

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

قربان محمدزاده^۱، نصرت اله ضرغامی*^۲، باقر لاریجانی^۲

چکیده

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

روش ها: این مطالعه مورد - شاهده روی ۳۵ فرد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ (با میانگین سنی $6/39 \pm 44/60$ و نمایه توده بدنی $3/92 \pm 34/23$) انجام گرفت. گروه شاهد شامل ۳۵ فرد چاق غیر دیابتی (با میانگین سنی $9/13 \pm 43/14$ و نمایه توده بدنی $4/07 \pm 35/54$) 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 اندازه گیری شدند. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول (HOMA-IR) محاسبه گردید.

یافته ها: سطوح سرمی گلوکز ناشتا، تری گلیسرید، فشارخون دیاستولیک، درصد هموگلوبین گلیکوزیله و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در افراد مورد بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد شاهد بود. اختلاف میانگین سطوح سرمی رزیستین بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود اما در هر دو گروه بطور کاملاً معنی داری در زنان بیشتر از مردان بود ($4/40 \pm 8/15$ در مقابل $2/31 \pm 5/97$ در گروه غیر دیابتی) و ($3/98 \pm 7/46$ در مقابل $3/98 \pm 5/51$ در گروه دیابتی). همبستگی معنی داری بین سطوح سرمی رزیستین با متغیرهای اندازه گیری شده در هیچکدام از دو گروه مشاهده نگردید. همبستگی منفی و معنی داری 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 معنی دار نبود و بعید است رزیستین رابط عمده چاقی و دیابت در انسان ها 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

مقدمه

امروزه چاقی و دیابت نوع ۲ اپیدمی جهانی می باشند. چاقی از عوامل خطرناک معروف دیابت نوع ۲ می باشد و شدیداً با مقاومت به انسولین ارتباط دارد. همچنین چاقی با افزایش مقاومت به انسولین و افزایش غلظت گلوکز خون، کنترل دیابت نوع ۲ را پیچیده ترمی کند [۱]. مقاومت به انسولین ناشی از اختلال انتقال پیام انسولین در بافت های هدف نیز علت معمول و رایج دیابت نوع ۲ می باشد. بافت چربی از طریق تولید و ترشح نامنظم تعدادی از پروتئین ها 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 مترشح از آدیپوسیت ها و متعلق به خانواده ای از پروتئین های با انتهای کربوکسیل غنی از سیستئین می باشد که به RELM (مولکول ها مشابه رزیستین) یا FIZZ (فاکتور موجود در ناحیه) نیز معروف است [۱۰-۸]. این هورمون ابتدا بصورت mRNA جدا گردید و سپس مشخص گردید که بیان آن توسط آگونیست های PPAR γ سرکوب می شود. مطالعات روی مدل هایی از دیابت در جوندگان ثابت کردند که این عوامل حساسیت به انسولین را افزایش می دهند [۸] بر این اساس پیشنهاد گردید که رزیستین در مقاومت به انسولین نقش سببی دارد [۸، ۱۱، ۱۲]. هر چند مطالعات متعدد روی انسان ها نشان دادند که به دلیل بیان اندک رزیستین در آدیپوسیت های انسانی، نقش آن به عنوان عامل مهم ارتباط دهنده چاقی با مقاومت به انسولین بعید می باشد [۱۵-۱۳]. با وجود این واقعیت، پروتئین رزیستین به مقدار زیادی در مونسیت های گردش خون انسان وجود دارد و احتمالاً از این سلول ها به درون سرم آزاد می شود [۱۳، ۱۴]. رزیستین در گردش خون وجود دارد و طی چند سال اخیر مطالعات متعددی اهمیت پاتوفیزیولوژیکی تغییرات سطوح گردش خونی رزیستین را بررسی کرده اند. گرچه بر اساس مطالعات اولیه در جوندگان [۸] و مطالعه ای در انسان توسط Silha و همکاران [۱۶] پیشنهاد گردیده است که بین سطوح گردش خونی رزیستین و مقاومت به انسولین

ارتباط بالقوه ای وجود دارد، اما اخیراً بیشتر مطالعات روی انسان ها ثابت کرده اند که بین سطوح رزیستین با شاخص های مقاومت به انسولین و چاقی ارتباطی وجود ندارد [۲۲-۱۷]. به منظور مشخص کردن وجود چنین ارتباطی در انسان ها به اطلاعات بیشتری از گروه های 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.

روش ها

الف- گروه شاهد

جمعیت این گروه شامل ۳۵ فرد چاق غیر دیابتی (۱۶ مرد و ۱۹ زن با میانگین سنی $43/14 \pm 1/54$ و $BMI \geq 30$) بودند که بطور تصادفی و از بین افرادی که به منظور Check up به بیمارستان امام خمینی شهر تبریز مراجعه کرده بودند، 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 بیماری های 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 مراقبت های سرپایی برای بیماران دیابت در منطقه شمال غرب کشور محسوب می شود، حدوداً ۱۰۰۰۰ نفر 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 و ۱۶ زن، میانگین سنی $44/60 \pm 1/08$ و $BMI \geq 30$) 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

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک با فشار سنج جیوه ای استاندارد، از بازوی راست افراد در وضعیت نشسته و پس از ۵ دقیقه استراحت 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 اندازه‌گیری 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 1 500 017، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون‌سنجی ۱/۲۸٪ و ۸۴٪) اندازه‌گیری شد. سطح سرمی کلسترول تام سرم با روش رنگ سنجی آنزیماتیک و در حضور کلسترول استراز، کلسترول اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون شماره کاتالوگ 1 500 010، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی بترتیب ۰/۶۱٪ و ۱/۲۲٪) اندازه‌گیری شد. سطح سرمی تری‌گلیسرید با روش رنگ سنجی آنزیماتیک و در حضور گلیسرول فسفات اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون شماره کاتالوگ 1 500 032، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی به ترتیب ۱/۶۴٪ و ۱/۰۴٪) تعیین گردید. سطح سرمی کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C) به روش آنزیمی و پس از رسوب بقیه لیپوپروتئین‌های حاوی apo-B توسط محلول اسید فسفوتنگستیک و کلرید منیزیم (با کیت شرکت زیست شیمی شماره سریال D007 49، تهران، ایران با ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی کمتر از ۴/۵٪) اندازه‌گیری شد. سطح سرمی کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL-C) با استفاده از فرمول فریدوالد (Friedwald)^۲

انتخاب شدند که اولاً 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 نفر فقط از گلی بن کلامید و ۱۱ نفر از هر دو داروی متفورمین و گلی بن کلامید استفاده می‌کردند. معیار تشخیص بیماری بر اساس معیارهای ADA^۱ بوده است.

ب- تعیین شاخص‌های آنتروپومتریک و نمونه‌گیری

در مورد هر فرد پس از گرفتن رضایت نامه شخصی و ارسی‌نامه 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-07 آمریکایی) با دقت ۰/۱ ± کیلوگرم و بدون کفش و با لباس سبک اندازه گرفته شد. قد افراد با استفاده از قد سنج (دیواری ۴۴۴۰ 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 اندازه‌گیری دور باسن افراد برجسته‌ترین قسمت آن مشخص شد. اندازه‌گیری 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 اندازه‌گیری‌ها توسط یک فرد انجام گرفت.

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

1- American Diabetes Association

زنجر پل پپتیدی ۹۲ آمینو اسیدی با اتصال دی سولفید، به عنوان استاندارد استفاده می شود. در این روش از دو آنتی بادی پلی کلونال شدیداً اختصاصی ضد رزیستین انسانی یکی نشاندار با بیوتین و دیگری تثبیت شده روی میکرو پللیت، استفاده گردید. ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی جهت اندازه گیری رزیستین به ترتیب ۳/۴٪ و ۶/۹٪ بود. کیت فوق رزیستین هومو دیمترام موجود در سرم یا پلاسما را اندازه گیری می کند و هیچ گونه واکنش متقاطع 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 ایمنوآسی از نوع ساندویچی و رقابتی با (کیت شرکت Q1- DiaPlus ساخت کشور آمریکا، با حساسیت ۰/۵ μ IU/ml و Lot Number: 24Q1 L6) با استفاده از انسولین انسانی به عنوان استاندارد و بر اساس سیستم بیوتین - استرپتوآویدین اندازه گیری شد. در این روش از دو آنتی بادی 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 ترتیب ۶/۴۵٪ و ۶/۴۵٪ بود.

جهت بررسی مقاومت به انسولین از شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR [۲۳] و شاخص حساسیت به انسولین QUICKI [۲۴] استفاده گردید. شاخص HOMA-IR^۱ بر اساس حاصل ضرب غلظت قند خون ناشتا (mmol/l) در غلظت انسولین ناشتا (μ IU/ml) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ و شاخص QUICKI^۲ بر اساس معکوس مجموع لگاریتم غلظت انسولین ناشتا و گلوکز ناشتا.

برای نمونه هایی که میزان تری گلیسرید آنها کمتر از ۴۰۰ mg بود محاسبه گردید. بیماران با تری گلیسرید بالاتر از ۴۰۰ mg/dl از مطالعه حذف شدند. برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) از کیت Nycocard (ساخت کشور نروژ با 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* می باشد، در بیماران و افراد سالم استفاده گردید. به طور خلاصه این روش بر اساس میل ترکیبی پروتات با هموگلوبین گلیکوزیله پایه گذاری شده است. برای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله ۵ میکرو لیتر از خون تام EDTA دار را به ویال حاوی محلول همولیز کننده و رسوب دهنده اضافه می شود. اریتروسیت ها سریعاً لیز شده و تمام هموگلوبین ها راسب می شوند. 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 می ماند. هر گونه کونژوگه رنگی اضافی با محلول شستشو از روی فیلتر شسته و جدا می شود. رسوب روی فیلتر با اندازه گیری 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 ($HbA1c < 8\%$) تعداد ۲۵ نفر (۷۱/۴٪) و زیر گروه با کنترل بد قند خون ($HbA1c > 8\%$) تعداد ۱۰ نفر (۲۸/۶٪) تقسیم گردیدند.

سطح سرمی رزیستین به روش آنزیم ایمنوآسی 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 دیمر ۱۹/۵ کیلودالتونی با دو

1- $IS_{HOMA} = [FPG (mmol / l \times FPI (\mu IU/ml))] / 22.5$

2- (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) =

$1 / [\log (I_0) + \log (G_0)] IS_{QUICKI}$

ث- تجزیه و تحلیل آماری داده ها

تمام مقادیر کمی در این مطالعه به صورت Mean \pm 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 اختلاف میانگین متغیرهای اندازه گیری شده در گروه های شاهد و مورد و به تفکیک زن و مرد از آزمون t مستقل استفاده گردید. برای بررسی ارتباط خطی بین میانگین سطوح سرمی رزیستین با میانگین متغیرهای اندازه گیری شده از روش آنالیز همبستگی دو متغیره و ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. جهت تعیین اثر شاخص های آنتروپومتریک، شاخص ها مقاومت به انسولین و عوامل بیوشیمیایی روی سطوح سرمی رزیستین از آنالیز رگرسیون خطی کل داده های دو گروه شاهد و مورد استفاده گردید. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

مشخصات تن سنجی، شاخص های مقاومت به انسولین و عوامل بیوشیمیایی اندازه گیری شده در دو گروه دیابتی و غیر دیابتی در جدول ۱ مقایسه شده اند. همانطور که مشخص است مقایسه میانگین های مربوط به سن، جنس، BMI، قد، وزن، WHR دور کمر، فشار خون سیستولیک و انسولین در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نشان نمی دهند. میانگین طول مدت دیابت ۲/۳۴ \pm ۲/۸۰ سال بود به طوری که کمترین آن ۱ سال و بیشترین آن ۱۰ سال بود. از نظر عوامل محیطی، تعداد ۵ نفر از بیماران و تعداد ۳ نفر از افراد شاهد سیگاری بودند. همچنین تعداد ۲ نفر از بیماران و ۲ نفر از افراد شاهد به میزان اندکی الکل مصرف می کردند. میانگین های مربوط به سطوح سرمی گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL-C، LDL-C، HbA_{1c}، رزیستین، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین HOMA و شاخص حساسیت به انسولین QUICKI در مردان و زنان دیابتی و غیر دیابتی در جدول ۲ مقایسه شده اند. از نتایج حاصل مشخص گردید که میانگین غلظت های سرمی کلسترول تام، کلسترول HDL-C و شاخص QUICKI در افراد غیر دیابتی بطور

کاملاً معنی داری بیشتر از افراد دیابتی است (P < ۰/۰۵). میانگین غلظت قند خون ناشتا (FBS)، سطح سرمی تری گلیسرید، LDL-C، درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c} /%)، فشار خون دیاستولیک و شاخص HOMA نیز در افراد دیابتی بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد شاهد بود (P < ۰/۰۵). میانگین غلظت های سرمی رزیستین در افراد غیر دیابتی (شاهد) بیشتر از افراد دیابتی (مورد) بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (۷/۱۶ \pm ۰/۶۲ در مقابل ۶/۴۰ \pm ۰/۶۱) (جدول ۱). همچنین میانگین غلظت های سرمی رزیستین در زنان در هر دو گروه دیابتیک (۷/۴۶ \pm ۰/۹۹ ng/ml در مقابل ۵/۷۳ \pm ۰/۵۱) و گروه شاهد (۸/۱۵ \pm ۱/۰۱ در مقابل ۵/۹۷ \pm ۰/۵۷) به طور کاملاً معنی داری بیشتر از مردان بود (P < ۰/۰۰۱). بین میانگین های مربوط به قد، وزن، دور کمر، WHR و فشار خون دیاستولیک در مردان و زنان در هر دو گروه دیابتی و گروه غیر دیابتی اختلاف کاملاً معنی داری وجود داشت (P < ۰/۰۰۱) (جدول ۲). در آنالیز همبستگی دو متغیره، همبستگی معکوس و معنی داری بین میانگین غلظت سرمی رزیستین و میانگین فشار خون دیاستولیک فقط در گروه غیر دیابتی مشاهده گردید (P < ۰/۰۰۵ و r = -۰/۳۸۱) (جدول ۳). همبستگی بین میانگین سطوح سرمی رزیستین با سایر شاخص های آنتروپومتریک، شاخص های مقاومت به انسولین و عوامل بیوشیمیایی اندازه گیری شده در هیچکدام از دو گروه معنی دار نبود. از آنالیز همبستگی دو متغیره روی کل داده های دو گروه همبستگی مستقیم و معنی داری بین میانگین غلظت سرمی رزیستین با جنس، انسولین، نمایه توده بدن و دور باسن مشاهده گردید. همچنین همبستگی معکوس و معنی داری بین رزیستین با فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و تری گلیسرید مشاهده گردید (جدول ۴). از آنالیز همبستگی دو متغیره شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با شاخص ها آنتروپومتریک و عوامل بیوشیمیایی اندازه گیری شده، همبستگی مثبت و معنی داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با بیماری دیابت (P = ۰/۰۰۲ و r = ۰/۳۶۰)، گلوکز (P = ۰/۰۰۰ و r = ۰/۵۸۱)، هموگلوبین گلیکوزیله (P = ۰/۰۰۷ و r = ۰/۳۲۲) انسولین (P = ۰/۰۰۰ و r = ۰/۷۹۱) و

کل داده های دو گروه مورد مطالعه استفاده گردید. در این آنالیز متغیرهای 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 و QUICKI) بودند. از نتایج این آنالیز مشخص گردید که متغیرهای فشارخون دیاستولیک ($\beta = -0/375$ و $P=0/001$)، انسولین

تری گلیسرید ($P = 0/001$ و $r = 0/395$) در کل دو گروه مشاهده گردید. همچنین ارتباط منفی و معنی داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با کلسترول HDL ($P=0/03$ و $r = -0/259$) و شاخص حساسیت به انسولین QUICKI ($P=0/000$ و $r = -0/803$) در کل دو گروه مشاهده گردید. به منظور تعیین تاثیر شاخص های آتروپومتریکی، عوامل بیوشیمیایی و شاخص های مقاومت به انسولین و چاقی اندازه گیری شده بر روی سطوح سرمی رزیستین از آنالیز رگرسیون خطی چند متغیره روی

جدول ۱- مشخصات تن سنجی و سطوح سرمی متغیرهای اندازه گیری شده در افراد دیابتی (مورد) و افراد 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 دور کمر (cm) †	۱۰۹/۴۰±۱۱/۳۲	۱۰۶/۶۵ ± ۱۰/۰۷
اندازه دور باسن (cm) †	۱۱۷/۲۲ ±۶/۵۵	۱۱۳/۴۲± ۱۰/۰۵
نسبت دور کمر به دور باسن †	۰/۹۲±۰/۰۸	۰/۹۳±۰/۰۷
فشار خون سیستولیک (mmHg) †	۱۲۴/۵۱±۱۳/۹۹	۱۳۰/۸۵±۱۵/۱۶
فشار خون دیاستولیک (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 از نوع مورد- شاهد بوده است. * مقادیر ±، نشانگر Mean ± SD هستند. † در مقایسه بین گروه شاهد و گروه مورد مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P>0/05)؛ ** در مقایسه بین گروه شاهد و گروه مورد مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P < 0/05) جهت مقایسه میانگین های دو گروه از آزمون t مستقل استفاده گردید.

جدول ۲- مقایسه میانگین سطوح سرمی متغیرهای اندازه گیری شده در زنان و مردان دیابتی (گروه مورد) و غیردیابتی (گروه شاهد)

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

مطالعه از نوع 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 دار بود (P < ۰/۰۵) جهت مقایسه میانگین های دو گروه از آزمون t مستقل استفاده گردید.

حاصل از آزمون t جهت مقایسه میانگین سطوح سرمی رزیستین در دو زیر گروه از افراد مبتلاء به دیابت نوع ۲ مشخص گردید که سطح سرمی رزیستین در افراد دیابتی با کنترل بد قند خون کمتر از گروه با کنترل خوب قند خون می باشد. (۲/۲۴ ± ۵/۰۳ در مقابل ۴/۰۰ ± ۶/۹۶). اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

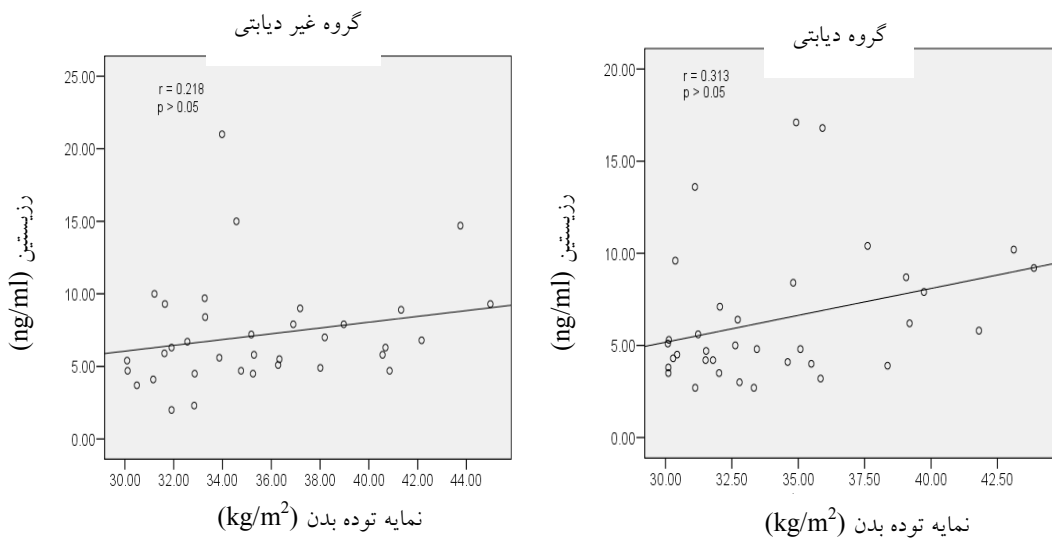
(β = ۰/۲۹۵ و P = ۰/۰۰۷)، اندازه دور باسن (β = ۰/۲۱۶ و P = ۰/۰۴۹) بطور مستقل و معنی داری تعیین کننده سطوح سرمی رزیستین بودند، اما سایر شاخص های آنترپومتریک، بیوشیمیایی و شاخص های مقاومت به انسولین و چاقی اندازه گیری شده بر روی سطوح سرمی رزیستین تاثیر چندانی نداشتند. نتایج

جدول ۳- همبستگی دو متغیره غلظت سرمی رزیستین با شاخص های آنترپومتریک ، 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
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 دور کمر (cm)	۰/۲۱۸*	۰/۳۱۳*
اندازه دور باسن (cm)	۰/۰۸۵*	۰/۱۹۳*
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۲۷۴*	۰/۳۱۷*
فشار خون سیستولیک (mmHg)	-۰/۰۶۴†	-۰/۱۱۵*
فشار خون دیاستولیک (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.

* مقدار P از نظر آماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵) † مقدار P از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۵)

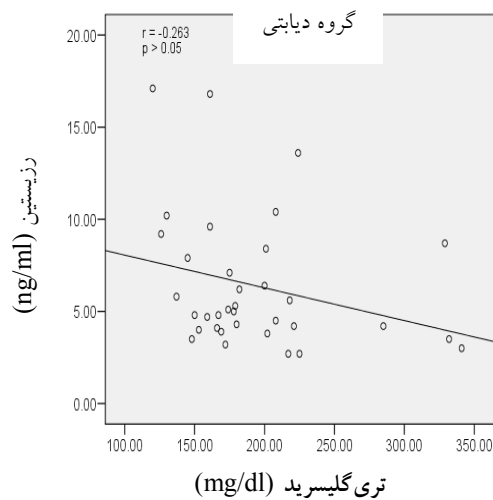
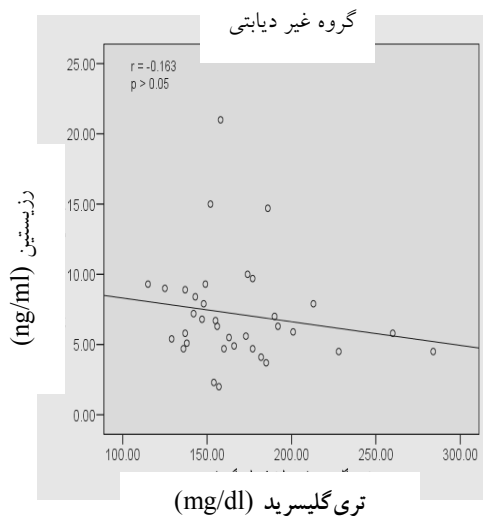


نمودار ۱- ارتباط رزیستین با نمایه توده بدن (BMI) در دو گروه مورد مطالعه

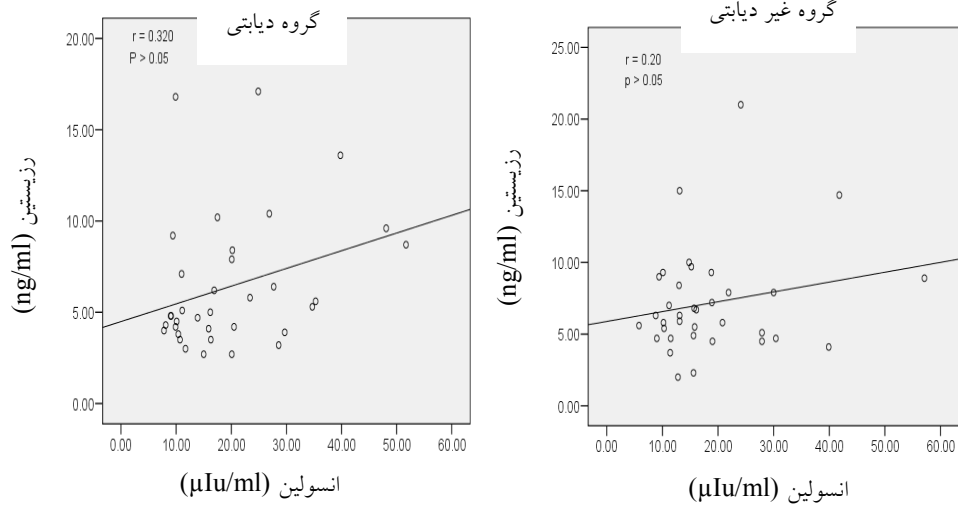
جدول ۴ - همبستگی دو متغیره غلظت سرمی رزیستین با شاخص های آنترپومتریک ، شاخص ها مقاومت به انسولین و فاکتورهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده درکل دو گروه مورد مطالعه

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*

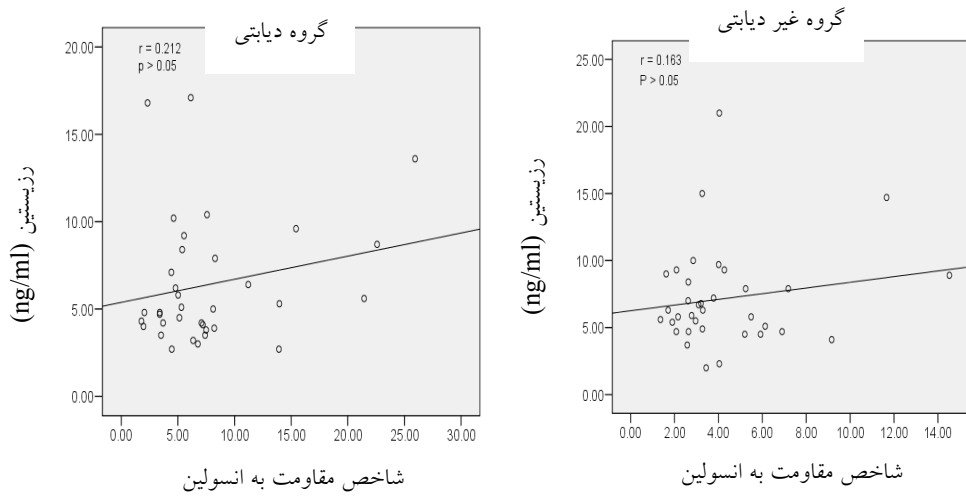
جهت تعیین همبستگی رزیستین با متغیرهای اندازه گیری شده از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. مقدار P از نظر آماری معنی دار نبود (P > ۰/۰۵) † مقدار P از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۵)



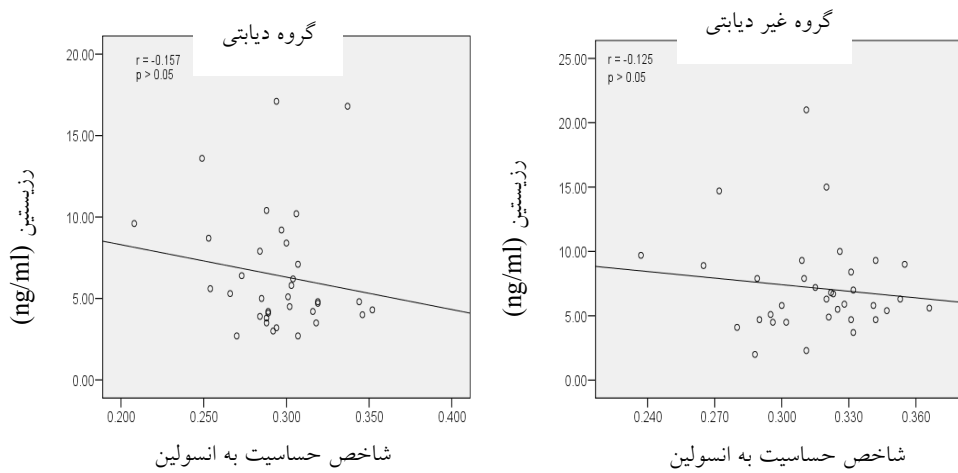
نمودار ۲- ارتباط رزیستین با تری گلیسرید دوگروه مورد مطالعه



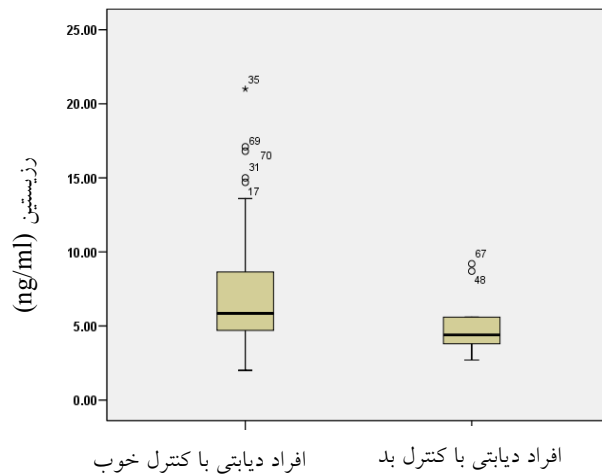
نمودار ۳- ارتباط رزیستین با انسولین در دردو گروه مورد مطالعه



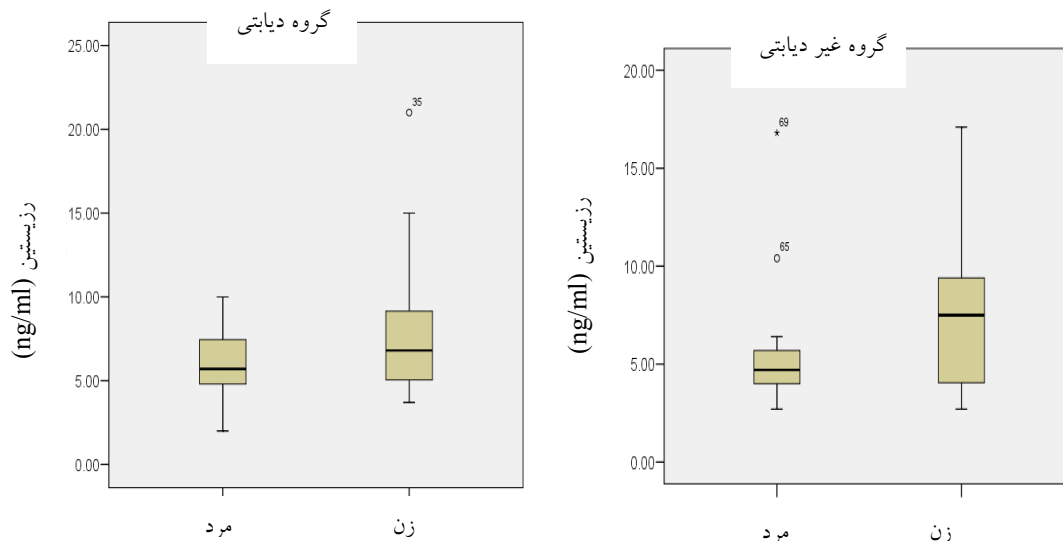
نمودار ۴- ارتباط رزیستین با شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۵- ارتباط رزیستین با شاخص حساسیت به انسولین (QUICKI) در دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۶- سطوح سرمی رزیستین در دو گروه دیابتی با کنترل خوب و بد



نمودار ۷- سطوح سرمی رزیستین در مردان و زنان دو گروه مورد مطالعه

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 دو گروه از نظر آماری کاملاً 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 و مورد 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 (۳/۷ ± ۱/۲ ng/ml)، افراد چاق سالم و غیر دیابتی (۴/۲ ± ۱/۶ ng/ml) و افراد غیر چاق (۴/۱±۱/۷ng/ml) از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

بحث

برخلاف سایر مطالعات قبلی که اختلاف سطوح سرمی رزیستین را بین افراد دیابتی و غیر دیابتی ، چاق و لاغر بررسی نموده اند [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 گزارش های 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

در هر دو جنس مرد وزن میانگین سطوح سرمی رزیستین در افراد سالم ($0.2 \text{ ng/ml} \pm 0.1$) بطور کاملاً معنی داری بیشتر از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ($0.1 \text{ ng/ml} \pm 0.5$) می باشد و سن و جنس 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 وجود نداشت [۲۳].

Yang و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که سطوح سرمی رزیستین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ هم در شرایط ناشتا و هم ۲ ساعت پس از دریافت گلوکز بطور کاملاً معنی داری پایین تر از افراد سالم و کنترل می باشد. 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 می یابد و رزیستین رابط عمده چاقی و دیابت در افراد انسانی نمی باشد. و بیان کردند چون سطوح رزیستین 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 و همکاران 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 معنی داری نمی باشد. همچنین ثابت کردند سطوح سرمی رزیستین در زنان حدود ۲۰ درصد بیشتر از مردان می باشد [۱۸]. یکی از نتایج مطالعه ما نشان داد که میانگین سطوح سرمی رزیستین در هر دو گروه شاهد و مورد در زنان بطور کاملاً معنی دار بیشتر از مردان می باشد این یافته نیز با یافته های تعدادی از محققان [۱۶، ۱۸، ۲۷] همخوانی دارد. در متون علمی گزارش های متناقضی در مورد تاثیر جنس روی سطوح سرمی رزیستین انسان وجود دارد. برخی مطالعات عدم

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 معنی داری بین انسولین ناشتا و رزیستین سرم مشاهده کردند ($P = 0.04$ و $r = 0.42$) [۲۶]. مطالعات قبلی در موش ها نشان دادند که تجویز رزیستین سبب اختلال در حساسیت به انسولین می شود [۸]. Rajala و همکاران در مطالعه ای روی رت ها نشان دادند که این اثر ناشی از اختلال در مهار تولید گلوکز کبدی می باشد تا حساسیت محیطی به انسولین. هرچند رزیستین دریافت گلوکز در سلول های ماهیچه اسکلتی را کاهش می دهد، با این وجود، این اثر مستقل از مسیرهای انتقال پیام انسولین (جابجایی انتقال دهنده ۴- گلوکز، فسفوریلاسیون تیروزین سوبسترای ۱- انسولین و یا 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 ($4.6 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ در مقابل 4.9 ± 3.2). این محققان همچنین نشان دادند که بین سطوح سرمی رزیستین و فاکتور نکروز دهنده آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) 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 معنی داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با بیماری دیابت، گلوکز، هموگلوبین گلیکوزیله، انسولین و تری گلیسرید در کل دو گروه مشاهده گردید. همچنین ارتباط منفی و معنی داری بین شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) با کلسترول HDL و شاخص حساسیت به انسولین QUICKI در کل دو گروه مشاهده گردید.

Schaffler و همکاران در مطالعه ای بر روی ۵۵۵ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۲۱۶ فرد سالم غیر دیابتی نشان دادند که

یابد. ۴- محدودیت غذایی سبب کاهش در بیان mRNA رزیستین در رت های حامله و غیر 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 از اختلافات نژادی یا اختلاف در روش های اندازه گیری رزیستین باشد. هر چند طی چند سال اخیر مطالعات متعددی ارتباط بین سطوح سرمی رزیستین و چاقی با دیابت را در انسان ها بررسی کرده اند [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 با شاخص های مقاومت به انسولین یا چاقی ارتباط ندارد [۱۹، ۱۱، ۱۵]. در مقابل، Silha و همکاران [۱۶] بین رزیستین و HOMA-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 کرده اند، اما این افزایش نیز با شاخص های مقاومت به انسولین یا چاقی ارتباط نداشت [۲۱، ۲۸]. این احتمال وجود دارد که شاخص های حساستر از مقاومت به انسولین می توانند با رزیستین بطور معنی داری ارتباط داشته باشند و یا این که احتمالاً سطوح سرمی رزیستین توسط دیگر عوامل مهم مرتبط با دیابت غیر از مقاومت به انسولین، سطوح سرمی گلوکز یا چاقی تعیین می گردد رزیستین به عنوان عامل مترشحه از آدیپوسیت ها 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 مدل هایی از جوندگان و با مطالعات تجربی روی رده سلولی 3T3-L1 جوندگان پیشنهاد گردید. با این وجود تفسیر این نتایج به دلیل یافته های متناقض حاصل از مطالعه روی بیان و تنظیم رزیستین مشکل می باشد [۸، ۱۰، ۱۱]. بر خلاف مدل های جوندگان مطالعات روی انسان ها سطوح پایین بیان mRNA رزیستین را نشان دادند [۱۲، ۳۲، ۱۵] و این

اختلاف سطوح سرمی رزیستین را بین مردان و زنان گزارش کرده اند [۲۳، ۲۶، ۲۸] و مطالعات دیگر بیشتر بودن سطوح سرمی رزیستین را در زنان نسبت به مردان گزارش کرده اند [۱۶، ۱۸، ۲۷]. همچنین Silha و همکاران در مطالعه ای با بررسی تاثیر اختلافات جنسی و هورمونی روی سطوح سرمی رزیستین، آدیپونکتین و لپتین در موش ها نشان دادند که علی رغم افزایش درجات چاقی سطوح سرمی رزیستین همراه با افزایش سن در هر دو جنس نر و ماده کاهش می یابد. سطوح mRNA رزیستین در موش های ماده و در تمام سنین بطور چشمگیری بیشتر از موش های نر می باشد. اخته کردن موش های نر سطوح mRNA این آدیپوکین ها یا سطوح پلاسمایی رزیستین و لپتین را به میزان زیادی تغییر نمی دهد، هر چند آدیپونکتین به میزان چشمگیری افزایش می یابد. تیمار موش ها با دی هیدروتستوسترون روی بیان mRNA این آدیپوکین ها، یا سطوح پلاسمایی رزیستین و آدیپونکتین تأثیری ندارد اما سطوح لپتین را افزایش می دهد. بر عکس برداشتن تخمدان ها mRNA رزیستین را به میزان بسیار زیادی افزایش و mRNA لپتین و آدیپونکتین را کاهش می دهد. سطوح پلاسمایی لپتین نیز با برداشتن تخمدان ها افزایش می یابد در صورتی که سطوح پلاسمایی رزیستین و آدیپونکتین تغییر نمی کنند. جایگزین کردن استروژن بجای دی هیدروتستوسترون سطوح mRNA رزیستین را بطور چشمگیری کاهش و لپتین و آدیپونکتین را افزایش می دهد اما روی سطوح پلاسمایی این آدیپوکین ها اثری ندارد و در نهایت نتیجه گرفتند که عوامل دیگری غیر از استرویدهای جنسی در اختلاف سطوح پلاسمایی این آدیپوکین ها در دو جنس نر و ماده نقش دارند [۲۹]. از طرفی Nogueias و همکاران در مطالعه ای ثابت کردند که: ۱- بیان mRNA رزیستین در بافت چربی رت های نر بیشتر از رت های ماده می باشد و سطح آن طی بلوغ به بیشترین حد خود می رسد اما با افزایش سن در هر دو جنس کاهش می یابد. ۲- سطح رزیستین توسط هورمون های جنسی، هورمون های تیروئید و نوع تغذیه کنترل می شود. ۳- پیک بیان این هورمون جدید در اواسط حاملگی بوده و در روز های آخر حاملگی کاهش می

نمایه توده بدن (BMI) ارتباطی بین غلظت های پلاسمایی رزیستین و BMI یا وضعیت دیابت مشاهده نگردید [۳۵]. به علاوه در این مطالعه درمان با تیزولیدین دیون ها روی غلظت های پلاسمایی رزیستین تاثیری نداشته است. در نتیجه، هرچند عملکرد واقعی رزیستین در انسان ها نامشخص می باشد، با این وجود در این مطالعه هیچگونه ارتباط معنی داری بین سطوح سرمی رزیستین و شاخص های مقاومت به انسولین و چاقی در هیچکدام از گروه های شاهد و مورد مشاهده نگردید، بنابراین بعید است که رزیستین رابط عمده ای بین چاقی و مقاومت به انسولین در افراد انسانی باشد.

سپاسگزاری

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

مطالعات نتوانستند ارتباط واضحی بین رزیستین و مقاومت به انسولین را ثابت کنند. این یافته ها نشان می دهند که نقش فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی رزیستین در انسان ها ممکن است از نقش آن در جوندگان متفاوت باشد. مدارکی که این احتمال را تأیید می کنند یکی این که رزیستین انسان و جوندگان فقط ۵۹ درصد در سطح اسید آمینه، با یکدیگر هومولوژی دارند [۳۲] و دیگر این که در انسان ها نسبت به بیان اندک رزیستین توسط آدیپوسیت ها، عمده ترین محل بیان رزیستین مونوسیت ها می باشند [۱۱]، [۳۲]. علاوه بر این در انسان ها 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 شاخص های 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 داده اند. اما مطالعات دیگر ارتباط بین بیان ژن رزیستین و وزن بدن یا حساسیت به انسولین را مشاهده نکرده اند [۳۴]. در مطالعه ای بزرگ روی افراد دیابتی و غیردیابتی از جمله افرادی با درجات مختلف

مآخذ

1. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity: Application 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 factor- α : 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. Stepan 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, Rossetti L. Adipose derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair

- insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111 :225-230.
12. Banerjee 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, Gozdelinac 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. 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 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 concentrations 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. McTanan 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 type 2 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. *Obese 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. Stepan 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. *Obese 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.