| ۲۱/۳۰۵ | -۱۱/۵۶۲ | * TNF- α |
| ۲۶/۸۰۶ | ۷/۹۱۵ | * IL-6 |
| ۶/۵۸۳ | ۰/۵۶۰ | مقاومت به انسولین* |
| ۳۴/۴۳۴ | ۷۳/۳۲۱ | [†] IPATM |
| ۳۱/۰۴۷ | ۴۷/۷۰۵ | * TSAATM |
| ۲۹/۴۴۵ | -۵۷/۲۱۴ | * TATM |
| ۱/۶۹۳ | ۰/۷۵۴ | سن* |
| ب- تولید VLDL apoB | | |
| ۱/۱۰۷ | ۰/۷۵۶ | آدیپونکتین* |
| ۹/۵۸۸ | -۲/۸۴۳ | لپتین* |
| ۰/۳۷۶ | -۰/۰۰۱ | رزیستین* |
| ۳/۸۳۶ | ۰/۵۱۴ | * TNF- α |
| ۴/۷۵۰ | ۲/۱۷۳ | * IL-6 |
| ۱/۱۲۸ | ۲/۳۱۰ | مقاومت به انسولین [†] |
| ۲/۴۸۰ | ۱/۵۷۲ | * IPATM |
| ۰/۲۹۶ | ۰/۱۱۰ | سن* |
| ج- کاتابولیسم VLDL apoB | | |
| ۰/۴۲۰ | ۱/۶۲۰ | آدیپونکتین [†] |
| ۴/۶۳۱ | -۰/۳۳۸ | لپتین* |
| ۰/۱۳۳ | -۰/۰۳۳ | رزیستین* |
| ۱/۳۳۸ | ۱/۳۳۱ | * TNF- α |
| ۱/۶۸۳ | -۰/۲۹۷ | * IL-6 |
| ۰/۴۱۳ | ۰/۶۳۶ | مقاومت به انسولین* |
| ۲/۱۶۲ | -۲/۹۸۸ | * IPATM |
| ۱/۹۴۹ | -۲/۶۶۴ | * TSAATM |
| ۱/۸۴۹ | ۲/۱۴۱ | * TATM |
| ۰/۱۰۶ | -۰/۱۰۲ | سن* |

[†] از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$). * از نظر آماری معنی دار نبود ($P < 0.05$).

غلظت بالای VLDL apoB است که اساساً به علت نقص در کاتابولیسم VLDL apoB می‌باشد. این اثر آدیپونکتین مستقل از مقاومت به انسولین و میزان چربی در اجزای مختلف بافت آدیپوز است. تولید کبدی VLDL apoB عمدتاً تحت تأثیر مقاومت به انسولین است. سایر

بحث

این مطالعه ارتباط میان آدیپونکتین پلاسما، مقاومت به انسولین، اجزای بافت آدیپوز و کیتیک VLDL apoB را مورد بررسی قرار داد. نتایج اصلی این مطالعه نشان می‌دهد که غلظت پایین آدیپونکتین پلاسما بهترین تعیین کننده

فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در عضله اسکلتی و آدیپوسیت‌ها باشد [۱۵]. کاتابولیسم VLDL apoB تا حدی توسط حساسیت به انسولین، میزان تری‌گلیسرید و غلظت اسیدهای چرب در عضله اسکلتی کنترل می‌شود. ممکن است آدیپونکتین تجمع تری‌گلیسرید را کاهش دهد و غلظت اسیدهای چرب را در عضله اسکلتی از طریق افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب یا فعال سازی استیل کوآ اکسیداز، کراتینین پالمیتویل ترانسفراز ۱ و AMP کیناز، کاهش دهد [۱۵]. همچنین، آدیپونکتین بطور غیر مستقیم لیپوپروتئین لیپاز را تحریک می‌کند [۲۶]. نتایج حاصل از سایر مطالعات نشان می‌دهد که میزان لپتین پلاسما به‌طور مستقیم با ذخایر چربی بدن و مقاومت به انسولین در ارتباط است [۱۱، ۲۷]. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ارتباط لپتین با کیتیک VLDL apoB مستقل از این دو متغیر نیست. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، به نظر می‌رسد افزایش میزان لپتین پلاسما در چاقی تنها منعکس کننده میزان ذخایر چربی بدن باشد و اثر مستقیمی بر مقاومت به انسولین یا کیتیک VLDL apoB ندارد [۱۱].

در این مطالعه مشخص گردید که آدیپونکتین از طریق افزایش کاتابولیسم بر میزان پلاسمایی VLDL apoB اثر می‌گذارد و میزان تولید کبدی VLDL apoB تحت تأثیر مقاومت به انسولین است. مقاومت به انسولین ممکن است به همراه میزان پایین آدیپونکتین پلاسما، باعث اختلال در کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید توسط لیپوپروتئین لیپاز شود [۲۸]. این اختلال متابولیکی همچنین ممکن است بر کلیرانس لیپوپروتئین‌های آگزوزن مانند شیلومیكرون‌ها و باقیمانده آنها از طریق سازوکار ذکر شده اثر بگذارد.

مطالعه ما یک مطالعه مقطعی است. شواهد مستدل برای نقش آدیپونکتین بر تنظیم متابولیسم apoB نیازمند بررسی‌های بیشتر با استفاده از حیوانات بدون آدیپونکتین یا استفاده از آدیپونکتین درمانی است.

اخیراً نشان داده شده است که آدیپونکتین دارای اعمال آنتی آتروژنیک متعدد شامل اثرات ضد انعقادی و آنتی اکسیدانی است [۸، ۲۹]. مطالعه ما پیشنهاد کرد که علاوه بر این اثرات، آدیپونکتین ممکن است نقش مهم و مستقلی در

آدیپوسیتوکین‌ها ارتباط معنی داری با کیتیک VLDL apoB ندارند یا در مورد لپتین، این ارتباط مستقل از آدیپونکتین، اجزای بافت آدیپوز و مقاومت به انسولین نیست.

یافته‌های این مطالعه، یک پایه کیتیکی را برای ارتباط میان میزان پایین آدیپونکتین پلاسما با تری‌گلیسرید بالا و HDL-C پایین و ذرات کوچک و چگال LDL فراهم می‌کند. مطالعات مقطعی نشان داده‌اند که این ارتباط مستقل از مقاومت به انسولین است [۱۸، ۱۹]. در تأیید سایر مطالعات و براساس نتایج این مطالعه می‌توان پیشنهاد کرد که اثر آدیپونکتین بر دیس لیپیدی، مستقل از بافت آدیپوز هم است. به خاطر آن‌که مطالعات پیشین نشان دادند که میزان آدیپونکتین پلاسما وابسته به سن و جنس است، ما این مطالعه را به مردان میان سال یعنی گروهی که در آنها سندرم متابولیک شایع بود، محدود نمودیم [۱۹]. علت وجود دیس لیپیدی در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین، به‌طور عمده به افزایش میزان پلاسمایی VLDL غنی از تری‌گلیسرید مربوط می‌باشد؛ این اختلال سبب افزایش کاتابولیسم HDL و تولید LDL کوچک می‌شود [۲، ۵]. بر خلاف سایر مطالعات، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ارتباط آدیپونکتین با دیس لیپیدی و به‌ویژه میزان تولید و کاتابولیسم VLDL apoB مستقل از IPATM است. اگرچه Comp و همکاران کیتیک VLDL apoB را اندازه‌گیری نکردند [۱۹]، اما می‌توان بیان کرد که یافته‌های آنها عمدتاً به اثر غلظت پایین آدیپونکتین پلاسما بر نقص در کاتابولیسم VLDL apoB مربوط می‌شود. یافته‌های ما، نتایج حاصل از سایر مطالعات را در زمینه اثر مثبت مقاومت به انسولین بر میزان تولید کبدی VLDL apoB تأیید نمود [۳، ۲۵]. ارتباط معنی داری میان میزان پلاسمایی NEFAs و تولید VLDL apoB مشاهده نشد، که می‌تواند بدین علت باشد که NEFAs در گردش خون منعکس کننده میزان آزاد سازی NEFAs از بافت چربی احشایی و انتقال آن از ورید باب به کبد نیست.

سازوکار اثر آدیپونکتین بر کاتابولیسم VLDL apoB ممکن است به علت اثرات آدیپونکتین بر متابولیسم لیپیدها در عضله اسکلتی و احتمالاً به علت اثر غیر مستقیم آن بر

پزشکی استرالیا انجام گرفته است. نگارندگان بدین وسیله از پشتیبانی مالی و اجرایی این انجمن‌ها، شرکت کننده‌ها در تحقیق و همه عزیزانی که به نحوی در انجام این پروژه مشارکت داشته‌اند، صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

تنظیم میزان VLDL apoB از طریق نقش کنترلی بر میزان کاتابولیسم آن داشته باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی انجمن ملی قلب استرالیا (G03P1171) و انجمن ملی تحقیقات بهداشتی و

مآخذ

- Stein C, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2522–2525.
- Krauss R, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 402–415.
- Riches F, Watts GF, Naoumova RP, Kelly JM, Croft KD, Thompson GR. Hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 studied with a stable isotope technique in men with visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 414–423.
- Watts GF, Riches FM, Humphries SE, Talmud PJ, van Bockxmeer FM. Genotypic associations of the hepatic secretion of VLDL apolipoprotein B-100 in obesity. *J Lipid Res* 2000; 41: 481–488.
- Ginsberg H, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 325–331.
- Kahn B, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–481.
- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447–452.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29–33.
- Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53: 1671–1679.
- Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Resistin: a new link between obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 437–438.
- Unger R. Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159–5165.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–1935.
- Bruun J, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527–E533.
- Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46: 1594–1603.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–1295.
- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2005–2010.
- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocytosecreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–953.
- Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patane G, Vigneri R, Frittitta L. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2665–2671.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459–469.
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52: 239–243.
- Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. Serum adiponectin is associated with high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men. *Metabolism* 2004; 53: 589–593.

22. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 1–12.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
24. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4848–4856.
25. Watts GF, Chan DC, Barrett PHR, Susekov AV, Hua J, Song S. Fat compartments and apolipoprotein B-100 kinetics in overweight-obese men. *Obes Res* 2003; 11:152–159.
26. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; 145: 367–383.
27. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51: 1005–1015.
28. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1118–1122.
29. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002; 80: 696–702.