مجله دیابت و لیپید ایران. پاییز ۱۳۸۶؛ دوره۷ (شماره ۱):۶۹-۵۵

ارتباط سطح سرمی رزیستین با شاخص های مقاومت به انسولین در افراد چاق دیابتی و غیر دیابتی

قربان محمدزاده[۱]، نصرت اله ضرغامی*[۱]، باقر لاریجانی[۲]

چکیده

مقدمه: هر چند رزیستین (فاکتور مترشحه از آدیپوسیت) رابط چاقی با دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین در جوندگان در نظر گرفته می‌شود، اما ارتباط آن با دیابت درانسان نامشخص باقی مانده است. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین غلظت‌های سرمی رزیستین با شاخص‌های مقاومت به انسولین و چاقی در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیر دیابتی می باشد.

روش‌ها: این مطالعه مورد – شاهدی روی ۳۵ فرد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲(با میانگین سنی ۶/۳۹ ± ۴۴/۶۰ و نمایه توده بدنی۹۲ /۳ ± ۳۴/۲۳) انجام گرفت . گروه شاهد شامل ۳۵ فرد چاق غیر دیابتی (با میانگین سنی ۹/۱۳ ± ۴۳/۱۴ و نمایه توده بدنی۰۷ /۴ ± ۳۵/۵۴) بود. پروفایل لیپید با روش آنزیمی اندازه گیری شد. از کیت NycoCard برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) استفاده گردید. سطوح سرمی رزیستین ،انسولین و گلوکز به ترتیب با روش های ایمونواسی آنزیمی و گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شدند. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول (HOMA-IR) محاسبه گردید.

یافته‌ها: سطوح سرمی گلوکز ناشتا، تری گلیسرید ،فشارخون دیاستولیک ، درصد هموگلوبین گلیکوزیله و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) درافراد مورد بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد شاهد بود. اختلاف میانگین سطوح سرمی رزیستین بین دوگروه از نظر آماری معنی‌دار نبود اما در هر دو گروه بطور کاملا معنی داری در زنان بیشتر از مردان بود(۴/۴۰ ± ۸/۱۵ در مقابل ۲/۳۱ ± ۵/۹۷ در گروه غیر دیابتی) و (۳/۹۸ ± ۷/۴۶ درمقابل ۳/۹۸ ±۵/۵۱ درگروه دیابتی).همبستگی معنی داری بین سطوح سرمی رزیستین با متغیرهای اندازه گیری شده در هیچکدام از دو گروه مشاهده نگردید. همبستگی منفی و معنی‌داری بین رزیستین و فشارخون دیاستولیک فقط در گروه شاهد مشاهده گردید.

نتیجه گیری: اختلاف سطوح سرمی رزیستین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیر دیابتی معنی‌دار نبود و بعید است رزیستین رابط عمده چاقی و دیابت در انسان‌ها باشد.

واژگان کلیدی: چاقی، دیابت نوع ۲ ،رزیستین ،شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR) ،نمایه توده بدن

۱- مرکز تحقیقات علوم تغذیه و کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***نشانی:** تبریز، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، پست الکترونیک: zarghami@tbzmed.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۱۷

تاریخ پذیرش: ۸۶/۸/۲۰

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

مقدمه

امروزه چاقی و دیابت نوع ۲ اپیدمی جهانی می باشند. چاقی از عوامل خطرساز معروف دیابت نوع ۲ می باشد و شدیداً با مقاومت به انسولین ارتباط دارد. همچنین چاقی با افزایش مقاومت به انسولین و افزایش غلظت گلوکزخون، کنترل دیابت نوع ۲ را پیچیده ترمی کند [۱]. مقاومت به انسولین ناشی از اختلال انتقال پیام انسولین در بافت‌های هدف نیز علت معمول و رایج دیابت نوع ۲ می‌باشد. بافت چربی ازطریق تولید و ترشح نامنظم تعدادی از پروتیین‌ها از جمله فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF-α)، مهار کننده ۱- فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) ، لپتین ، آدیپونکتین ، آنژیوتانسین و رزیستین در مقاومت به انسولین نقش مهمی دارد [۷-۲]. رزیستین هورمون جدید مترشحه از آدیپوسیت‌ها و متعلق به خانواده‌ای از پروتیین‌های با انتهای کربوکسیل غنی از سیستئین می‌باشد که به RELM (مولکول ها مشابه رزیستین) یا FIZZ (فاکتورموجود درناحیه) نیز معروف است [۱۰-۸]. این هورمون ابتدا بصورت mRNA جدا گردید و سپس مشخص گردید که بیان آن توسط آگونیست‌های PPARγ سرکوب می‌شود. مطالعات روی مدل‌هایی از دیابت در جوندگان ثابت کردند که این عوامل حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند [۸] بر این اساس پیشنهاد گردید که رزیستین در مقاومت به انسولین نقش سببی دارد [۱۱،۱۲،۸]. هرچند مطالعات متعدد روی انسان‌ها نشان دادند که به دلیل بیان اندک رزیستین در آدیپوسیت‌های انسانی ، نقش آن به عنوان عامل مهم ارتباط دهنده چاقی با مقاومت به انسولین بعید می‌باشد [۱۵-۱۳]. با وجود این واقعیت ، پروتئین رزیستین به مقدار زیادی در مونوسیت‌های گردش خون انسان وجود دارد و احتمالاً از این سلول‌ها به درون سرم آزاد می‌شود[۱۴،۱۳]. رزیستین در گردش خون وجود دارد و طی چند سال اخیر مطالعات متعددی اهمیت پاتوفیزیولوژیکی تغییرات سطوح گردش خونی رزیستین را بررسی کرده‌اند. گرچه بر اساس مطالعات اولیه در جوندگان [۸] و مطالعه ای در انسان توسط Silha وهمکاران [۱۶] پیشنهاد گردیده است که بین سطوح گردش خونی رزیستین و مقاومت به انسولین ارتباط بالقوه‌ای وجود دارد، اما اخیرا بیشتر مطالعات روی انسان‌ها ثابت کرده اند که بین سطوح رزیستین با شاخص‌های مقاومت به انسولین وچاقی ارتباطی وجود ندارد [۲۲-۱۷]. به منظورمشخص کردن وجود چنین ارتباطی در انسان ها به اطلاعات بیشتری از گروه ها ی مختلف انسانی و استفاده از روش های مختلف برای سنجش رزیستین سرم مورد نیاز می باشد. لذا هدف این مطالعه بررسی سطوح سرمی رزیستین در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیردیابتی و مطالعه ارتباط آن با شاخص های مقاومت به انسولین و چاقی بوده است.

روش‌ها

الف- گروه شاهد

جمعیت این گروه شامل ۳۵ فرد چاق غیر دیابتی (۱۶ مرد و ۱۹ زن با میانگین سنی ۱/۵۴ ± ۴۳/۱۴ و ۳۰ ≤ BMI) بودند که بطور تصادفی و از بین افرادی که به منظور Check up به بیمارستان امام خمینی شهر تبریز مراجعه کرده‌بودند، انتخاب شدند. گروه شاهد از بین افرادی انتخاب شدند که نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند و در وضعیت سلامت کامل بوده و سابقه وجود هر گونه بیماری مشخص یا مزمن (از جمله دیابت، بیماری مزمن کلیه و دیگر بیماری‌های مرتبط با اختلالات کربوهیدرات ها) بین آنها و نیز نزد بستگان درجه اول آنها منفی بوده و حداقل طی ۶ ماه گذشته از رژیم غذایی خاصی پیروی نمی کردند.

ب- بیماران

در مرکز دیابت بیمارستان سینای شهر تبریز که بزرگترین و مهمترین مرکز آموزشی ،درمانی و ارائه خدمات و مراقبت‌های سرپایی برای بیماران دیابت در منطقه شمال غرب کشور محسوب می شود،حدودا ۱۰۰۰۰نفر به عنوان بیمار "ثبت شده" دیابت نوع ۲ دارای پرونده و سابقه هستند. از بین این افراد تعداد ۳۵ فرد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۹ مرد و۱۶زن ، میانگین سنی ۱/۰۸ ± ۶۰/ ۴۴ و BMI ≥۳۰) که در زمان مطالعه حداقل ۱ سال از شروع و یا تشخیص بیماری دیابت آنها گذشته بود، به روش تصادفی ساده انتخاب گردیدند. افراد دیابتیک از بین افرادی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

انتخاب شدند که اولا نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند و ثانیاً وجود هر گونه بیماری مشخص یا مزمن غیر از دیابت (از جمله بیماری مزمن کلیه ، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی- عروقی و سایر بیماری‌های مرتبط با اختلالات کربوهیدرات نظیر کوشینگ ، آکرومگالی، آدیسون و....) بین آنها و نیز نزد بستگان درجه اول آنها منفی بوده است. افراد دیابتی حداقل طی ۶ ماه گذشته از رژیم غذایی خاصی پیروی نمی‌کردند و هیچ‌گونه انسولینی دریافت نمی‌کردند.۱۱ نفر از افراد دیابتی برای کنترل قند خونشان فقط از متفورمین ، ۵ نفرفقط از گلی بن کلامید و ۱۱ نفر از هر دو داروی متفورمین و گلی بن کلامید استفاده می کردند. معیار تشخیص بیماری بر اساس معیارهای ADA[1] بوده است.

پ- تعیین شاخص‌های آنتروپومتریک و نمونه‌گیری

در مورد هر فرد پس از گرفتن رضایت نامه شخصی وارسی‌نامه حاوی متغیرهای سن، وزن، قد،BMI، دور کمر و دور باسن ،فشارخون سیستولیک و دیاستولیک دقیقاً تکمیل گردید. وزن افراد با استفاده از ترازوی دیجیتالی (Digital Glass Scale نوع GES – O7 آمریکایی) با دقت ۰/۱ ± کیلوگرم و بدون کفش و با لباس سبک اندازه گرفته شد. قد افراد با استفاده از قد سنج (دیواری۴۴۴۴۰ ساخت شرکت کاوه) با دقت ۰/۱ ± سانتیمتر، در وضعیت ایستاده در کنار دیوار و بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی بودند اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدن از تقسیم وزن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (به مترمربع) محاسبه گردید. دور کمر در باریک‌ترین قسمت کمر، در وضعیتی اندازه‌گیری شد که فرد در انتهای بازدم طبیعی خود قرار داشت. جهت اندازه گیری دور باسن افراد برجسته ترین قسمت آن مشخص شد. اندازه گیری دور کمر و دور باسن با استفاده از یک متر نواری غیر قابل ارتجاع و بدون تحمیل هرگونه فشاری به بدن فرد و با دقت ۱ سانتی متر انجام شد. به منظور حذف خطای فردی همه اندازه گیری‌ها توسط یک فرد انجام گرفت.

1- American Diabetes Association

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک با فشار سنج جیوه ای استاندارد، از بازوی راست افراد در وضعیت نشسته و پس از ۵ دقیقه استرحت اندازه گیری شد. به منظور حذف خطای فردی تمام اندازه‌گیری‌های مربوط به فشار خون توسط یک پزشک و در دو نوبت به فاصله زمانی ۳۰ دقیقه اندازه گیری شد و میانگین مقادیر بدست آمده از دو بار اندازه‌گیری به عنوان فشار خون فرد گزارش گردید. از این افراد که به مدت ۱۲ الی ۱۴ ساعت ناشنا بودند ، ۱۰ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد و بلافاصله سرم با سانتریفیوژ دور ۳۰۰۰ در دقیقه جدا شد و تا روز آزمایش در فریزر ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

ت- اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی

میزان گلوکز خون ناشتا (FBS) به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون شماره کاتالوگ 500 1 017 ، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون‌سنجی ۱/۲۸٪ و ۸۴ ٪) اندازه گیری شد. سطح سرمی کلسترول تام سرم با روش رنگ سنجی آنزیماتیک و در حضور کلسترول استراز ، کلسترول اکسیداز(کیت شرکت پارس آزمون شماره کاتالوگ010 500 1 ، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی وبرون سنجی بترتیب ۰/۶۱ ٪ و۱/۲۲ ٪) اندازه گیری شد. سطح سرمی تری‌گلیسرید با روش رنگ سنجی آنزیماتیک و در حضور گلیسرول فسفات اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون شماره کاتالوگ 032 500 1، تهران،ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی به ترتیب ۱/۶۴ ٪ و۱/۰۴ ٪) تعیین گردید. سطح سرمی کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا(HDL-C) به روش آنزیمی و پس از رسوب بقیه لیپوپروتیین‌های حاوی apo-B توسط محلول اسید فسفوتنگستیک و کلرید منیزیم (با کیت شرکت زیست شیمی شماره سریال 49 D007، تهران،ایران با ضریب تغییرات درون سنجی وبرون سنجی کمتر از ۴/۵ ٪) اندازه گیری شد. سطح سرمی کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته کم(LDL-C) با استفاده از فرمول فریدوالد (Friedwald)[2]

2- LDL-Cholestrol = Total-Cholestrol – (Triglycerid / 5 + DHL-Cholestrol)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

برای نمونه هایی که میزان تری گلیسرید آنها کمتر از ۴۰۰mg بود محاسبه گردید. بیماران با تری گلیسرید بالاتر از ۴۰۰mg/dl از مطالعه حذف شدند. برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) از کیت NycoCard (ساخت کشورنروژبا شماره کاتالوگ REF-1042184 با ضریب تغییرات (CV) کمتر از ۵ ٪) ،که تستی سریع برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله خون انسان در محیط In vitro می‌باشد، در بیماران و افراد سالم استفاده گردید. به‌طور خلاصه این روش بر اساس میل ترکیبی برونات با هموگلوبین گلیکوزیله پایه گذاری شده است. برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله ۵ میکرولیتر از خون تام EDTA دار را به ویال حاوی محلول همولیز کننده و رسوب دهنده اضافه می شود. اریتروسیت‌ها سریعا لیز شده و تمام هموگلوبین‌ها راسب می‌شوند. کونژوگه اسید برونیک به آرایش سیس – دیول هموگلوبین گلیکوزیله متصل می شود. سپس مقداری از مخلوط واکنش به Test Device اضافه می شود ، با این عمل تمام هموگلوبین ها راسب شده، هموگلوبین کونژوگه باند شده و باند نشده روی فیلتر باقی می‌مانند. هر گونه کونژوگه رنگی اضافی با محلول شستشو از روی فیلتر شسته و جدا می شود. رسوب روی فیلتر با اندازه‌گیری شدت رنگ آبی (هموگلوبین گلیکوزیله) و رنگ قرمز (هموگلوبین تام) با NycoCard Reader II خوانده می شود و نسبت بین این دو رنگ متناسب با درصد HbA1c نمونه خواهد بود. بر اساس میزان درصد هموگلوبین گلیکوزیله حاصل ، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به دو زیر گروه با کنترل خوب قند خون (HbA1c < ۸ ٪) تعداد ۲۵نفر(۷۱/۴ ٪) و زیرگروه با کنترل بد قند خون (HbA1c>۸٪) تعداد ۱۰ نفر(۲۸/۶ ٪) تقسیم گردیدند.

سطح سرمی رزیستین به روش آنزیم ایمنواسی با حساسیت بالا و از نوع ساندویچی و رقابتی (کیت شرکت BioVendor ساخت کشور آلمان، با حساسیت ۰/۱ ng/ml و شماره کاتالوگ RD191016100) با استفاده از رزیستین انسانی به عنوان استاندارد و بر اساس سیستم بیوتین – استرپتوآویدین اندازه گیری شد. در این کیت از رزیستین نوترکیب انسانی، پروتیین دیمر۱۹/۵ کیلودالتونی با دو زنجیر پلی پپتیدی ۹۲ آمینواسیدی با اتصال دی‌سولفید، به عنوان استاندارد استفاده می شود. در این روش از دو آنتی‌بادی پلی‌کلونال شدیداً اختصاصی ضد رزیستین انسانی یکی نشاندار با بیوتین و دیگری تثبیت شده روی میکرو پلیت ، استفاده گردید. ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی جهت اندازه گیری رزیستین به ترتیب ۳/۴ ٪ و ۶/۹٪ بود. کیت فوق رزیستین هومودیمرتام موجود در سرم یا پلاسما را اندازه گیری می کند و هیچ‌گونه واکنش متقاطعی با لپتین، گیرنده لپتین، آدیپونکتین، TNF-α، مولکول مشابه رزیستین بتا (RELM-β) ندارد. لازم به ذکر است که برای مقادیر نرمال رزیستین سرم ، استاندارد خاصی وجود ندارد و در هر آزمایشی باید محدوده طبیعی رزیستین تعیین گردد. همچنین مقادیر طبیعی رزیستین بر حسب سن و جنس متفاوت می باشد. جهت اندازه گیری سطح سرمی رزیستین تمام نمونه ها به میزان ۱/۳ رقیق گردیدند. سطح سرمی انسولین به روش آنزیم ایمنواسی از نوع ساندویچی و رقابتی با (کیت شرکتQ1- DiaPlus ساخت کشور آمریکا، با حساسیت۰/۵ µIU/mlو Lot Number: 24Q1 L6) با استفاده از انسولین انسانی به عنوان استاندارد و بر اساس سیستم بیوتین – استرپتوآویدین اندازه‌گیری شد. در این روش از دو آنتی‌بادی مونوکلونال ضد انسولین انسانی، یکی نشاندار با بیوتین و دیگری نشاندار با آنزیم و شدیداً اختصاصی و با میل ترکیبی بالا برای انسولین استفاده گردید. ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی جهت اندازه گیری انسولین به ترتیب۶/۴۵ ٪ و ۶/۴۵٪ بود.

جهت بررسی مقاومت به انسولین ازشاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR [۲۳] و شاخص حساسیت به انسولین QUICKI [۲۴] استفاده گردید. شاخص HOMA-IR[1] بر اساس حاصل ضرب غلظت قند خون ناشتا (mmol/l) درغلظت انسولین ناشتا (µIU/ml) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ و شاخص QUICKI[2] بر اساس معکوس مجموع لگاریتم غلظت انسولین ناشتا وگلوکز ناشتا.

1- IS_{HOMA} = [FPG (mmol / l x FPI (µIU/ml)] / 22.5
2- (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) = 1 / [log (I_0) + log (G0)] IS_{QUICKi}

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

ث- تجزیه وتحلیل آماری داده ها

تمام مقادیر کمی در این مطالعه بـه صـورت Mean ± SD گزارش گردیدند. بررسی آماری داده های حاصل با استفاده از نسخه شماره ۱۴ نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. جهت بررسی معنی دار بودن اخـتلاف میـانگین متغیرهـای اندازه گیری شده در گروه های شاهد و مورد و به تفکیـک زن و مرد از آزمون t مستقل استفاده گردید. بـرای بررسـی ارتباط خطی بین میانگین سطوح سرمی رزیستین با میانگین متغیرهـای انـدازه گیـری شـده از روش آنـالیز همبـستگی دومتغییره و ضـریب همبـستگی پیرسـون اسـتفاده گردیـد. جهت تعیین اثر شاخص های آنتروپومتریک ، شـاخص‌هـا مقاومـت بـه انـسولین و عوامـل بیوشـیمیایی روی سـطوح سرمی رزیستین از آنالیز رگرسیون خطی کـل داده هـای دو گروه شاهد و مورد استفاده گردید. در این مطالعـه P کمتـر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

مشخصات تن سنجی ، شاخص های مقاومت به انسولین و عوامل بیوشیمیایی اندازه گیـری شـده در دو گـروه دیـابتی وغیر دیابتی در جـدول ۱ مقایـسه شـده‌انـد. همـانطور کـه مشخص است مقایـسه میـانگین هـای مربـوط بـه سـن ، جـنس، BMI ،قـد ، وزن، WHR دور کمـر، فـشار خـون سیستولیک و انسولین در دو گروه مورد و شـاهد اخـتلاف معنی‌داری نشان نمـی‌دهنـد. میـانگین طـول مـدت دیابـت ۲/۳٤± ۲/۸۰ سال بود به‌طـوری کـه کمتـرین آن ۱ سـال و بیشترین آن ۱۰ سال بود. از نظر عوامـل محیطـی ،تعـداد ۵ نفر از بیماران و تعداد ۳ نفر از افراد شاهد سیگاری بودنـد. همچنین تعداد ۲ نفر از بیماران و۲ نفـر از افـراد شـاهد بـه میزان اندکی الکل مصرف می کردند. میانگین های مربـوط به سطوح سرمی گلـوکز، کلـسترول تـام، تـری گلیـسرید، HDL-C ، LDL-C ، HbA_{1c} ،رزیـــستین ، انـــسولین ، شاخص مقاومت به انسولینHOMA و شاخص حـساسیت به انسولین QUICKI در مردان وزنان دیابتی وغیردیابتی در جدول ۲ مقایسه شده اند. از نتایج حاصل مشخص گردیـد که میانگین غلظت‌هـای سـرمی کلـسترول تـام ، کلـسترول HDL-C و شاخص QUICKI در افراد غیـر دیـابتی بطـور کاملا معنی داری بیشتر از افراد دیـابتی اسـت (P<۰/۰۵) . میانگین غلظت قند خون ناشتا (FBS) ، سطح سرمی تـری گلیـــسرید ،LDL-C ، درصـــد هموگلـــوبین گلیکوزیلـــه (HbA_{1c}٪) ، فشار خون دیاستولیک وشاخص HOMA نیز در افراد دیابتی بطور کاملا معنی داری بیشتر از افراد شـاهد بود(P<۰/۰۵). میانگین غلظـت هـای سـرمی رزیـستین در افراد غیر دیابتی (شاهد) بیشتر از افراد دیابتی (مـورد) بـود اما این اختلاف از نظر آمـاری معنـی‌دار نبـود (۷/۱٦±۰/٦۲ در مقابـل ۰/٦۱ ± ٦/٤۰) (جـدول ۱). همچنـین میـانگین غلظـت‌هـای سـرمی رزیـستین در زنـان در هـر دو گـروه دیابتیک (۰/۹۹ ng/ml ± ۷/٤٦ در مقابـل ۰/۷۳ ± ۵/۵۱) و گروه شـاهد (۸/۱۵±۱/۰۱ در مقابـل ۵/۹۷±۰/۵۷) بـه‌طـور کاملا معنـی‌داری بیـشتر از مـردان بـود (P< ۰/۰۰۱). بـین میانگین های مربوط به قد ، وزن، دور کمر،WHR و فـشار خون دیاستولیک در مردان و زنان در هر دو گـروه دیـابتی وگروه غیردیابتی اختلاف کاملاً معنـی‌داری وجـود داشـت (P<۰/۰۰۱) (جدول ۲). در آنـالیز همبـستگی دو متغیـره، همبـستگی معکـوس و معنـی داری بـین میـانگین غلظـت سرمی رزیستین و میانگین فشار خون دیاسـتولیک فقـط در گروه غیر دیابتی مشاهده گردید (P<۰/۰۵ و r =۰/-۳۸۱) (جدول ۳). همبستگی بین میانگین سطوح سرمی رزیـستین با سایر شاخص‌های آنتروپومتریک، شاخص‌هـای مقاومـت بـه انـسولین و عوامـل بیوشـیمیایی انـدازه‌گیـری شـده در هیچکدام از دو گروه معنی‌دار نبود. از آنـالیز همبـستگی دو متنغیره روی کل داده های دو گـروه همبـستگی مـستقیم و معنی داری بین میانگین غلظت سرمی رزیستین بـا جـنس، انسولین ، نمایه تـوده بـدن و دور باسـن مـشاهده گردیـد. همچنین همبستگی معکوس و معنی‌داری بین رزیـستین بـا فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و تری‌گلیسرید مشاهده گردید (جدول ٤). از آنالیز همبـستگی دو متغیـره شـاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با شاخص‌ها آنتروپومتریک و عوامل بیوشیمیایی اندازه گیری شده، همبستگی مثبـت و معنی داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) بـا بیماری دیابت (P = ۰/۰۰۲ و r = ۰/۳٦۰) ، گلوکز(۰/۰۰ = P و r = ۰/۵۸۱) ، هموگلـــوبین گلیکوزیلـــه (P = ۰/۰۰۷ و r = ۰/۳۲۲) انـــــــسولین (P = ۰/۰۰۰ و r = ۰/۷۹۱) و

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

تری‌گلیسرید (P = ۰/۰۰۱ و r = ۰/۳۹۵) در کل دو گروه مشاهده گردید. همچنین ارتباط منفی و معنی داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با کلسترول HDL (P= ۰/۰۳ و r = −۰/۲۵۹) وشاخص حساسیت به انسولین QUICKI (P= ۰/۰۰۰ و r = −۰/۸۰۳) درکل دو گروه مشاهده گردید. به منظور تعیین تاثیرشاخص های آنتروپومتریکی ، عوامل بیوشیمیایی و شاخص‌های مقاومت به انسولین و چاقی اندازه گیری شده بر روی سطوح سرمی رزیستین ازآنالیز رگرسیون خطی چند متغیره روی کل داده های دو گروه مورد مطالعه استفاده گردید. در این آنالیز متغیر های مستقل شامل (نمایه توده بدن ، سن ، دور کمر، دور باسن ، نسبت دور کمر به دور باسن ،جنس ، قد ، وزن ، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک ، گلوکز، کلسترول تام ، تری گلیسری ، کلسترول LDL ، کلسترول HDL ، HbA_{1c} ، HOMA-IR وQUICKI) بودند. از نتایج این آنالیز مشخص گردید که متغیرهای فشارخون دیاستولیک(β = −۰/۳۷۵ و P=۰/۰۰۱)، انسولین

جدول ۱- مشخصات تن سنجی و سطوح سرمی متغیرهای اندازه گیری شده در افراد دیابتی (مورد) وافراد غیر دیابتی (شاهد)

متغیرها	گروه شاهد (n= ۳۵)	گروه مورد (n = ۳۵)
سن (سال)†	۴۳/۱۴±۹/۱۳	۴۴/۶۰±۶/۳۹
وزن (kg)†	۹۵/۵۷±۱۵/۱۵	۹۲/۹۴±۱۳/۶۳
قد (cm)†	۱۶۳/۷۴±۱۰/۸۳	۱۶۴/۶۵±۸/۹۵
نمایه توده بدن (kg/m^2)†	۳۵/۵۴±۴/۰۷	۳۴/۲۳±۳/۹۲
اندازه دورکمر(cm)†	۱۰۹/۴۰±۱۱/۳۲	۱۰۶/۶۵ ± ۱۰/۰۷
اندازه دورباسن (cm)†	۱۱۷/۲۲ ±۶/۵۵	۱۱۳/۴۲± ۱۰/۰۵
نسبت دور کمر به دورباسن†	۰/۹۲±۰/۰۸	۰/۹۳±۰/۰۷
فشار خون سیستولیک (mmHg)†	۱۲۴/۵۱±۱۳/۹۹	۱۳۰/۸۵±۱۵/۱۶
فشار خون د یاستولیک (mmHg)**	۷۹/۱۴±۱۱/۲۱	۸۶/۲۸±۱۰/۳۱
FBS(mg/dl)**	۹۰/۹۷±۱۱/۸۱	۱۵۹/۶۸±۶۸/۰۹
کلسترول تام سرم(mg/dl)**	۲۰۵/۴۰±۵۵/۱۸	۱۸۰/۴۵ ±۴۷/۷۰
تری گلیسرید سرم(mg/dl)**	۱۶۸/۲۵±۳۶/۱۰	۱۹۲±۵۵/۴۴
LDL کلسترول (mg/dl)**	۳۳/۶۵±۵۱/۴۱	۳۴/۳۱±۴۵/۶۸
HDL کلسترول (mg/dl) **	۳۸/۳۱±۷/۶۵	۳۴/۳۱±۵/۷۵
هموگلوبین گلیکوزیله(درصد)**	۵/۱۲±۰/۶۰	۷/۳۵±۲/۳۲
رزیستین سرم(ng/ml)†	۷/۱۶±۳/۷۲	۶/۴۰±۳/۶۶
انسولین سرم(µIu/ml)†	۱۸/۵۷±۱۰/۸۳	۱۹/۷۶±۱۱/۴۰
شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR)**	۴/۲۵±۲/۸۳	۷/۷۶±۵/۸۶
شاخص حساسیت به انسولین(QUICKI)**	۰/۳۱۵ ±۰/۰۲	۰/۲۹۵±۰/۰۲

مطالعه ازنوع مورد- شاهد بوده است. * مقادیر ± ، نشانگر Mean ± SD هستند. † در مقایسه بین گروه شاهد وگروه مورد مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P>۰/۰۵) ؛ ** در مقایسه بین گروه شاهد وگروه مورد مقادیر P از نظر آماری معنی داربود (P <۰/۰۵)
جهت مقایسه میانگین های دو گروه ازآزمون t مستقل استفاده گردید.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

جدول ۲- مقایسه میانگین سطوح سرمی متغیر های اندازه گیری شده درزنان ومردان دیابتی (گروه مورد) وغیردیابتی (گروه شاهد)

متغیرها	گروه شاهد		گروه مورد	
	مرد (۱۶ = **n**)	زن (۱۹ = **n**)	مرد(۱۹ = **n**)	زن(۱۶ = **n**)
سن (سال)	۴۴/۷۵ ± ۹/۳۰†	۴۱/۷۸ ±۸/۹۲ *	۴۶/۳۱ ± ۵/۹۴ †	۴۲/۵۶ ±۶/۴۹
وزن(kg)	۱۰۵/۹۳ ± ۱۲/۵۷ **	۸۶/۸۴ ±۱۱/۲۲	۹۶/۰۵ ± ۱۲/۶۳†	۸۹/۲۵ ± ۱۲/۲۴
قد (cm)	۱۷۲/۱۸ ± ۸/۸۶**	۱۵۶/۶۳ ± ۶/۲۹	۱۷۰/۸۴ ± ۵/۳۶†	۱۵۷/۳۱ ± ۶/۴۰
نمایه توده بدن (kg/m^2)	۳۵/۷۴ ± ۳/۵۷†	۳۵/۳۷ ± ۴/۵۴	۳۲/۸۳ ± ۳/۳۸**	۳۵/۸۹ ± ۳/۹۷
اندازه دورکمر(cm)	۱۱۵/۷۵ ± ۱۰/۴۹**	۱۰۴/۰۵ ±۹/۱۸	۱۰۹/۴۲ ± ۱۰/۸۰**	۱۰۳/۳۷ ± ۸/۲۸
اندازه دورباسن (cm)	۱۱۶/۷۵ ± ۵/۴۳†	۱۱۷/۶۳ ± ۷/۴۹	۱۱۲/۲۱ ± ۸/۱۴†	۱۱۴/۸۷ ± ۱۲/۰۶
نسبت دور کمر به دورباسن	۰/۹۸ ± ۰/۶۱*	۰/۸۸ ± ۰/۰۶	۰/۹۷ ± ۰/۰۶**	۰/۹۰ ± /۰۷
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۲۸/۵۶ ± ۱۵/۰۸†	۱۲۱/۱۰ ± ۱۲/۳۷	۱۳۳/۶۸ ± ۱۶/۴۰†	۱۲۷/۵۰ ± ۱۳/۲۹
فشار خون د یاستولیک (mmHg)	۸۶/۲۵ ± ۸/۸۵**	۷۳/۱۵ ± ۹/۴۵	۹۰/۰۰ ± ۹/۴۲**	۸۱/۸۷ ± ۹/۸۱
قند خون ناشتا (mg/dl)	۹۴/۹۳ ± ۱۰/۲۶**	۸۷/۶۳ ± ۱۲/۲۵	۱۶۷/۰۰ ± ۷۷/۵۷†	۱۵۱/۰۰ ± ۵۶/۰۴
کلسترول تام سرم(mg/dl)	۲۱۱/۰۰ ±۵۹/۹۱†	۲۰۰/۶۸ ± ۵۲/۰۵	۱۷۳/۳۱ ± ۵۲/۲۳†	۱۸۸/۹۳ ± ۴۱/۷۴
تری گلیسرید سرم(mg/dl)	۱۷۳/۳۱ ± ۳۱/۲۷†	۱۶۴/۰۰ ± ۴۰/۰۷	۲۰۶/۶۸ ± ۵۶/۷۶†	۱۷۶/۰۰ ± ۵۰/۵۵
LDL کلسترول (mg/dl)	۱۳۹/۶۸ ±۵۳/۴۵†	۱۲۸/۵۷ ± ۵۰/۵۲	۹۹/۲۱ ±۵۰/۸۷†	۱۱۸/۹۳ ± ۳۷/۴۰
HDL کلسترول (mg/dl)	۳۶/۹۳ ± ۸/۵۲†	۳۹/۴۷ ± ۶/۸۵	۳۳/۱۵ ± ۶/۸۳†	۳۵/۶۸ ± ۳/۹۲
هموگلوبین گلیکوزیله(درصد)	۵/۲۳ ± ۰/۵۷†	۵/۰۳ ± ۰/۶۲	۷/۵۹ ± ۲/۷۹†	۷/۰۷ ± ۱/۶۵
رزیستین سرم(ng/ml)	۵/۹۷ ± ۲/۳۱**	۸/۱۵ ± ۴/۴۰	۵/۵۱ ± ۳/۲۰**	۷/۴۶ ± ۳/۹۸
انسولین سرم(µIu/ml)	۲۱/۰۱ ± ۱۳/۱۸†	۱۶/۵۲ ± ۸/۱۸	/۹۲ ± ۸/۷۰†	۲۳//۱۲ ± ۱۳/۴۷
شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR)	۴/۹۶ ± ۳/۳۰†	۳/۶۶ ± ۲/۳۰	۷/۰۴ ± ۴/۹۹†	۸/۶۲ ± ۶/۸۲
شاخص حساسیت به انسولین(QUICKI)	۰/۳۰۵ ± ۰/۰۳†	۰/۳۲۳ ±۰/۰۲	۰/۳۰۰ ± ۰/۰۲†	۰/۲۸۸ ± ۰/۰۳

مطالعه ازنوع مورد- شاهد بوده است * مقادیر ± ، نشانگر Mean±SD هستند ؛ † در مقایسه بین مردان و زنان مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (**P** > ۰/۰۵)؛ ** در مقایسه بین مردان و زنان مقادیر P از نظر آماری معنی داربود (P < ۰/۰۵)
جهت مقایسه میانگین های دو گروه ازآزمون t مستقل استفاده گردید.

(β =۰/۲۹۵ و P=۰/۰۰۷) ، انـدازه دور باسـن (β=۰/۲۸۰ و P=۰/۰۱) و سن (β =۰/۲۱۶ وP=۰/۰۴۹) بطور مستقل و معنی‌داری تعیین کننده سطوح سرمی رزیـستین بودنـد، امـا سـایر شـاخص‌هـای آنتروپومتریـک ، بیوشـیمیایی و شاخص‌های مقاومت به انسولین و چاقی اندازه‌گیری شـده بر روی سطوح سرمی رزیستین تاثیر چندانی نداشتند. نتایج حاصل ازآزمون t جهـت مقایـسه میـانگین سـطوح سـرمی رزیستین در دو زیر گروه از افراد مبتلاء بـه دیابـت نـوع ۲ مشخص گردید که سطح سرمی رزیستین در افراد دیابتی با کنترل بد قند خون کمتر از گروه با کنترل خوب قند خـون می باشد.(۲/۲۴ ± ۵/۰۳ در مقابل ۴/۰۰ ± ۶/۹۶) . اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

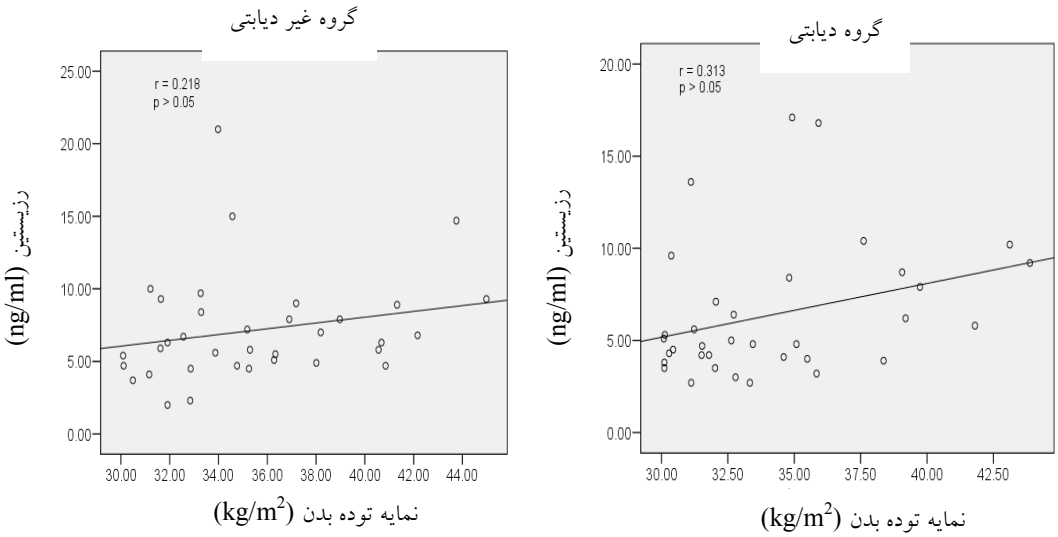
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

جدول ۳ - همبستگی دو متغیره غلظت سرمی رزیستین با شاخص های آنتروپومتریک ، شاخص ها مقاومت به انسولین و عوامل بیوشیمیایی اندازه گیری شده در دو گروه غیردیابتی(شاهد) و گروه دیابتی(مورد)

متغیرها	گروه شاهد	گروه مورد
	r	r
سن (سال)	۰/۰۸۴*	۰/۰۴۴*
وزن(kg)	۰/۲۹۶*	۰/۲۶۹*
قد (cm)	-۰/۰۱۴*	۰/۱۷۵*
نمایه توده بدن (kg/m^2)	-۰/۱۹۲*	-۰/۱۱۹*
اندازه دورکمر(cm)	/۲۱۸*	۰/۳۱۳*
اندازه دورباسن (cm)	۰/۰۸۵*	۰/۱۹۳*
نسبت دور کمر به دورباسن	۰/۲۷۴*	۰/۳۱۷*
فشار خون سیستولیک (mmHg)	-۰/۰۶۴†	-۰/۱۱۵*
فشار خون د یاستولیک (mmHg)	-۰/۱۸۵*	-۰/۲۷۴*
قند خون ناشتا (mg/dl)	-۰/۳۸۱*	-۰/۳۰۱*
کلسترول تام سرم(mg/dl)	-۰/۱۷۶*	-۰/۱۶۴*
تری گلیسرید سرم(mg/dl)	- ۰/۰۰۱*	۰/۱۲۵*
LDL کلسترول (mg/dl)	-۰/۱۶۳*	-۰/۲۶۹*
HDL کلسترول (mg/dl)	۰/۰۱۰*	۰/۱۷۵*
هموگلوبین گلیکوزیله(درصد)	۰/۰۷۸*	۰/۱۰۶*
رزیستین سرم(ng/ml)	۰/۱۸۸*	-۰/۱۹۹*
انسولین سرم(Iu/ml)	۰/۲*	۰/۳۰۲*
شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR)	۰/۱۶۲*	۰/۲۱۲*
شاخص حساسیت به انسولین(QUICKI)	-۰/۱۲۵*	-۰/۱۵۷*

جهت تعیین همبستگی رزیستین با متغیرهای اندازه گیری شده از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

* مقدارP از نظرآماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵) † مقدارP از نظرآماری معنی دار بود (P < ۰/۰۵)



نمودار۱- ارتباط رزیستین با نمایه توده بدن (BMI) دردو گروه مورد مطالعه

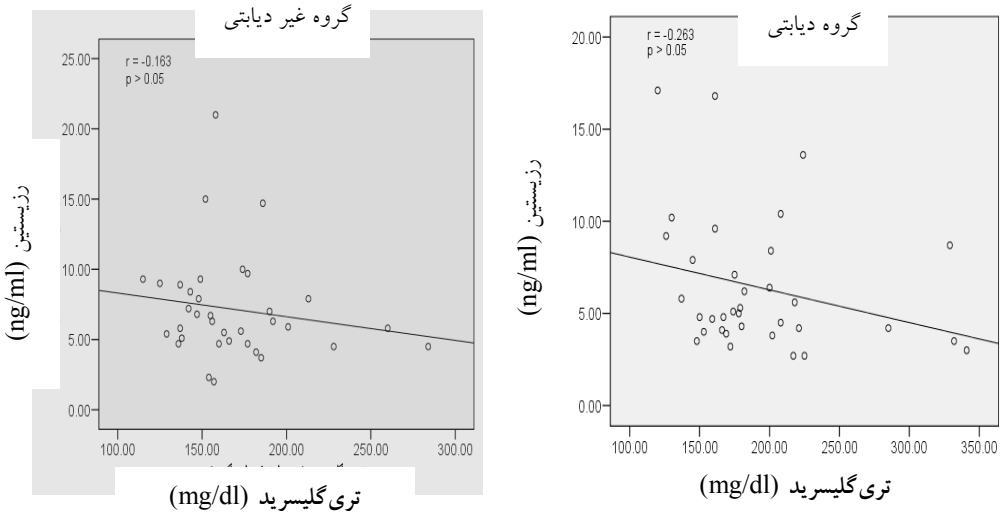
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

جدول ۴ - همبستگی دو متغییره غلظت سرمی رزیستین با شاخص های آنتروپومتریک ، شاخص ها مقاومت به انسولین و فاکتورهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده درکل دو گروه مورد مطالعه

متغیرها	r
سن (سال)	۰/۰۵۶*
جنس	۰/۲۸۹†
دیابت	-۰/۱۰۳*
وزن(kg)	۰/۰۸۴*
قد (cm)	-۰/۱۶۷*
نمایه توده بدن (kg/m^2)	۰/۲۷۸†
اندازه دورکمر(cm)	۰/۱۴۷*
اندازه دورباسن (cm)	/۳۰۷†
نسبت دور کمر به دورباسن	-۰/۰۹۳*
فشار خون سیستولیک (mmHg)	-۰/۲۴۶†
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	-۰/۳۵۶†
گلوکز سرم(mg/dl)	-۰/۱۶۹*
کلسترول تام سرم(mg/dl)	۰/۰۷۹*
تری گلیسرید سرم(mg/dl)	-۰/۲۳۹†
LDL کلسترول (mg/dl)	۰/۱۱۰*
HDL کلسترول mg/dl)	۰/۱۱۴*
هموگلوبین گلیکوزیله(درصد)	-۰/۱۴۱*
انسولین سرم(µIu/ml)	۰/۲۶۳†
شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR)	۰/۱۳۸*
شاخص حساسیت به انسولین(QUICKI)	-۰/۰۹۷*

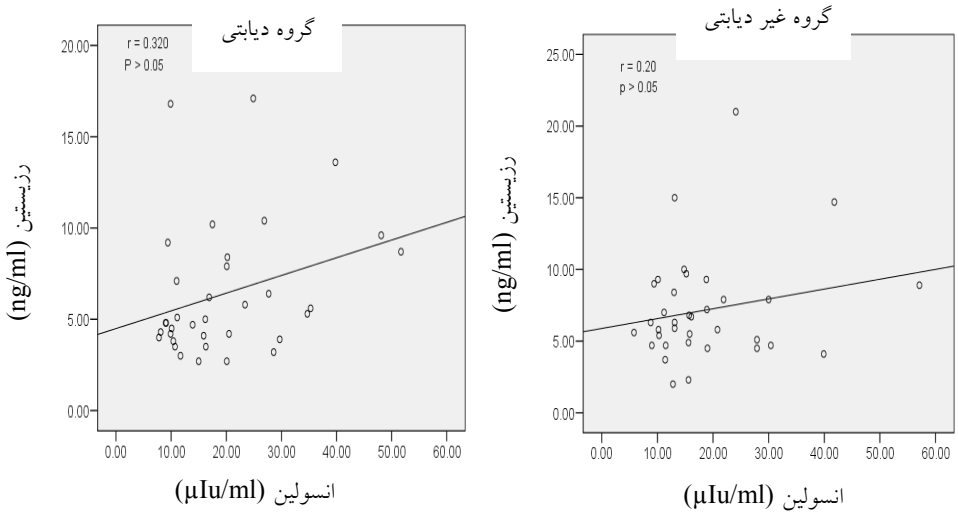
جهت تعیین همبستگی رزیستین با متغیرهای اندازه گیری شده از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

* مقدارP از نظرآماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵) † مقدارP از نظرآماری معنی داربود (P < ۰/۰۵)

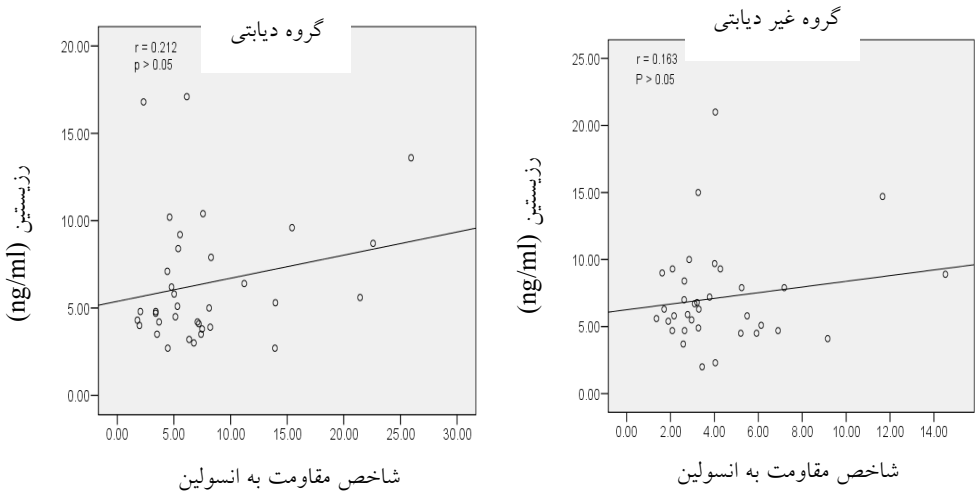


نمودار۲- ارتباط رزیستین با تری گلیسرید دوگروه مورد مطالعه

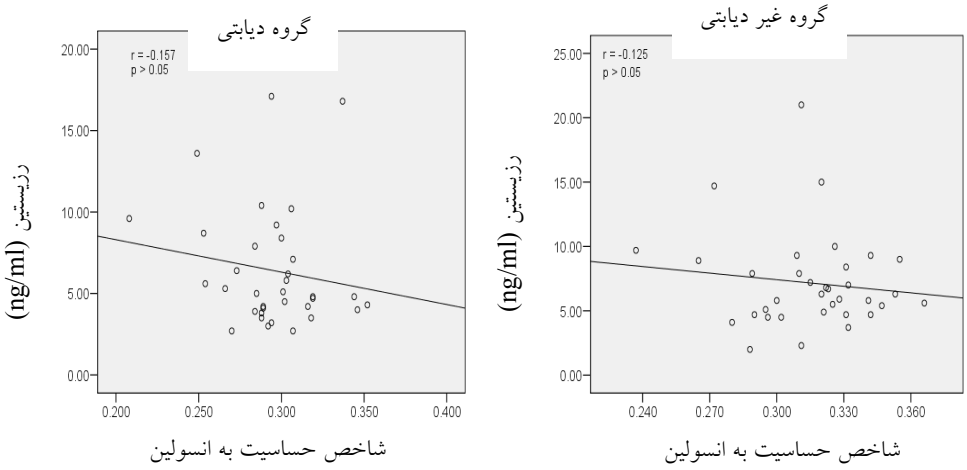
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]



نمودار۳- ارتباط رزیستین با انسولین در دردو گروه مورد مطالعه

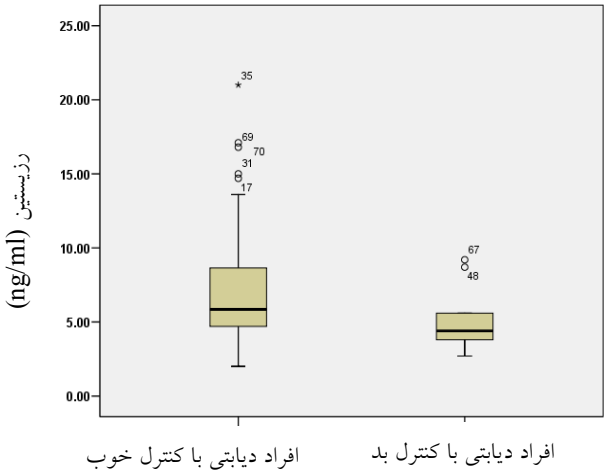


نمودار۴- ارتباط رزیستین با شاخص مقاومت به انسولین(HOMA-IR) دردوگروه مورد مطالعه

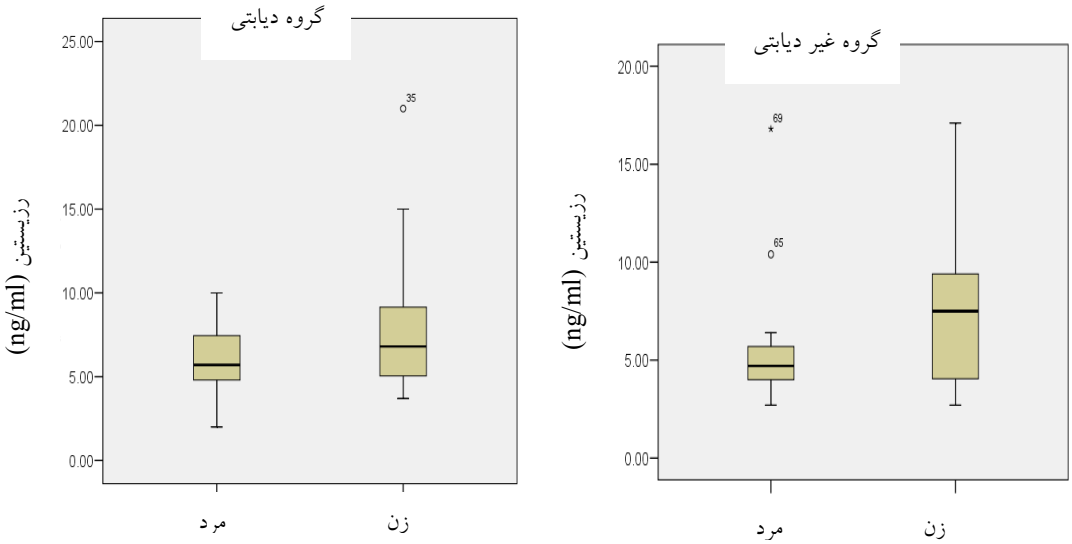


نمودار۵-ارتباط رزیستین با شاخص حساسیت به انسولین(QUICKI) دردوگروه مورد مطالعه

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]



نمودار ۶- سطوح سرمی رزیستین در دوگروه دیابتی با کنترل خوب وبد



نمودار ۷- سطوح سرمی رزیستین درمردان وزنان دو گروه مورد مطالعه

بحث

برخلاف سایر مطالعات قبلی که اختلاف سطوح سرمی رزیستین را بین افراد دیابتی وغیر دیابتی ، چاق و لاغر بررسی نموده‌اند [۲۰،۱۶،۲۵]، مطالعه ما از این لحاظ که برای اولین بار در ایران اختلاف سطوح سرمی رزیستین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیردیابتی و سالم را پس از همسان سازی از نظر سن و نمایه توده بدن بررسی نموده ، منحصر بفرد می باشد. از این گذشته ، بر خلاف سایر گزارش‌های موجود در متون علمی ، ما در این مطالعه مردان و زنان را بطور مجزا بررسی نموده و توانستیم نشان دهیم که بین میانگین سطوح سرمی رزیستین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ (۶/۴۰±۰/۶۱ng/ml) و افراد چاق غیردیابتی و سالم (۷/۱۶±۰/۶۲ng/ml) اختلاف معنی داری وجود ندارد. اما این اختلاف بین مردان و زنان هر دوگروه از نظر آماری کاملا معنی داری می باشد.همچنین سطوح سرمی رزیستین با هیچکدام از شاخص های مقاومت به انسولین ، چاقی یا عوامل بیوشیمیایی در هیچکدام از گروه های شاهد ومورد ارتباط ندارد. Heilbronn و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که اختلاف میانگین غلظت های سرمی رزیستین در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱/۲ ng/ml ± ۳/۷)، افراد چاق سالم و غیر دیابتی (۱/۶ ng/ml ± ۴/۲) وافراد غیر چاق (۴/۱±۱/۷ng/ml) از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

علاوه بر این ثابت کردند رزیستین سرم با درصد توده چرب بدن در مردان یا زنان ارتباطی ندارد. همچنین در افراد چاق غیر دیابتی و دیابتی رزیستین سرم با حساسیت به انسولین ارتباطی نداشته و فقط در مردان غیر چاق همبستگی مستقیم و معنی‌داری بین انسولین ناشتا و رزیستین سرم مشاهده کردند (P = ۰/۰۴ و r = ۰/۴۲) [۲۶]. مطالعات قبلی در موش‌ها نشان دادند که تجویز رزیستین سبب اختلال در حساسیت به انسولین می شود [۸]. Rajala و همکاران در مطالعه ای روی رت‌ها نشان دادند که این اثر ناشی از اختلال در مهار تولید گلوکز کبدی می‌باشد تا حساسیت محیطی به انسولین. هرچند رزیستین دریافت گلوکز در سلول های ماهیچه اسکلتی را کاهش می‌دهد، با این وجود، این اثر مستقل از مسیرهای انتقال پیام انسولین (جابجایی انتقال دهنده ۴- گلوکز ، فسفوریلاسیون تیروزین سوبسترای ۱- انسولین ویا فعالیت فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز -۳) می باشد [۱۰].

Yaturu و همکاران در بررسی خود ثابت کردند که بین میانگین سطوح سرمی رزیستین در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق سالم و غیر دیابتی اختلاف معنی داری وجود ندارد (۴/۶±۲/۶ng/ml در مقابل ۴/۹±۳/۲). این محققان همچنین نشان دادند که بین سطوح سرمی رزیستین و فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF-α) ارتباط قوی وجود دارد. با این وجود بین سطوح سرمی رزیستین با شاخص مقاومت به انسولین و نمایه توده بدن (BMI) ارتباطی مشاهده نکردند. اما ثابت کردند شاخص مقاومت به انسولین با نمایه توده بدن (BMI) ، تری گلیسرید و کلسترول HDL ارتباط دارد [۲۵]. در مطالعه ما نیز همبستگی مثبت و معنی‌داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با بیماری دیابت ، گلوکز، هموگلوبین گلیکوزیله ، انسولین و تری‌گلیسرید در کل دو گروه مشاهده گردید. همچنین ارتباط منفی و معنی‌داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با کلسترول HDL وشاخص حساسیت به انسولین QUICKI درکل دو گروه مشاهده گردید.

Schaffler وهمکاران در مطالعه ای بر روی ۵۵۵ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ و۲۱۶ فرد سالم غیر دیابتی نشان دادند که در هر دو جنس مرد وزن میانگین سطوح سرمی رزیستین در افراد سالم (۷/۹ ± ۰/۲ng/ml) بطور کاملا معنی داری بیشتر از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (۵/۵ ± ۰/۱ ng/ml) می باشد وسن وجنس هیچگونه تاثیری روی سطوح سرمی رزیستین ندارد. همچنین بین سطوح سرمی رزیستین و نمایه توده بدن (BMI) در افراد سالم همبستگی مثبت و ضعیفی مشاهده کردند در صورتیکه در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ چنین ارتباطی وجودنداشت [۲۳].

Yang وهمکاران در مطالعه خود نشان دادند که سطوح سرمی رزیستین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ هم درشرایط نا شتا و هم ۲ ساعت پس از دریافت گلوکز بطورکاملا معنی‌داری پایین تر از افراد سالم وکنترل می‌باشد. همچنین با آنالیز همبستگی ثابت کردند که سطوح رزیستین ناشتا با جنس ، نمایه توده بدن (BMI) ، لپتین و فشار خون ارتباط ندارد اما با شاخص حساسیت به انسولین (QUICKI)بطور مثبت و با گلوکز خون بطور منفی ارتباط دارد. در نهایت نتیجه گرفتند که سطوح سرمی رزیستین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به جای افزایش کاهش می‌یابد و رزیستین رابط عمده چاقی و دیابت در افراد انسانی نمی‌باشد. و بیان کردند چون سطوح رزیسین انسانی بطور مثبت با حساسیت به انسولین ارتباط دارد، بنابراین استفاده از واژه " رزیستین" برای مقاومت به انسولین دراصل ممکن است تا حدودی عجولانه باشد [۲۴].

Lee وهمکاران در مطالعه خود نشان دادند که نه تنها بین سطوح سرمی رزیستین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد چاق غیر دیابتی و افراد با وزن نرمال اختلاف معنی داری وجود ندارد بلکه اختلاف سطوح سرمی رزیستین بین زنان چاق و زنان غیرچاق نیز معنی‌داری نمی‌باشد. همچنین ثابت کردند سطوح سرمی رزیستین در زنان حدود ۲۰ درصد بیشتر از مردان می‌باشد [۱۸]. یکی از نتایج مطالعه ما نشان داد که میانگین سطوح سرمی رزیستین در هر دو گروه شاهد و مورد در زنان بطور کاملا معنی دار بیشتر از مردان می باشد این یافته نیز با یافته های تعدادی از محققان [۱۶، ۱۸، ۲۷] همخوانی دارد. در متون علمی گزارش‌های متناقضی در مورد تاثیر جنس روی سطوح سرمی رزیستین انسان وجود دارد. برخی مطالعات عدم

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

اختلاف سطوح سرمی رزیستین را بین مردان و زنان گزارش کرده‌اند [۲۳، ۲۶، ۲۸] و مطالعات دیگر بیشتر بودن سطوح سرمی رزیستین را در زنان نسبت به مردان گزارش کرده‌اند [۱۶، ۱۸، ۲۷]. همچنین Silha و همکاران درمطالعه ای با بررسی تاثیراختلافات جنسی و هورمونی روی سطوح سرمی رزیستین ، آدیپونکتین و لپتین در موش‌ها نشان دادند که علی رغم افزایش درجات چاقی سطوح سرمی رزیستین همراه با افزایش سن در هر دو جنس نر و ماده کاهش می‌یابد. سطوح mRNA رزیستین در موش‌های ماده و در تمام سنین بطور چشمگیری بیشتر از موش‌های نر می‌باشد.اخته کردن موش های نر سطوح mRN این آدیپوکین‌ها یا سطوح پلاسمایی رزیستین و لپتین را به میزان زیادی تغییر نمی‌دهد، هر چند آدیپونکتین به میزان چشمگیری افزایش می‌یابد. تیمار موش‌ها با دی‌هیدروتستوسترون روی بیان mRNA این آدیپوکین‌ها، یا سطوح پلاسمایی رزیستین و آدیپونکتین تأثیری ندارد اما سطوح لپتین را افزایش می‌دهد. بر عکس برداشتن تخمدان‌ها mRNA رزیستین را به میزان بسیار زیادی افزایش و mRNA لپتین و آدیپونکتین را کاهش می‌دهد. سطوح پلاسمایی لپتین نیز با برداشتن تخمدان‌ها افزایش می‌یابد در صورتی‌که سطوح پلاسمایی رزیستین و آدیپونکتین تغییر نمی‌کنند. جایگزین کردن استروژن بجای دی‌هیدروتستوسترون سطوح mRNA رزیستین را بطور چشمگیری کاهش و لپتین وآدیپونکتین را افزایش می دهد اما روی سطوح پلاسمایی این آدیپوکین‌ها اثری ندارد و درنهایت نتیجه گرفتند که عوامل دیگری غیر از استروییدهای جنسی در اختلاف سطوح پلاسمایی این آدیپوکین‌ها در دو جنس نر و ماده نقش دارند [۲۹]. از طرفی Nogueias و همکاران در مطالعه‌ای ثابت کردند که: ۱- بیانmRNA رزیستین در بافت چربی رت ها ی نر بیشتر از رت‌های ماده می‌باشد و سطح آن طی بلوغ به بیشترین حد خود می‌رسد اما با افزایش سن در هر دوجنس کاهش می یابد. ۲- سطح رزیستین توسط هورمون‌های جنسی، هورمون‌های تیرویید و نوع تغذیه کنترل می‌شود. ۳- پیک بیان این هورمون جدید در اواسط حاملگی بوده و در روز های آخر حاملگی کاهش می یابد.۴- محدودیت غذایی سبب کاهش در بیان mRNA رزیستین در رت های حامله وغیر حامله می شود [۳۰]. با این وجود اهمیت تاثیر جنس روی میزان بیان رزیستین در جوندگان و انسان هنوز ناشناخته باقی مانده است.این احتمال نیز وجود دارد که این اختلافات ناشی ازاختلافات نژادی یا اختلاف در روش‌های اندازه گیری رزیستین باشد. هر چند طی چند سال اخیر مطالعات متعددی ارتباط بین سطوح سرمی رزیستین و چاقی با دیابت را در انسان‌ها بررسی کرده‌اند [۲۱-۲۴، ۲۶،۳۱]. اما تفسیر نتایج این مطالعات به دلیل اختلافات نژادی و پیش زمینه بالینی افراد مورد بررسی یا شاخص های هدف مورد استفاده در روش های اندازه گیری رزیستین ، مشکل و متناقض بوده است. مطالعات متعددی با بررسی ارتباط بین رزیستین موجود در گردش خون و چاقی نشان دادند که سطوح رزیستین در افراد چاق افزایش می یابد اما این افزایش باشاخص‌های مقاومت به انسولین یا چاقی ارتباط ندارد [۱۱،۱۹، ۱۵]. در مقابل، Silha و همکاران [۱۶] بین رزیستین وHOMA-R ارتباط معنی داری را گزارش کردند. هر چند تعدادی از مطالعات افزایش سطوح سرمی رزیستین افراد دیابتی نسبت به افراد غیر دیابتی را گزارش کرده‌اند، اما این افزایش نیز با شاخص‌های مقاومت به انسولین یا جاقی ارتباط نداشت [۲۱، ۲۸]. این احتمال وجود دارد که شاخص های حساستر از مقاومت به انسولین می توانند با رزیستین بطور معنی‌داری ارتباط داشته باشند و یا این‌که احتمالا سطوح سرمی رزیستین توسط دیگر عوامل مهم مرتبط با دیابت غیر از مقاومت به انسولین، سطوح سرمی گلوکز یا چاقی تعیین می‌گردد رزیستین به عنوان عامل مترشحه از آدیپوسیت‌ها در نظر گرفته می شود که ممکن است رابط مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ باشد [۸]. این موضوع عمدتاً بر اساس مطالعات در شرایط In vivo روی مدل‌هایی ازجوندگان و با مطالعات تجربی روی رده سلولی 3T3-L1 جوندگان پیشنهاد گردید. با این وجود تفسیر این نتایج به دلیل یافته‌های متناقض حاصل از مطالعه روی بیان و تنظیم رزیستین مشکل می‌باشد [۸، ۱۰، ۱۱]. بر خلاف مدل‌های جوندگان مطالعات روی انسان‌ها سطوح پایین بیان mRNA رزیستین را نشان دادند [۱۲، ۳۲، ۱۵] و این

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

مطالعات نتوانستند ارتباط واضحی بین رزیستین و مقاومت به انسولین را ثابت کنند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که نقش فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی رزیستین در انسان‌ها ممکن است از نقش آن در جوندگان متفاوت باشد. مدارکی که این احتمال را تأیید می‌کنند یکی این‌که رزیستین انسان و جوندگان فقط ۵۹ درصد درسطح اسید آمینه ، با یکدیگر هومولوژی دارند [۳۲] و دیگر این‌که در انسان‌ها نسبت به بیان اندک رزیستین توسط آدیپوسیت‌ها، عمده‌ترین محل بیان رزیستین مونوسیت‌ها می‌باشند [۱۱، ۳۲]. علاوه بر این در انسان‌ها ژن رزیستین روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۹ (19p13.3) ، یعنی ناحیه ای قرار دارد که با استعداد ابتلا به چاقی یا مقاومت به انسولین هیچگونه ارتباطی ندارد [۳۳] تا کنون به عدم وجود رابطه بین رزیستین و مارکرهای بالینی دیابت پاسخ مشخصی داده نشده است.در مورد وجود ارتباط بین غلظت ها سرمی رزیستین و شاخص‌های مقاومت به انسولین نیز مدارک متناقضی وجود دارد. هر چند برخی مطالعات ارتباط مثبت بین رزیستین با توده چربی بدن [۱۲، ۲۷] و مقاومت به انسولین [۱۶] را نشان داده‌اند. اما مطالعات دیگر ارتباط بین بیان ژن رزیستین و وزن بدن یا حساسیت به انسولین را مشاهده نکرده‌اند[۳۴]. در مطالعه‌ای بزرگ روی افراد دیابتی و غیردیابتی از جمله افرادی با درجات مختلف نمایه توده بدن(BMI) ارتباطی بین غلظت‌های پلاسمایی رزیستین و BMI یا وضعیت دیابت مشاهده نگردید [۳۵]. به علاوه در این مطالعه درمان با تیازولیدین دیون ها روی غلظت های پلاسمایی رزیستین تاثیری نداشته است. در نتیجه ، هرچند عملکرد واقعی رزیستین در انسان‌ها نامشخص می‌باشد، با این وجود در این مطالعه هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین سطوح سرمی رزیستین و شاخص‌های مقاومت به انسولین و چاقی در هیچکدام از گروه‌های شاهد و مورد مشاهده نگردید، بنابراین بعید است که رزیستین رابط عمده ای بین چاقی و مقاومت به انسولین درافراد انسانی باشد.

سپاسگزاری

هزینه انجام این مطالعه از طریق مرکز تحقیقات علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی تبریز و مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تأمین شده است. نویسندگان از همکاری تمامی افرادی که در این طرح شرکت کردند به‌ویژه آقایان امیر رضا هجری، مهدی ساعی و عباس مهاجری نهایت قدردانی و تشکر را دارند.

مآخذ

1. Maggio CA, Pi-Sunyer FX.The prevention and treatment of obesity: Applicati On to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1744-1766.
2. Shimomura I, Funahashi T,Takahashi M,Maeda K, Kotani K,Nakamura T, et al.Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Med* 1996; 2: 800–802.
3. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87: 377–389.
4. Hotamisligil GS, Spiegelman BM.Tumor necrosis factorα: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271–1278.
5. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–770.
6. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409–2415.
7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
8. Steppan CM, Balley ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al.The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
9. kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS.A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-11256.
10. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *The EMBO Journal* 2000; 19: 4046–4055.
11. Rajala MW, obici S, Scherer PE, Rosseti L.Adipose derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-β selectively impair

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]

insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111 :225-230.
12. Banerjiee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Wang J, et al.Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303: 1195-1198.
13. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, considine RV, et al.Resistin /Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferation-activated receptor-γ action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202.
14. Nagaev I, Smith U.Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 561-564.
15. Engeli JJ, Gozelinak K, Luft FC, Sharma AM.Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obese Res* 2002;10: 1-5.
16. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331-335.
17. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, Qiu IJ, Zou DJ.Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet Med* 2003; 20 : 828-831.
18. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulatingresistin 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 Metabol* 2003; 88 : 4848-4856.
19. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al.Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obese Res* 2003; 11: 997-1001.
20. 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 Metabol* 200; 388: 5452-5455.
21 Youn BS, Yu KU, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MU, et al.Plasma resistin concentrtions measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 89 :150-156.
22. McTenan PG, Fisher FM, Valsamakis G,Chetty R,Harte A, Calaire L, et al.Resistin and type 2 diabetes:regulation of resistin expression by insulin and resiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 6098-6106.
23. Schaffler A, Buchler C, Muller ladner U , Herfarth H, Ehling A, Paul G, et al .Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004; 36: 702-7.
24. Yang J, Li M, Wu CY, Wang H, Xu Qs, Deng JY.Reduced resistin levels in patients with type 2 diabetes mellitus.Zhonghua *Yi Xue Za Zhi* 2003 ;83 (17) :1471-4.
25. Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S.Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine* 2006; 34: 219-223.
26. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al.Relationship between Serum Resistin Concentrations and Insulin Resistance in Nonobese, Obese, and Obese Diabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 1844 – 1848.
27. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730-1736.
28. Hasegawa G, Ohata M, Ichida Y, Obayashi H, Shigeta M,Yamasaki M, et al.increased serum resistin levels in patients with type2 diabetes are not linked with markers of insulin resistance and obesity. *Acta Diabetol* 2005; 42 :104-109.
29. Gui Y, Silha JV.and Murphy LJ. Sexual dimorphism and regulation of resistin, adiponectin, and leptin expression in the mouse. *Obesity Research* 2004; 12:1481-1491.
30. Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, Casanueva FF, Diegues C.Regulation of resistin by gonadal,thyroid hormone, and nutritional status.*Obes Res* 2003; 11 :408-414.
31. Shuldier A, Yang R, Gong D.Resistin, obesity, and insulin resistance the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345; 1345-1346.
32. Juan CC, Au LC, Fang VS, Kang SF, Ko YH, Kuo SF, et al. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 1328-1333.
33. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:502–506.
34. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft F, Sharma A. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10: 1–5.
35. Fehmann HC, Heyn J. Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res* 2002; 34: 671-673.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-23]