

## شواهدی از نقش احتمالی ANGPTL6 در میزان متابولیسم پایه و کاربرد بالقوه آن در درمان چاقی

خدیدجه میرزایی<sup>۱</sup>، آرش حسین نژاد<sup>۱\*</sup>، سید علی کشاورز<sup>۲</sup>، شیلان اصلانی<sup>۱</sup>، صمیم شهبازی

### چکیده

**مقدمه:** [ANGPTL6] Angiotensin-related growth factor 6 پروتئین موجود در گردش خون است که پیشنهاد شده در ابتلا به چاقی نقش دارد. هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط بالقوه سطح سرمی ANGPTL6 در حالت ناشتا و میزان متابولیسم پایه (RMR) و ترکیبات بدن در میان افراد چاق و افراد با وزن نرمال است.

**روش‌ها:** در این مطالعه ۶۲ فرد چاق و ۴۱ فرد غیر چاق شرکت نمودند که میزان متابولیسم پایه بدنشان با استفاده از دستگاه کالری متری غیر مستقیم به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی مورد ارزیابی قرار گرفت. ترکیب بدن با استفاده از دستگاه Bodystat اندازه‌گیری شد. سطوح ANGPTL6 نیز با روش الایزا تعیین شد.

**یافته‌ها:** بر اساس نتایج حاصل از آنالیز ROC، بهترین مقدار آستانه برای پیشگویی خطر ابتلا به چاقی  $20 \text{ kcal/24h/kg}$  برآورد شد. افرادی که میزان RMR به ازای کیلوگرم وزن بدنشان برابر یا بیش از  $20 \text{ kcal/24h/kg}$  بود در گروه I و افرادی که کمتر از این میزان بود در گروه II قرار گرفتند. ۷۲/۳ درصد از افراد گروه I چاق بودند و این در حالی است که ۴۷/۴ درصد افراد گروه II مبتلا به چاقی بودند. سطوح HDL و ANGPTL6 به طور معناداری در افراد گروه II پایین تر بود. همچنین این گروه به طور معناداری سطوح تری گلیسرید و hs-CRP بالاتری داشتند. وزن، نمایه توده بدن، توده چربی، چربی احشایی، سطح گلوکز ناشتا، انسولین و hs-CRP در غلظت‌های سرمی مختلف ANGPTL6، به طور معناداری متفاوت بود. میزان RMR به ازای کیلوگرم وزن بدن در غلظت‌های بالای ANGPTL6 بیشترین مقدار را داشت.

**نتیجه‌گیری:** ANGPTL6 بر میزان متابولیسم پایه تاثیر می‌گذارد و به طور معناداری باعث بهبود پروفایل چربی می‌شود که تا حدودی به علت تاثیر بر غلظت و حساسیت انسولین است. مطالعات بیشتری برای توجیه این مطلب مورد نیاز است. به نظر می‌رسد نتایج این مطالعه بتواند در زمینه پیشرفت درمان فارماکولوژیکی چاقی موثر باشد.

**واژگان کلیدی:** ANGPTL6، ترکیب بدن، چاقی، کالری متری غیر مستقیم، الایزا

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه تغذیه و بیوشیمی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* **نشان‌ی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کدپستی: ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷، تلفن: ۸-۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

## مقدمه

مدت‌هاست که چاقی به عنوان عامل پاتوژنیک مهمی در ابتلا به بیماری‌های مختلفی از جمله دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح است [۱]. در مطالعات بسیاری به نقش علیتی دریافت بیش از حد نیاز بدن به مواد غذایی و عدم تحرک کافی در ابتلا به چاقی اشاره شده است [۲]. اخیراً علاوه بر سابتوکین‌های مشتق از بافت چربی [آدیپوکین‌ها] مانند لپتین، آدیپونکتین، رزیستین، ویسفاتین، فاکتور نکروز توموری و اینترلوکین ۶، نقش پروتئین‌های خانواده شبه آنژیوپوئیتین [Angptl] که شامل Angptl1 تا Angptl6 می‌باشند در تنظیم گلوکز و متابولیسم چربی و نیز تشکیل بافت چربی شناخته شده است [۳-۵]. به نظر می‌رسد یکی از مهمترین اعضا خانواده Angptl از لحاظ عملکرد آن در متابولیسم گلوکز و چربی و حساسیت به انسولین، Angptl6 باشد [۶].

سازوکار تشکیل بافت چربی به علت مصرف کالری بیش از نیاز فعالیت روزانه و فرایندهای متابولیکی با افزایش مداوم وزن بدن متناسب است. بنابراین سطوح Angptl6 مشتق از کبد که تغییرات آن با میزان مصرف انرژی همراه است، می‌تواند به عنوان واسطه بالقوه مهمی در ابتلا به چاقی در نظر گرفته شود [۴،۶]. به نظر می‌رسد حضور Angptl6 در گردش خون سیستمیک بیانگر نقش اندوکراین این پروتئین در بدن باشد [۷]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این پروتئین جدید مشتق از کبد باعث پیشگیری از چاقی و مقاومت به انسولین می‌شود. همچنین Angptl6 در تنظیم متابولیسم، تعدیل وزن بدن، تشکیل بافت چربی و حساسیت به انسولین نقش دارد. از سوی دیگر از ابتلا به چاقی مرتبط با مقاومت به انسولین پیشگیری نموده و به نظر می‌رسد اهمیت بالقوه‌ای در درمان مشکلات ناشی از چاقی داشته باشد [۶،۸].

مطالعات بر روی حیوانات نشان داده که محصول ژن ANGPTL6 نقش مهمی در تنظیم توده چربی و حساسیت به انسولین ایفا می‌کند [۹]. به عنوان مثال موش‌های

knock-out شده به علت افزایش مقاومت به انسولین و کاهش میزان مصرف انرژی چاق شدند. از سوی دیگر، در موش‌های با رژیم پرچرب که آدنووایروس‌های ژن ANGPTL6 را دریافت نمودند، افزایش سطح سرمی ANGPTL6 و به دنبال آن بهبود مقاومت به انسولین و چاقی ناشی از آن مشاهده شد که نتیجه آن کاهش وزن و بهبود حساسیت به انسولین بود [۴،۶،۷،۱۰،۱۱]. بنابراین به نظر می‌رسد سطح Angptl6 در گردش خون بیانگر میزان مصرف انرژی باشد [۶،۱۲]. اگرچه تاکنون در مورد نقش Angptl6 در تحریک مصرف انرژی مطالعاتی منتشر شده؛ اما شواهد ضد و نقیضی در مورد عملکرد این پروتئین در افراد چاق و بیماران دیابتی مشاهده شده است [۷،۱۳].

شواهدی مبتنی بر تغییر دمای بدن و میزان مصرف انرژی بدون تغییر در میزان دریافت غذا در موش‌های -/- Angptl6 وجود دارد. این یافته پیشنهاد می‌کند که افزایش بافت چربی به دنبال اختلال در تطابق ترموزن اتفاق می‌افتد. جالب است که مطالعات مولکولی نیز این نتایج را تایید می‌کنند [۶،۷].

با توجه به نقش Angptl6 به عنوان تنظیم کننده مهم متابولیسم در مطالعات حیوانی، به نظر می‌رسد این پروتئین عملکرد مشابهی در انسان داشته باشد. بنابراین مطالعه حاضر به منظور بررسی غلظت Angptl6 در افراد چاق و مقایسه آن با افراد دارای وزن نرمال طراحی شد. همچنین میزان متابولیسم پایه و ارتباط بالقوه آن با غلظت Angptl6 در دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت.

## روش‌ها

### جمعیت مورد بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۱۰۳ فرد شرکت نمودند که ۶۲ نفر [۶۰/۱۹٪] دارای نمایه بدنی مساوی یا بالاتر از ۳۰ بوده و ۴۱ نفر [۳۹/۸۰٪] نمایه بدنی کمتر از ۳۰ داشتند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه

سطح سرمی ANGPTL6 با روش ELISA به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی<sup>۵</sup> درون گروهی<sup>۶</sup> و بین گروهی<sup>۷</sup> ۳/۳۰٪ و ۳/۳۶٪ تعیین گردید

ANGPTL6 [human] ELISA kit, AdipoGen Inc. ]

[AG-45A-0016EK-KI0, Incheon, Korea

غلظت پلاسمایی انسولین با روش ELISA با حساسیت ۱/۷۶ μIU/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی ۲/۱۹٪ و ۴/۴٪ ارزیابی شد [ Human insulin ELISA kit, DRG Pharmaceuticals, GmbH, Germany].

### اندازه‌گیری REE<sup>۸</sup>

اندازه‌گیری در تمام نمونه‌ها توسط کارشناس تغذیه کار آزموده و مجرب با استفاده از پروتکل استاندارد انجام شد. پیش از اندازه‌گیری REE ترکیب بدن به دقت با دستگاه Bodystat 1500 ارزیابی شد که با جزئیات بیشتر در بخش بعدی توضیح داده می‌شود. بر طبق پروتکل مصوب قد با استفاده از متر نواری ۲۰۰ درجه‌ای Seca اندازه‌گیری شد [بدون کفش، پاشنه‌ها به هم چسبیده، پاشنه‌ها، کتف و سر به صورت عمودی در امتداد دیوار]. REE با استفاده از کالریمتری fitmate انجام شد [ Cosmed Company, Via dei Piani di Monte Savello 37, Pavona di Albano - Rome I - 00040 ITALY]. FitMate محصول جدیدی است که از آنالیزور متابولیکی کوچک [cm۲۴x۲۰] و ماسک پوشاننده بینی و دهان تشکیل شده است. این دستگاه برای اندازه‌گیری میزان مصرف انرژی و اکسیژن در زمان استراحت و ورزش طراحی شده است. در این دستگاه برای اندازه‌گیری میزان تهویه از توربین فلومتر و برای آنالیز جزء اکسیژن موجود در گازهای تنفسی از مخزن گالوانیک حساس به اکسیژن استفاده شده است. RMR با استفاده از اطلاعات به دست آمده از جمله میزان مصرف اکسیژن، نسبت تنفسی [RQ]<sup>۹</sup>

علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب شد. شرکت کنندگان بر اساس معیارهای ورود از جمله دارا بودن سن ۲۰-۶۸ سال، عدم ابتلا به بیماری‌های التهابی حاد یا مزمن، نداشتن سابقه ابتلا به فشار خون بالا، عدم مصرف الکل و دخانیات وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل هر اختلالی که مارکرهاي التهابی را تحت تاثیر قرار می‌دهد از جمله ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، کبد، کلیه، تیروئید، سرطان، دیابت، نارسایی قلبی و ابتلا به عفونت‌های حاد یا مزمن بود. توزیع میانگین سن و جنس در گروه‌های مورد و شاهد تفاوت آماری معناداری نداشت.

### ارزیابی‌های بیوشیمیایی و هورمونی

پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه توسط شرکت کنندگان، نمونه خونشان پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی گرفته شد و بلافاصله سانتریفیوژ شده و پس از تقسیم در دمای ۸۰- درجه نگهداری شد. تمام نمونه‌ها با روش و شرایط مشابهی مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمام آزمایش‌ها در آزمایشگاه پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

سطح گلوکز سرمی با روش GOD/PAP، تری‌گلیسرید<sup>۱</sup> [TG] با روش GPO-PAP، کلسترول توتال با روش آنزیماتیک Endpoint، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا [HDL-C]<sup>۲</sup> با ارزیابی کلرینس آنزیماتیک انجام شد. تمام مواد فوق با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی Randox انجام گردید [Hitachi 902]. غلظت سرمی hs-CRP<sup>۳</sup> که به عنوان شاخص التهابی شناخته شده، با ارزیابی‌های ایمنوتوربیدیمتریک<sup>۴</sup> اندازه‌گیری شد [ارزیابی با حساسیت بالا، با دستگاه Hitachi 902].

5- Coefficient of variation

6- Inter-assay

7- Intra-assay

8- Resting energy expenditure

9- Respiratory quotient

1- Triglyceride

2- High density lipoprotein

3- Hyper sensitivity c-reactive protein

4- Imonoturbidimetric

ثابت  $0/85$  و میزان نیتروژن ادراری محاسبه شده با معادله Weir قابل اندازه‌گیری است.

معادله Weir:  $REE = \text{مصرف } 2 \text{ o [لیتر]} \times 3/941 + \text{تولید } 2 \text{ co [لیتر]} \times 1/11 \times 1440 \text{ min/d}$

از شرکت کنندگان خواسته شده بود به مدت ۱۲ ساعت پیش از انجام آزمایش ناشتا بوده و از فعالیت جسمی و کشیدن سیگار بپرهیزند. پیش از انجام تست تمام افراد به مدت ۱۵ دقیقه در حالت استراحت مانده و به مدت ۲۰ دقیقه مورد سنجش قرار گرفتند. اگر چه ۵ دقیقه نخست از آنالیز حذف شده و فقط ۱۵ دقیقه برای محاسبه REE استفاده می‌شود.

### آنالیز کامل ترکیب بدن

دستگاه Bodystat 1500 برای ارزیابی ترکیب بدن استفاده شد. این دستگاه ۴ کابل منتهی به گیره‌هایی دارد که به الکترودهایی متصل می‌باشند. الکترودهای مصرفی به دست و پای راست متصل می‌شوند. قابل ذکر است که آنالیزورهای این دستگاه با باتری‌های تولید کننده سیگنال از بدن و اندازه‌گیری امپدانس در فرکانس ثابت  $50 \text{ kHz}$  کار می‌کنند. جنس، وزن، قد و سطح فعالیت جسمی از جمله اطلاعاتی است که وارد دستگاه می‌شود. پس از انجام تست، آنالیز کامل ترکیب بدن که شامل درصد و میزان چربی، درصد و میزان توده عضلانی و درصد کل آب بدن و مقایسه آن با مقادیر نرمال در مدت زمان کوتاهی توسط دستگاه ارائه می‌شود.

### آنالیزهای آماری

برای مقایسه مقادیر متغیرها در بین گروه‌ها از آزمون مربع کای استفاده شد. ارتباط نسبی بین مقادیر آستانه  $RMR/kg$  و خطر ابتلا به چاقی برآورد شد؛ احتمال ارتباط بین سطوح سرمی ANGPTL6 و خطر ابتلا به چاقی با استفاده از مدل رگرسیون لجیستیک چند متغیره بررسی شد که مدل افزایشی به کار گرفته شد.

یافته‌های حاصل از مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۳ آنالیز شد. برای تمام تست‌ها مقادیر کمتر از  $0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از میان ۱۰۳ فرد شرکت کننده در این مطالعه مورد-شاهدی ۶۲ نفر [۶۰/۱۹٪] دارای نمایه بدنی مساوی یا بالاتر از ۳۰ و ۴۱ نفر [۳۹/۸۰٪] دارای نمایه توده بدنی کمتر از ۳۰ بودند. ۹۰ نفر آنها زن و ۱۳ نفرشان مرد بودند. مشخصات دموگرافیک، بیوشیمیایی و دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج حاصل از آنالیز منحنی ROC بهترین میزان  $RMR/kg$  را که بیشترین حساسیت و ویژگی را در ابتلا به چاقی پیشگویی می‌کرد  $20 \text{ kcal/kg}$  برآورد نمود. براساس این مقدار برآورد شده  $72/3\%$  افرادی که  $RMR$  کمتر از این مقدار داشتند چاق بودند در حالی که  $47/4\%$  افرادی که  $RMR$  بیشتر یا مساوی  $20 \text{ kcal/kg}$  مبتلا به چاقی بودند  $RR=1/52$ ،  $CI: 1/04-2/23$ ،  $P=0/02$ .

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین  $\pm$  انحراف معیار  $RMR/kg$  افراد چاق با نمایه توده بدن بالاتر از ۳۰ کمتر از افراد با نمایه توده بدن کمتر از ۳۰ می‌باشد.

افراد شرکت کننده در مطالعه بر اساس مقدار آستانه برآورد شده  $RMR/kg$  [ $20 \text{ kcal/kg}$ ] به دو گروه تقسیم‌بندی شدند که در جدول ۲ نشان داده شده است. افرادی که  $RMR/kg$  بیشتر یا مساوی با  $20 \text{ kcal/kg}$  داشتند در گروه I و افرادی که کمتر از این مقدار داشتند در گروه II قرار گرفتند. سطوح HDL و ANGPTL6 در گروه II به طور معنادار کمتر از گروه I بود. همچنین سطوح TG و hs-CRP در این گروه به طور معناداری بالاتر بود. سطوح گلوکز ناشتای سرم، کلسترول توتال و انسولین اختلاف معناداری در بین دو گروه نداشت.

نمایه توده بدن، میزان متابولیسم پایه محاسبه شده بر اساس معادله، درصد چربی، توده چربی و چربی احشایی در گروه II بالاتر از گروه I بود. سن، توده عضلانی، میزان آب کل

۱ با جزئیات بیشتری اختلاف سطوح میزان چربی بدن را در میان سطوح مختلف ANGPTL6 نشان می‌دهد. همچنین سطوح گلوکز ناشتای سرمی، انسولین و hs-CRP در میان گروه‌ها تفاوت معناداری نشان داد. اختلاف معنادار سطوح TG، گلوکز ناشتای سرم و انسولین با جزئیات در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. از جمله یافته‌های جالب مطالعه حاضر این بود که افراد با میزان RMR/kg بالاتر، به طور معناداری سطوح ANGPTL6 بالاتری داشتند و برعکس در افراد با RMR/kg کمتر، غلظت ANGPTL6 به طور معنادار پایین تر بود.

بدن، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد ضربان قلب، اندازه دور کمر و باسن در بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت. اختلاف معنادار سطح ANGPTL6 در بین دو گروه بیانگر اهمیت سطح در گردش این پروتئین در پیشگویی سایر متغیرها می‌باشد. بنابراین مقادیر سایر متغیرها را بر طبق غلظت سرمی این پروتئین آنالیز شد که در جدول شماره ۳ نشان داده شده است و نشان می‌دهد که شاخص‌های چاقی مانند وزن، نمایه توده بدن، توده چربی، چربی احشایی و RMR/kg در میان غلظت‌های سرمی متفاوت ANGPTL6 اختلاف معناداری دارند. شکل شماره

جدول ۱- مشخصات آنتروپومتریک و ارزیابی‌های آزمایشگاهی جمعیت مورد بررسی\*

متغیر	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانه	صدک ۲۵-۷۵
سن (سال)	۳۸/۷۴ $\pm$ ۱۰/۸۳	۴۰	۳۰-۴۶
قد (cm)	۱۶۰/۰۹ $\pm$ ۵/۵۳	۱۶۰	۱۵۸-۱۶۸
وزن (kg)	۸۰/۴۵ $\pm$ ۱۲/۲۵	۷۷	۷۱-۸۶
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۳۱/۴۳ $\pm$ ۴/۸۳	۳۰/۵۰	۲۸/۱-۳۳/۹۰
برآورد BMR (Kcal/24h)	۱۵۳۲/۱۶ $\pm$ ۱۹۳/۴۷	۱۴۸۸	۱۴۱۰-۱۵۷۵
درصد چربی (%)	۳۷/۵۱ $\pm$ ۵/۱۰	۳۷/۵	۳۴/۵۰-۴۰/۵۰
توده چربی (kg)	۳۰/۵۱ $\pm$ ۸/۱۱	۲۹/۴۰	۲۵-۳۵/۷
توده عضلانی (kg)	۴۹/۹۳ $\pm$ ۶/۳۱	۴۸/۴۰	۴۶/۵-۵۲
آب کل بدن (kg)	۳۶/۵۵ $\pm$ ۴/۶۳	۳۵/۴۰	۳۴-۳۸/۱
چربی احشایی (kg)	۷/۷۴ $\pm$ ۲/۹۰	۷	۶-۱۰
دور کمر (cm)	۱۰۰ $\pm$ ۱۰/۴۳	۱۰۱	۹۲-۱۰۹
دور باسن (cm)	۱۱۴/۵۱ $\pm$ ۱۱/۸۴	۱۱۴	۱۰۶-۱۲۱
سطح گلوکز سرم در حالت ناشتا (mg/dl)	۱۱۳/۶۷ $\pm$ ۴۳/۰۲	۱۰۰	۹۵-۱۱۶
TG (mg/dl)	۱۳۳/۲۲ $\pm$ ۶۵/۱۸	۱۰۴	۸۰-۱۸۰
T-Chol (mg/dl)	۱۷۳/۷۷ $\pm$ ۳۴/۵۷	۱۶۴	۱۵۳-۱۹۶
LDL-Chol (mg/dl)	۹۸/۵۸ $\pm$ ۲۵/۶۳	۹۳	۴۲-۵۲
HDL (mg/dl)	۴۶/۱۹ $\pm$ ۱۰/۳۴	۴۵	۸۱-۱۲۴
Hs-CRP (mg/L)	۳/۳۲ $\pm$ ۰/۰۴	۱/۸	۰/۷-۴/۲۰
انسولین ( $\mu$ U/ml)	۱۴/۹۸ $\pm$ ۹/۲۷	۱۳/۳۰	۸/۵۰-۱۶/۲۰
ANGPTL6 (ng/ml)	۴۰/۴۶ $\pm$ ۱۳/۷۰	۱۰/۰۸	۶-۳۰/۰۹
RMR/kg (Kcal/24h/kg)	۲۰/۲۴ $\pm$ ۳/۲۱	۲۰/۵۷	۱۷/۶۸-۲۲/۹۵
RMR/LBM (Kcal/24h/kg)	۳۲/۴۹ $\pm$ ۵/۱۷	۳۲/۸۳	۳۰/۲۳-۳۵/۸۰

\* تعداد=۱۰۳، ۸۷٪ کل جمعیت مورد بررسی را زنان تشکیل می‌دادند.

BMI, body mass index; RMR, resting metabolic rate; BMR predict, basal metabolic rate prediction by Body STAT devise; RMR, resting metabolic rate; TG, triglyceride; T-chol, total cholesterol; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; hsCRP, Hyper sensitivity c-reactive protein; ANGPTL6, angiotensin-like protein 6; RMR/LBM, resting metabolic rate/lean body mass.

جدول ۲- مشخصات افراد شرکت کننده براساس میزان RMR به ازای کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت شرکت کنندگان

متغیر	RMR/kg $\geq$ ۲۰	RMR/kg $<$ ۲۰
سن (سال)	۳۶/۹۴±۹/۷۸	۳۹/۰۸±۱۲/۹۰
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	۳۰/۳۰±۳/۹۸	۳۳/۱۵±۴/۹۷
برآورد BMR (Kcal/24h)	۱۵۲۶/۲±۲۲۳/۲۷	۱۶۳۷/۵۵±۳۱۲/۳۲
درصد چربی (%) *	۳۵/۷۹±۷/۰۱	۳۹/۲۸±۷
توده چربی (kg) *	۲۸/۱۸±۸/۳۵	۳۴/۴۷±۹/۲۸
توده عضلانی (kg)	۴۹/۸۶±۷/۸۴	۵۲/۹۷±۱۰/۵۹
آب کل بدن (kg)	۳۶/۵۱±۵/۷۳	۳۸/۷۷±۷/۷۶
چربی احشایی (kg) *	۷/۲۱±۲/۵۲	۹/۶۰±۳/۱۶
دور کمر (cm)	۹۸/۰۹±۹/۵۷	۱۰۰/۷۷±۱۰/۳۸
دور باسن (cm)	۱۱۰/۱۵±۸/۹۰	۱۱۶/۳۶±۱۲/۶۰
سطح گلوکز سرم در حالت ناشتا (mg/dl)	۱۰۸/۴۸±۳۳/۶۶	۱۰۵/۷۸±۲۳/۸۳
TG (mg/dl) *	۱۱۶/۱۳±۴۵/۹۸	۱۵۱/۷۸±۶۱/۷۰
T-Chol (mg/dl)	۱۷۶/۲۷±۳۱/۷۱	۱۷۴/۸۹±۳۴/۶۹
HDL (mg/dl)	۴۶/۷۰±۱۰/۵۵	۴۲/۲۳±۱۱/۳۱
Hs-CRP (mg/L) *	۲/۲۱±۲/۱۵	۴/۶۴±۴/۱۵
انسولین (μU/ml)	۱۲/۷۰±۶/۷۴	۱۳/۹۳±۷/۷۹
ANGPTL6 (ng/ml) *	۲۴/۰۴±۱۶/۷۰	۸/۰۷±۴/۰۴

\* P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شده است.

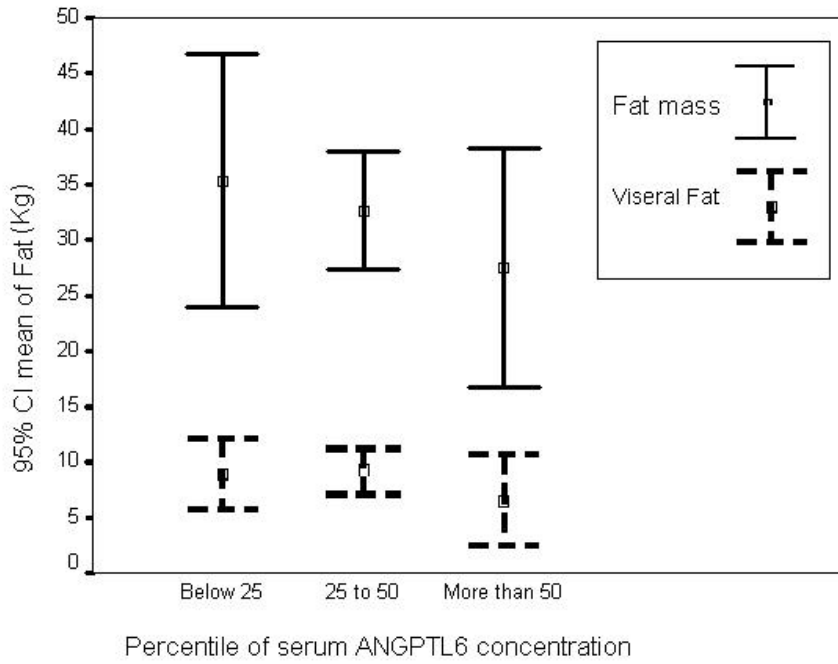
BMI, body mass index; BMR predict, basal metabolic rate prediction by Body STAT devise; RMR, resting metabolic rate; TG, triglyceride; T-chol, total cholesterol; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; hsCRP, Hyper sensivity c-reactive protein; ANGPTL6, angiopoietin-like protein 6; RMR/LBM, resting metabolic rate/lean body mass.

جدول ۳- مشخصات افراد شرکت کننده براساس غلظت سرمی ANGPTL6

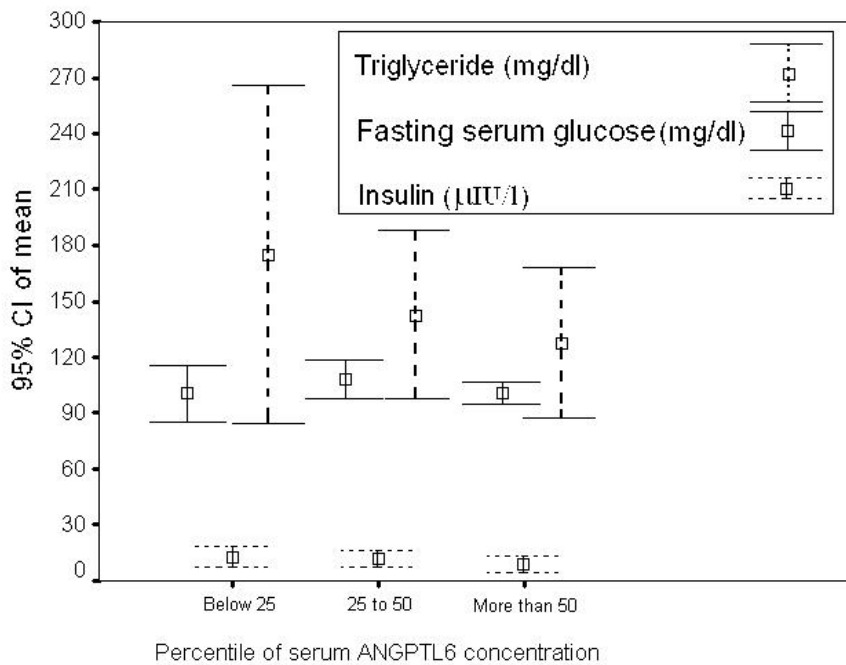
متغیر	کمتر از صدک ۲۵ ۵۰/۶۵	بین صدک ۲۵-۷۵ ۵۰/۶۵-۱۱۸/۷۷	بیش از صدک ۷۵ >۱۱۸/۷۷
	تعداد=۳۹	تعداد=۳۰	تعداد=۳۴
سن (سال)	۳۷/۲۶±۱۱/۶۳	۳۹/۴۵±۸/۹	۳۸/۸۹±۱۳/۶۰
قد (cm)	۱۶۵/۴±۱۱/۱۹	۱۶۴/۹۲±۷/۸۱	۱۶۰/۶۶±۱۰/۷۰
وزن (kg) *	۸۹/۸۶±۱۴/۸۱	۸۵/۳۲±۱۵/۶۲	۷۶/۳۶±۱۱/۹۷
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) *	۳۲/۷۸±۴/۰۴	۳۱/۳۵±۵/۰۴	۲۹/۶۸±۴/۷۸
برآورد BMR (Kcal/24h)	۱۷۰۱/۴±۴۵۲/۹	۱۶۲۴/۵±۳۴۴/۲۵	۱۵۱۱/۸±۲۷۲/۹
درصد چربی (%) *	۳۹/۸۲±۹/۵۷	۳۷/۹۶±۷/۱۲	۳۵/۶۶±۹/۷۷
توده چربی (kg) *	۳۵/۳±۹/۱۷	۳۲/۶۴±۹/۱۹	۲۷/۴۵±۱۰/۲۶
توده عضلانی (kg)	۵۴/۵۶±۱۶/۲۶	۵۲/۷۲±۱۱/۰۹	۴۸/۹۵±۱۰/۲۱
آب کل بدن (kg)	۳۹/۹۴±۱۱/۸۹	۳۸/۵۹±۸/۱۱	۳۵/۸۳±۷/۴۸
چربی احشایی (kg) *	۹/۰±۲/۴	۹/۲۳±۳/۲۴	۶/۶۶±۳/۸۸
دور کمر (cm)	۹۱/۰±۱۴/۵۱	۹۵/۵۷±۱۲/۶۷	۹۳/۰±۱۳/۵۷
دور باسن (cm)	۱۰۷/۰±۱۳/۵۷	۱۱۴/۴۲±۱۲/۹۸	۱۱۰/۰±۱۳/۷۲
سطح گلوکز سرم در حالت ناشتا (mg/dl) *	۹۸/۸۳±۱۳/۶۱	۱۰۵/۹۲±۱۶/۲۱	۹۹/۱۶±۵/۱۱
TG (mg/dl) *	۱۷۵/۱۶±۸۶/۴۴	۱۴۲/۷۸±۷۸/۴۴	۱۲۷/۸۳±۳۸/۷۴
T-Chol [mg/dl] *	۱۶۲/۶۶±۲۱/۰۷	۱۷۴/۰±۳۳/۹۵	۱۸۲/۶۶±۱۹/۲۸
LDL-Chol (mg/dl) *	۸۸/۶۶±۱۶/۰۷	۹۹/۲۸±۲۲/۱۵	۱۰۷/۵±۲۱/۳۲
HDL (mg/dl)	۳۷/۳۳±۱۱/۸۶	۴۰/۲۱±۷/۷۲	۴۳/۵±۱۲/۶۶
Hs-CRP (mg/L) *	۵/۶±۷/۳	۲/۶±۳/۳۹	۳/۱۳±۲/۵۱
انسولین (μU/ml) *	۱۴/۲۵±۵/۱۹	۱۳/۵۹±۸/۲۰	۱۰/۲۶±۴/۲۵
RMR (Kcal/24h/kg)	۱۵۶۸/۸±۱۶۸/۸۰	۱۵۷۱/۰۷±۲۴۳/۴۷	۱۵۷۹/۶۶±۳۸۵/۷۳
RMR/kg (Kcal/24h/kg) *	۱۷/۸۱±۳/۱۱	۱۸/۷۱±۲/۹۸	۲۰/۸۹±۴/۷۲
RMR/LBM (Kcal/24h/kg)	۳۰/۶±۸/۱۱	۳۰/۳۱±۴/۵۳	۳۲/۲۹±۴/۳۱

\* P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شده است.

BMI, body mass index; RMR, resting metabolic rate; BMR predict, basal metabolic rate prediction by Body STAT devise; RMR, resting metabolic rate; TG, triglyceride; T-chol, total cholesterol; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; hs-CRP, Hyper sensivity c-reactive protein; ANGPTL6, angiopoietin-like protein 6; RMR/LBM, resting metabolic rate/lean body mass.



شکل ۱- مقدار انواع چربی بر اساس سطوح مختلف ANGPTL6 گردش خون توده چربی کل و چربی احشایی در غلظت‌های بالای ANGPTL6 سرمی کمترین مقدار را دارد. ANGPTL6; Angiopoietin-related growth factor 6



شکل ۲- سطوح TG، گلوکز سرم در حالت ناشتا و انسولین در میان سطوح مختلف ANGPTL6 گردش خون وضعیت بهتر تنظیم گلوکز خون و پروفایل چربی در غلظت‌های بالای ANGPTL6 نمایان است. ANGPTL6; Angiopoietin-related growth factor 6

## بحث

۶۰-۷۵٪ کل انرژی مصرفی در افرادی که فعالیت شدیدی ندارند را میزان متابولیسم در حالت استراحت تشکیل می‌دهد. بنابراین میزان متابولیسم در حالت استراحت جزء بسیار مهمی در تعادل انرژی محسوب می‌شود. از سوی دیگر میزان متابولیسم در حالت استراحت تاثیر مهمی در افزایش و کاهش وزن دارد [۱۴،۱۵].

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که افراد با سطوح پایین RMR/kg در مقایسه با افرادی که سطح RMR/kg بالاتری داشتند بیشتر در معرض ابتلا به چاقی بودند. بر طبق نتایج به دست آمده بیش از ۲/۳ افراد با RMR کمتر از kcal/kg ۲۰ چاق بودند و خطر نسبی ابتلا به چاقی در این گروه ۱/۵ برابر گروه دیگر بود. توده چربی بدن بر میزان مصرف انرژی در حالت استراحت تاثیرگذار است اگرچه سازوکار دقیق و میزان برهمکنش در این فرایند ناشناخته است. نتایج مطالعه‌ای که برای ارزیابی نقش توده چربی بر میزان REE در درجات مختلف چاقی در ۱۳۰۶ زن طراحی شده بود، با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی داشت. یافته‌های به دست آمده از مطالعه Bosy-Westphal و همکارانش مقادیر متفاوت REE را در درجات مختلف توده چربی بدن نشان داد؛ REE با افزایش درجه چاقی از کم تا نرمال و اندکی افزایش نشان می‌دهند، اما به شدت مقدار آن در درجات بالا و بسیار بالای چاقی کاهش می‌یابد [۱۶].

یافته‌های این مطالعه نیز نشان داد که گروه با RMR/kg پایین، حداقل ۴۰٪ وزن بدنشان را توده چربی تشکیل می‌داد. این شواهد بیانگر کاهش میزان متابولیسم در چاقی شدید است. البته این موضوع باید در زمانی که REE برای توده چربی نرمالیزه شده در نظر گرفته شود.

گزارش‌هایی از مطالعات پیشین نشان می‌دهد که موش‌های knocked out شده ANGPTL6، چاق بوده و چاقی شدید مرتبط با هایپرانسولینمی نشان می‌دهند [۴،۶] که با یافته‌های مطالعه حاضر که سطوح بالاتر انسولین و نمایه توده بدنی را در غلظت‌های پایین‌تر ANGPTL6 نشان

می‌دهد، همراهی دارد. از سوی دیگر شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش بیان ANGPTL6 در موش‌های دریافت کننده رژیم پرچرب، چاقی و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد [۷]. مطابق با این یافته و بر اساس گروه‌بندی RMR/kg، یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی ANGPTL6 در گروه با RMR/kg بالاتر، به طور معناداری بالاتر است. در این گروه غلظت TG به طور معناداری پایین‌تر بود. نتایج آنالیز بر طبق سطح ANGPTL6 نشان داد که در گروه با غلظت بالای ANGPTL6، به طور معناداری سطوح TG و انسولین پایین و غلظت HDL بالاست. یافته‌های حاصل از مطالعه Oike و Tabata [۱۱] نشان داد که افزایش بیان ANGPTL6 در کبد باعث افزایش سطوح ANGPTL6 و درمان چاقی ناشی از رژیم و مقاومت به انسولین می‌شود. همچنین شواهدی وجود دارد که سطوح ANGPTL6 رابطه مستقل و مثبتی با سطح گلوکز خون سرم دارد. سطوح انسولین و گلوکز سرم در میان گروه‌های با غلظت‌های متفاوت ANGPTL6 اختلاف معناداری دارد که با یافته‌های حاصل از مطالعات پیشین همخوانی دارد.

این یافته بیانگر ارتباط بالقوه سطح ANGPTL6 و تنظیم گلوکز خون است، اگرچه سازوکار دقیق این فرایند به طور کامل شناخته نشده است و نیازمند تحقیقات بیشتر در این زمینه می‌باشد. Kitazawa و همکارانش [۸] پیشنهاد کردند که ANGPTL6 از طریق مسیر وابسته به FoxO1/Akt باعث مهار گلوکونئورنز می‌شود. گزارش‌های حاصل از مطالعه دیگر نشان داد که دریافت ANGPTL6 در موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی باعث افزایش فعالیت پروتئین کینازهای فعال کننده آدنوزین مونوفسفات‌ها شده که منجر به افزایش حساسیت به انسولین در عضلات اسکلتی می‌شود [۱۰].

از سوی دیگر در تایید این مطلب ارزیابی‌های *in vitro* بر میوبلاست‌های C2C12 نشان داد که پس از افزودن ANGPTL6، افزایش دوز انسولین منجر به افزایش فسفریلاسیون IRS-1، فعال نمودن PI3-K و برداشت



Angptl6-KO و PGC-1 $\alpha$  و PPAR $\delta$  در موش‌های کاهش و در CAG Angptl6 افزایش می‌یابد [۱۱]. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد بافت عضلانی به عنوان بافت هدف Angptl6 در نظر گرفته شود. یافته‌های مطالعه حاضر کمترین میزان توده عضلانی را در بیشترین غلظت‌های Angptl6 نشان داد. به نظر می‌رسد در افرادی که توده عضلانی کمتری دارند، برای بهبود عملکرد، غلظت Angptl6 افزایش می‌یابد.

یافته‌های مطالعات در مورد سطوح Angptl6 و ارتباط آن با کاهش وزن زمانی مهم جلوه می‌کند که مسیر بالقوه آن به عنوان یک مداخله فارماکولوژیکی در بهبود چاقی و مقاومت به انسولین شناخته شود.

اخیراً ارتباط بالقوه فنوتیپ‌های مرتبط با سندرم متابولیک و پلی‌مرفیسم‌های ژن Angptl6 در میان جمعیت شرکت کننده در مطالعه MONICA فرانسه بررسی شده است [۱۸]. مشابه یافته‌های مطالعه فوق، نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز تفاوت معناداری را در میان اجزاء سندرم متابولیک مانند دور کمر، باسن، فشار خون سیستولی و دیاستولی و نیز پروفایل چربی در میان غلظت‌های متفاوت Angptl6 نشان داد. این یافته‌ها اهمیت این پروتئین و ژنوتایپ آن را به عنوان کاربرد در درمان بالقوه چاقی آشکار می‌سازد. به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری برای درک بهتر اهمیت متابولیک Angptl6 گردش خون و نقش بالقوه آن در درمان فارماکولوژیکی چاقی ضروری است.

### سپاسگزاری

هزینه انجام این طرح توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین شده است.

گلوکز و در نهایت بهبود سیگنال انسولین می‌شود [۱۰]. قابل ذکر است که این یافته بیانگر تاثیر مستقیم Angptl6 در بهبود سیگنال انسولین و تنظیم گلوکز می‌باشد.

یافته‌های مطالعه حاضر اختلاف معناداری در میزان وزن، نمایه توده بدن و توده چربی احشایی در میان سطوح مختلف ANGPTL6 سرم نشان داد که با شواهد پیشین همخوانی داشت. شواهدی نشان می‌دهد که موش‌های ترنس ژنیک-Angptl6 با وجود دریافت رژیم نرمال و برابر با گروه کنترل، لاغرتر بوده و چربی زیرپوستی و احشایی کمتری در مقایسه با آنها دارند [۷]. سازوکار اصلی کاهش وزن در برخی مطالعات حیوانی با بهبود تطابق ترموزنز و نیز افزایش آنژیوزنز در عضلات اسکلتی توجیه شده است [۷]. سازوکار دیگر گزارش شده اتصال Angptl6 به گیرنده‌های میوسیت‌های C2C12 و افزایش فسفریلاسیون p38 MAPK است که منجر به افزایش پایداری و فعال شدن پروتئین‌های PGC-1 می‌شود [۱۷،۱۱].

یافته‌های حاصل از مطالعات بر روی موش‌های ترانس ژنیک-Angptl6 نشان داد که بیان ژن‌های کد کننده پروتئین‌های دخیل در مصرف انرژی در عضلات اسکلتی مانند PPAR $\alpha$ ، PPAR $\gamma$  و PGC-1 $\beta$  و بافت چربی قهوه‌ای مانند PPAR $\alpha$ ، PPAR $\delta$ ، PGC-1 $\alpha$  و UCP2 افزایش می‌یابد [۷].

با توجه به جنبه درمانی حاصل از شواهد موجود در مورد پروتئین Angptl6، یافته‌های این مطالعه به طور معناداری وضعیت بهتر پروفایل چربی و غلظت انسولین را در سطوح بالاتر ANGPTL6 نشان می‌دهد.

محتمل‌ترین اندام هدف بالقوه برای Angptl6 عضله اسکلتی می‌باشد. بیان ژن‌های مصرف کننده انرژی مانند

## مأخذ

1. Waine C. Obesity and type 2 diabetes. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2006 31: 111-4.
2. Rutkowski J, Davis K, Scherer P. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J* 2009; 276: 5738-46.
3. Pittas A, Joseph N, Greenberg A. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447-52.
4. Oike Y, Akao M, Kubota Y, Suda T. Angiotensin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy. *Trends Mol Med* 2005; 11: 473-9.
5. Mirzaei K, Hossein-Nezhad A, Javad Hosseinzadeh-Attar M, et al. Visfatin genotype may modify the insulin resistance and lipid profile in type 2 diabetes patients. *Minerva Endocrinol* 2009; 34: 273-9.
6. Oike Y, Akao M, Yasunaga K, et al. Angiotensin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 400-8.
7. George J. Angiotensin-like proteins: another player in the metabolic field. *J Hepatol* 2006 44:832-4.
8. Kitazawa M, Ohizumi Y, Oike Y, Hishinuma T, Hashimoto S. Angiotensin-related growth factor suppresses gluconeogenesis through the Akt/forkhead box class O1-dependent pathway in hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 787-93.
9. Legry V, Goumidi L, Huyvaert M, et al. Association between angiotensin-like 6 [ANGPTL6] gene polymorphisms and metabolic syndrome-related phenotypes in the French MONICA Study. *Diabetes Metab* 2009; 35: 287-92.
10. Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiotensin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18:6 - 14.
11. Oike Y, Tabata M. Angiotensin-like proteins--potential therapeutic targets for metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73: 2192-7.
12. Oike Y, Ito Y, Maekawa H, et al. Angiotensin-related growth factor [AGF] promotes angiogenesis. *Blood* 2004; 103: 3760-5.
13. Ebert T, Bachmann A, Lossner U, et al. Serum levels of angiotensin-related growth factor in diabetes mellitus and chronic hemodialysis. *Metabolism* 2009; 58: 547 - 51.
14. Apfelbaum M, Bestsarron J, Lacatis D. Effect of caloric restriction and excessive caloric intake on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 1405-9.
15. Connolly J, Romano T, Patruno M. Selections from current literature: effects of dieting and exercise on resting metabolic rate and implications for weight management. *Fam Pract* 1999; 16: 196-201.
16. Bosy-Westphal A, Müller M, Boschmann M, et al. Grade of adiposity affects the impact of fat mass on resting energy expenditure in women. *Br J Nutr* 2009; 101: 474-7.
17. Puigserver P, Spiegelman B. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha [PGC-1 alpha]: Transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 2003; 24: 78 - 90.
18. Legry V, Goumidi L, Huyvaert M, et al. Association between angiotensin-like 6 [ANGPTL6] gene polymorphisms and metabolic syndrome-related phenotypes in the French MONICA Study. *Diabetes Metab* 2009; 35: 287-92.