

Associations of adipocytokines with insulin resistance and type 2 diabetes: A Review

Masoumeh Nezhadali

Assistant Professor, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.
(Corresponding Author), Email: Masoumeh.Nezhadali@iau.ac.ir ORCID ID: 0000-0002-3931-9807

Running Title: Associations of adipocytokines with T2D

Corresponding author: Masoumeh Nezhadali, Assistant professor, PhD in Biochemistry, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamic Azad University.
Email: ma_nejadali@yahoo.com; Masoumeh.Nezhadali@iau.ac.ir

Tel: Tel: 021-56367073-7,09123875493

معصومه نژادعلی

استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران، پست الکترونیک: Masoumeh.Nezhadali@iau.ac.ir
تلفن ۰۲۱-۵۶۳۶۷۰۷۳

عنوان کوتاه فارسی: ارتباط آدیپوسیتوکین ها با دیابت نوع ۲

تشریح

پژوهش

ارتباط آدیپوسیتوکین ها با مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو: یک مطالعه مروری

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۲ (Type 2 diabetes) یک بیماری متابولیک مزمن است که با مقاومت به انسولین و ترشح ناکافی انسولین توسط سلول های بتای پانکراس مشخص می شود. مقاومت به انسولین مهمترین ویژگی دیابت نوع ۲ است که در آن بافت های محیطی از جمله کبد، ماهیچه اسکلتی و بافت چربی پاسخ کمتری به حضور انسولین نشان می دهد و عملکرد انسولین مختل می شود. بافت چربی، علاوه بر ذخیره چربی، چندین پپتید و مولکول های فعال زیستی بنام آدیپوکین و سیتوکین را سنتز و ترشح می کند که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم، التهاب، چاقی و دیابت دارند.

روش ها: در پژوهش حاضر جستجو در پایگاه های فارسی و لاتین PubMed، Science Direct، Google scholar، SID، Magiran با کلیدواژه های Diabetes، Insulin Resistance، Adipokine، Adiponectin، Leptin، Resistin، IL-TNF- α ، RBP-4، 6، Chemerin، Vaspin، Visfatin، Omentin، Aplin برای بازیابی مقالات منتشر شده از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۴ انجام شد.

یافته ها: نتایج نشان داد سطح آدیپونکتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و مقاوم به انسولین کاهش می یابد. سطوح بالای لپتین و پروتئین-متصل شونده به رتینول ۴ نقش مهمی در مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ دارد. بر اساس شواهد آدیپونکتین، رزیستین، TNF- α ، اینترلوکین ۶، واسپین و ویسفاتین با مقاومت به انسولین و T2D ارتباط دارند. نتایج متناقض از ارتباط کمرین، امننتین، آپلین با مقاومت به انسولین و T2D یافت شد.

نتیجه گیری: آدیپوسیتوکین ها می توانند به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش بینی و تشخیص زودهنگام مقاومت به انسولین و T2D در نظر گرفته شوند.

کلمات کلیدی: دیابت، آدیپوکین، سیتوکین، مقاومت به انسولین

دیابت نوع ۲ (Type 2 diabetes) از علل اصلی مرگ و میر در بسیاری از کشورها است که هر ساله حدود ۵/۱ میلیون مرگ در جهان را به خود اختصاص می دهد. این اختلال متابولیک موجب افزایش ناتوانی، کاهش کیفیت زندگی و بروز مشکلات و عوارضی مانند نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری آترواسکلروز می شود (۱). عدم تحمل گلوکز، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و چاقی همراه با مقاومت به انسولین از اجزای سندرم متابولیک و از عوامل خطر ابتلا به دیابت نوع دوم هستند. دیابت یک بیماری مزمن و پیشرونده است که با افزایش گلوکز خون شناخته می شود و موجب آسیب جدی به قلب، رگ های خونی، چشم ها، کلیه ها و اعصاب می شود (۲). انسولین تنها هورمون کاهش دهنده قند خون است که در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی نقش دارد. هورمون انسولین توسط سلول های بتای پانکراس ترشح می شود و سطح گلوکز را در محدوده طبیعی نگه می دارد. در شرایطی که بافت های محیطی مانند ماهیچه های اسکلتی، کبد و بافت چربی پاسخ کمتری به حضور انسولین نشان دهند و حساسیت خود را به انسولین کاهش دهند، مقاومت به انسولین ایجاد می شود (۳). بیش از ۹۰ درصد مقاومت اولیه به انسولین به جهش های ژنتیکی نسبت داده می شود، اما مقاومت ثانویه به انسولین عمدتاً تحت تأثیر عوامل محیطی است که چاقی یکی از مهم ترین آنها می باشد (۴). مقاومت به انسولین (IR) یک عامل مهم در پاتوژنز دیابت نوع ۲ شناخته شده است و معمولاً قبل از شروع این بیماری رخ می دهد (۵). مقاومت به انسولین مهمترین ویژگی دیابت نوع ۲ است که در آن عملکرد انسولین در بافت های هدف از جمله کبد، ماهیچه های اسکلتی و بافت چربی مختل می شود (۶). در مراحل اولیه بیماری دیابت، با افزایش تعداد و عملکرد سلول های بتا پانکراس، با مقاومت به انسولین مقابله می شود و بروز دیابت چند سال با تاخیر بروز می کند، اما سلول بتا در نهایت تسلیم افزایش مقاومت به انسولین می شود و هیپرگلیسمی ایجاد می شود (۷).

بافت چربی، علاوه بر ذخیره چربی، چندین پپتید و پروتئین فعال زیستی را سنتز و ترشح می کند که مجموعاً آدیپوکین نامیده می شوند (۱). آدیپوکین ها مولکول هایی هستند که متابولیسم گلوکز و لیپید، اشتها، التهاب، عملکرد قلبی عروقی، ایمنی و سایر فرآیندهای فیزیولوژیکی را تنظیم می کنند. نوع و مقدار آدیپوکین های تولید شده توسط بافت چربی به نوع سلول های چربی (سفید یا قهوه ای)، اندازه، تعداد، محل و تعامل آن با سلول های دیگر بستگی دارد. سلول های چربی سفید سیتوکین های مختلفی را می سازد که عبارتند از: لپتین، آدیپسین، آدیپونکتین، امپتین، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)، اینترلوکین-۶ (IL-6)، پروتئین-۱ جاذب شیمیایی مونوسیت ها (MCP-1)، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1)، رزیستین، ویسفاتین، و پروتئین متصل شونده به رتینول ۴ (RBP4). سلول های چربی قهوه ای سیتوکین هایی مانند فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۱ (FGF21)، پروتئین مورفوژنتیک استخوان ۷ (BMP-7)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، نسفاتین-۱، کمترین، اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین-۸ (IL-8)، اینترلوکین ۱۰ (IL-10) را ترشح می کنند (۸). لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و نشانگرهای مولکولی التهابی مانند TNF- α و IL-6، به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به چاقی و مقاومت به انسولین افزایش می یابند. این نشانگرها می توانند بروز و توسعه T2DM را پیش بینی کنند (۹).

آدیپوسیتوکین ها با اثر بر بافت های مختلف مانند کبد، ماهیچه، پانکراس و خود بافت چربی منجر به تغییر هموستاز گلوکز، حساسیت به انسولین، لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب می شوند (۱۰). برخی از این مولکول ها در شروع و ارتقای وضعیت پیش التهابی نقش دارند و به IR کمک می کنند. علاوه بر این در تنظیم حساسیت، ترشح انسولین (۵) و اختلالات متابولیکی مانند بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) و سندرم آپنه خواب (SAS) (۱۱)، چاقی، مقاومت به انسولین و T2DM نقش دارند (۱۲). در بررسی حاضر، مروری بر دخالت آدیپوسیتوکین ها در دیابت و مقاومت به انسولین ارائه شده است.

آدیپونکتین (Adiponectin) یک پروتئین کلژن مانند با ۲۴۴ اسید آمینه است که عمدتاً در سلول‌های چربی تولید می‌شود. آدیپونکتین با مهار بیان آنزیم‌های گلوکونوژنیک (۴) موجب سرکوب گلوکونوژنز (۱) و در نتیجه کاهش تولید گلوکز از کبد (۶) می‌شود، همچنین با تحریک فسفوریلاسیون استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز (۱۳)، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، جذب گلوکز در عضلات اسکلتی و تحریک ترشح انسولین، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را کاهش داده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد (۶،۱). شواهد قابل توجهی از اثرات آدیپونکتین بر عملکرد و بقای سلول‌های بتا پانکراس وجود دارد (۷). مطالعات نشان داده است ترشح آدیپونکتین توسط انسولین تنظیم می‌شود و ارتباط نزدیکی بین IR و کاهش سطح آدیپونکتین وجود دارد، بنابراین آدیپونکتین نقش مهمی در مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک ایفا می‌کند و به نظر می‌رسد سطح آدیپونکتین بتواند نشانگر IR باشد. ژن آدیپونکتین در جایگاه ژنی با موقعیت کروموزومی 3q27 قرار دارد (۱) و ۱۷ کیلو بایت را پوشش می‌دهد که شامل ۳ اگزون و ۲ اینترون است (۱۳). این ژن در سلول‌های چربی به میزان زیاد بیان می‌شود و با غلظت‌های بالا در خون گردش می‌کند که در انسان، سطوح پلاسمایی آن بین ۳ تا ۳۰ میکروگرم در میلی لیتر است (۱). میزان تولید آدیپونکتین تحت اثر اندازه سلول‌های چربی و حساسیت به انسولین است، سلول‌های چربی بزرگتر و مقاوم به انسولین، آدیپونکتین کمتری تولید می‌کنند (۵). بنابراین مقاومت به انسولین با سطح آدیپونکتین ارتباط منفی دارد (۳) آدیپونکتین دارای اثرات مفیدی در بهبود حساسیت به انسولین و عملکرد عروقی است، بنابراین هم ضد دیابت و هم ضد آتروژن است. افزایش چاقی با کاهش ترشح آدیپونکتین همراه است، ظاهراً به این دلیل که سلول‌های چربی هیپرتروفیک مقدار کمتری آدیپوکین آزاد می‌کنند (۷). آدیپونکتین روی فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF- α) موثر بوده و مانع بیان، ترشح و عمل آن می‌شود. TNF- α یک سیتوکین پیش التهابی است که باعث ایجاد التهاب، لیپولیز و تخریب عمل انسولین می‌شود. بنابراین آدیپونکتین بر درجات مختلف التهاب کبدی و دیابت نوع دو موثر است (۱۴).

لپتین

لپتین (Leptin) پروتئین ۱۶ کیلو دالتونی است. ژن لپتین در جایگاه ژنی با موقعیت کروموزومی 7q31.3 قرار دارد (۱۳). لپتین محصول ژن چاقی (ob) است (۱)، که توسط بافت چربی تولید می‌شود اشتها، مصرف انرژی، متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند. لپتین از سد خونی مغزی عبور می‌کند و با اثر بر هیپوتالاموس و سرکوب اشتها و تحریک مصرف انرژی در کنترل مصرف غذا و تنظیم وزن بدن نقش دارد. همچنین، نورون‌های نوروپپتید Y را مهار می‌کند (۵،۱). لپتین به روش پاراکرین روی سلول‌های چربی اثر می‌گذارد. بیان و ترشح لپتین در سلول‌های چربی تحت اثر IL-6 القا و توسط TNF- α مهار می‌شود (۱۳). لپتین با داشتن تعامل مثبت با انسولین، نقش مهمی در تنظیم گلوکز خون دارد (۱). این پروتئین استفاده از گلوکز را تسهیل می‌کند، آزادسازی گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد و با مهار گلوکونوژنز حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۱۳). لپتین جذب گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را در ماهیچه‌های اسکلتی تحریک می‌کند، در نتیجه مانع تجمع چربی در ماهیچه‌های اسکلتی، کبد و سلول‌های بتا پانکراس می‌شود و ترشح انسولین را با اثر برگیرنده‌های لپتین روی سلول‌های بتا پانکراس مهار می‌کند (۱) لذا در تنظیم حساسیت به انسولین نقش دارد (۱۳). لپتین و انسولین هر دو نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز دارند. لپتین ترشح انسولین را محدود می‌کند و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و در عین حال تولید گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد (۱۵). لپتین به چند روش در مهار ترشح انسولین نقش دارند: سرکوب mRNA پیش پروانسولین، مهار تولید انسولین ناشی از GLP-1، اختلال در انتقال گلوکز از طریق GLUT 2 و تنظیم کانال‌های پتاسیم حساس به ATP. در عضلات اسکلتی، لپتین می‌تواند انتقال GLUT4 را مختل کند و به مقاومت به انسولین کمک کند. مقاومت به انسولین با افزایش سطح لپتین پلازما مرتبط است از اینرو کاهش وزن بدن در بیماران دیابتی به عنوان یک استراتژی در حفظ اثربخشی انسولین مهم است (۵). لپتین به صورت ضربانی ترشح می‌شود. این

الگوی ضربانی ترشح لپتین هم در افراد چاق و هم در افراد لاغر دیده شده است، با این حال، دامنه انتشار در افراد چاق بیشتر است. غلظت لپتین با توده چربی مرتبط است و نشان دهنده چاقی است. مطالعات استفاده از سطح لپتین سرم را به عنوان یک شاخص چاقی پیشنهاد کرده اند. مطالعات اخیر نشان داده اند که لپتین ترشح انسولین را مهار می کند و اثراتی برخلاف انسولین بر روی کبد و بافت چربی دارد، بنابراین سطح بالای لپتین بالا نقش مهمی در مقاومت به انسولین چاقی و دیابت نوع ۲ دارد (۱۶).

رزیستین

رزیستین (Resistin) پروتئین ۱۲ کیلو دالتونی است که از سلول های تک هسته ای و سلول های چربی ترشح می شود (۷). این پروتئین که فاکتور ترشحی ویژه بافت چربی (ADSF) نیز نامیده می شود توسط دکتر Mitchell A. Lazar در سال ۲۰۰۱ کشف شد (۱۷). رزیستین انسانی یک پروتئین دیمری حاوی ۱۰۸ اسید آمینه است. ژن رزیستین در جایگاه ژنی با موقعیت کروموزومی p13.3 و در فاصله کمی از گیرنده انسولین قرار دارد. این پروتئین دارای یک ژن کوچک است که شامل چهار اگزون و سه اینترون است (۱۳). این آدیپوکین غنی از سیستمین است و به شکل هگزامر و تریمر در خون وجود دارد. شکل هگزامر آن فراوانتر است و شکل تریمر آن مقاومت شدید به انسولین را القا می کند. رزیستین باعث فعال شدن سرکوبگر سیتوکین سیگنالینگ-۳ (SOCS-3) می شود و سیگنالینگ انسولین را در سلول های چربی کاهش می دهد، در نتیجه مقاومت به انسولین را القا می کند. رزیستین در هیپوتالاموس مستقیماً به TLR-4 متصل می شود و مسیره های سیگنالینگ را از طریق تحریک تجمع پروتئین های MyD88 و TIRAP سرکوب می کند و پاسخ انسولین را با فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، AKT و ERK1/2 تضعیف می کند. فعال شدن مسیر Resistin/TLR-4، فعالیت SOCS-3 و پروتئین تیروزین فسفاتاز B1 (PTP1B) را افزایش داده و در نتیجه مقاومت به انسولین را افزایش می دهد (۱۷). به عبارت دیگر رزیستین اثرات انسولین را مهار می کند و در نتیجه مقاومت به انسولین را تقویت می کند و همبستگی مثبتی با HOMA-IR دارد (۱۸). مطالعات نشان داده است سطوح بالای این آدیپوکین در پلاسما با ایجاد برخی از حالات پاتولوژیک مانند چاقی احشایی، بیماری عروق کرونر، بیماری ریوی، بدخیمی های مختلف و بحرانی مرتبط است (۱۹).

TNF- α

فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) به دو شکل محلول و غشایی وجود دارد. این پروتئین به شکل یک پروتئین ترانس ممبران ۲۶ کیلودالتونی سنتز شده، سپس توسط آنزیم متالوپروتئیناز متصل به غشاء پردازش شده و به شکل محلول ۱۷ کیلو دالتون و فعال تبدیل می شود (۲۰، ۱۳). TNF- α عمدتاً توسط ماکروفاژهای فعال، لنفوسیت های T و سلول های کشنده طبیعی تولید می شود (۲۰). تحقیقات افزایش سطح TNF- α را در افراد دیابتی مبتلا به نوروپاتی در مقایسه با افراد بدون نوروپاتی نشان داده است و پتانسیل TNF- α را به عنوان یک نشانگر زیستی و کمک کننده به نوروپاتی دیابتی تأیید می کند. TNF- α ، به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی، نقش مهمی در شروع و تداوم آبشارهای التهابی منجر به آسیب عصبی، демیلینه شدن و کاهش هدایت عصبی دارد (۲۱). التهاب سیستمیک مزمن باعث افزایش سطح سیتوکین های التهابی مانند IL-6 و TNF- α می شود (۲۲). TNF- α سبب ایجاد یک سری مولکول های التهابی مختلف، از جمله سایر سیتوکین ها و کموکاین ها می شود (۲۰). فرآیندهای التهابی نقش مهمی در پاتوژنز T2DM ایفا می کند. اولین سیتوکین پیش التهابی که دخالت آن در پاتوژنز مقاومت به انسولین و T2DM تأیید شد مولکول TNF- α بود. این مولکول سیگنال دهی انسولین را در سلول های چربی و سلول های کبدی از طریق فعال سازی پروتئین کینازهای مرتبط با استرس و فعال سازی مسیر IKK β /NF- κ B، مختل می کند. TNF α به دلیل کاهش بیان GLUT4، همچنین کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و افزایش بیان لیپاز حساس به هورمون، ترشح آدیپونکتین را کاهش می دهد و مقاومت به

انسولین را القا می کند (۴). $TNF-\alpha$ با القای فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین-۱ به عنوان یک مهارکننده عملکرد انسولین و با سرکوب کردن بیان ژن GLUT4 (ناقل گلوکز تنظیم شده با انسولین) منجر به مقاومت به انسولین می شود. بر اساس گزارشات هنوز نقش $TNF-\alpha$ در دیابت به طور کامل مشخص نیست و مطالعات قبلی نتایج متناقضی را نشان داده است (۱۲).

IL-6

اینترلوکین ۶ توسط ژن IL-6 که در موقعیت کروموزومی 7p21 قرار گرفته کد می شود. پس از اتصال IL-6 به گیرنده (IL-6R)، کمپلکس IL-6/IL-6R با استفاده از گلیکوپروتئین ۱۳۰ کیلودالتونی (gp130) یک کمپلکس همگامی IL-6/IL-6R/gp130 را می سازد که متشکل از دو زیرواحد IL-6، دو گیرنده اینترلوکین (IL-6R) و دو زیرواحد gp130 است که سیگنال دهی پایین دست را آغاز می کند. از زیر واحد گلیکوپروتئین ۱۳۰ کیلودالتونی (gp130) برای سیگنال دهی استفاده می کند (۲۳). IL-6 اثرات گسترده ای بر تنظیم ایمنی، پاسخ فاز حاد و غیره دارد. IL-6 ابتدا به گیرنده غیر سیگنالینگ خود متصل می شود. رسپتور IL-6 سپس توسط gp130 شناسایی می شود تا آشار سیگنالینگ را آغاز کند. (۲۴). IL-6 یک سیتوکین چند عملکردی با خواص ضد التهابی و پیش التهابی است که چندین عملکرد خود را از طریق دو مسیر اصلی انتقال سیگنال اعمال می کند. در مسیر سیگنال دهی کلاسیک، IL-6 به گیرنده IL-6 متصل به غشاء (IL-6R) متصل می شود و کمپلکسی را تشکیل می دهد که سپس به گلیکوپروتئین غشایی gp130 متصل می شود و باعث ایجاد همودایمر شدن آن و شروع سیگنال دهی داخل سلولی می شود. این نوع سیگنال دهی محدود به سلول هایی است که رسپتور IL-6 را در سطح خود بیان می کنند، مانند سلول های کبدی، ماکروفاژها، نوتروفیل ها و سلول های T. سلول هایی که گیرنده IL-6 را بیان نمی کنند، مانند سلول های استرومایی و اپیتلیال، از طریق گیرنده فرم محلول (sIL-6R) به IL-6 پاسخ می دهند که این گیرنده (sIL-6R) در خون به IL-6 متصل می شود و سپس به gp130 متصل به غشاء متصل شده و مسیر انتقال سیگنال آغاز می گردد. (۲۵). اینترلوکین ۶ (IL-6)، یک سیتوکین چند عملکردی است که در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ (T2D) نقش دارد. سطح بالای IL-6 در خون یک پیش بینی کننده مستقل T2D است که در ایجاد التهاب، مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول بتا نقش دارد. از سوی دیگر، شواهد زیادی نشان می دهد که IL-6 نقش ضد التهابی دارد و متابولیسم گلوکز را بهبود می بخشد (۲۶).

IL-6 ممکن است لیپولیز چربی را در سلول های چربی انسان تحریک کند و در نتیجه منجر به افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون شود. شواهد نشان می دهد، IL-6 بیان رزیستین را در خون محیطی انسان افزایش می دهد (۱۳) و ظاهراً سیگنال دهی IL-6 کبدی التهاب کبد را افزایش می دهد. هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی ممکن است مستقیماً بر سیگنال دهی IL-6 تأثیر گذاشته و به طور بالقوه در افزایش شدت NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نقش داشته باشد. در مدل های حیوانی افزایش بیان کبدی IL-6 در بیماران مبتلا به NAFLD مشاهده شده است و بنظر می رسد که IL-6 می تواند به عنوان یک پیش بینی کننده پیشرفت NAFLD عمل کند (۲۲). اینترلوکین-۶ یک سیتوکین محوری در بیماریهای کبدی مرتبط با التهاب است. شواهد نشان می دهد که این مولکول هم اثرات پیش التهابی و هم اثرات ضد التهابی دارد. IL-6 آزاد شده از چاقی التهاب را افزایش می دهد و IL-6 مشتق شده از ماهیچه التهاب را بهبود می بخشد. بنابراین، IL-6 دارای اثرات محافظتی در آسیب حاد کبدی است و می تواند التهاب مرتبط با NAFLD را کاهش دهد. علاوه بر این، مواجهه مزمن با سطوح بالای IL-6 می تواند گلوکونئوز کبدی را افزایش داده و همچنین منجر به اختلال در متابولیسم لیپید شود (۲۷).

پروتئین-متصل شونده به رتینول ۴ (RBP-4)

پروتئین-متصل شونده به رتینول ۴ (RBP-4) یکی از آدیپوکین های مهم است که در سلول های چربی، کبد و ماکروفاژها بیان می شود (۱۷). ژن RBP4 بر روی کروموزوم ۱۰ (q23-q24) قرار دارد. این ژن پروتئینی با وزن مولکولی ۲۱ کیلو دالتون و شامل ۲۰۱ اسید آمینه را کد می کند. پروتئین متصل شونده به رتینول ۴ (RBP4) در ابتدا به عنوان تنها ناقل ویتامین A در خون شناخته شد. این پروتئین مسئول انتقال رتینول ذخیره شده در کبد به بافت های هدف است. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که سطح RBP4 در خون با بیماری های متابولیک مانند چاقی، مقاومت به انسولین، هیپرلیپیدمی، فشار خون بالا، بیماری های مزمن کبدی، تصلب شرایین و بیماری های قلبی عروقی ارتباط دارد (۲۸). افزایش بیان RBP4 در بافت چربی، تولید بیشتر مولکول های چسبان مانند مولکول چسبان عروقی-۱ (VCAM)، مولکول چسبان سلولی-۱ (ICAM) و E-سلکتین را در سلول های اندوتلیال تحریک کرده و در نتیجه باعث ایجاد بیماری قلبی و عروقی مرتبط با آترواسکلروز و فشار خون بالا می شود (۱۷). پژوهش ها شواهدی را ارائه می دهند که در خون بیماران مبتلا به NAFLD سطوح بالاتری از RBP4 نسبت به گروه کنترل وجود دارد، بنابراین، سطح بالای RBP4 احتمالاً یک عامل خطر بالقوه برای NAFLD است (۲۹). علاوه بر این، مطالعات نشان داده اند که افزایش سطح سرمی RBP4 نقش مهمی در ایجاد T2DM ایفا می کند و ممکن است نشانگر جدیدی برای T2DM باشد و در پیشرفت آن نقش داشته باشد (۲۸).

اختلال در مقاومت به انسولین و عملکرد سلول های بتا، دو معیار اصلی پاتوفیزیولوژیک برای دیابت نوع ۲ هستند (۲۸). مطالعات قبلی نشان داده اند RBP4 با فسفوریلاسیون سوپسترای ۱ (IRS-1) گیرنده انسولین، مسیر سیگنالینگ انسولین را مهار کرده و می تواند به مقاومت به انسولین کمک کند (۱۷). بنابراین بیان بالای ژن RBP4 می تواند مقاومت به انسولین را القا کند و باعث توسعه T2DM شود. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات نشان داده اند که سطح RBP4 با عملکرد سلول β مرتبط است و بیان بیش از حد ژن RBP4 به طور قابل توجهی عملکرد ترشحی انسولین از سلول های β را مهار می کند. این نتایج نشان می دهد بین RBP4 و T2DM مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد سلول β جزایر لانگرناس ارتباط وجود دارد. در بسیاری از مطالعات انسانی، همبستگی مثبت در بزرگسالان چاق بین سطوح RBP4 و گلوکز ناشتا و ارزیابی مدل هموستاز مقاومت به انسولین (HOMA-IR) مشاهده شده است (۲۹). بنابراین، بررسی رابطه بین RBP4 و T2DM و مکانیسم اثر آن برای پیشگیری، تشخیص، درمان و تخمین پیش آگهی T2DM اهمیت زیادی دارد (۲۸).

کمرین

کمرین (Chemerin) به عنوان یک پیش ساز (chem163S) و با فعالیت کم ترشح می شود، اما chem157S کاملاً فعال است و chem156F دارای فعالیت جزئی است. کمرین پیش ساز (chem163S) بعد پردازش پروتئولیتیک به اشکال فعال تبدیل می شود. بسیاری از آنزیم های سیستم های انعقادی، فیبرینولیتیک و التهابی کمرین (chem163S) را به شکل های فعال پردازش می کنند و همچنین آن اشکال را غیرفعال می کنند. کمرین محصول ژن RARRES2 است که به شکل پیش ساز ترشح می شود. این پیش ساز غیرفعال است. پروتئازها، انتهای C مولکول کمرین را پردازش کرده و به فرم فعال تبدیل شود. کمرین می تواند از طریق اتصال به دو گیرنده جفت شده با پروتئین G، chem1 و chem2 تولید سیگنال کند، همچنین به گیرنده سوم غیر سیگنالینگ، CCRL2 متصل شود. کمرین توسط کبد تولید و به عنوان یک پیش ماده در گردش خون ترشح می شود، اما در برخی بافت ها نیز بیان می شود که می تواند به صورت موضعی فعال شود (۳۰). کمرین حاصل از بافت چربی به عنوان یک کمرین پیش پرو غیر فعال شامل ۱۶۳ اسید آمینه، ترشح می شود. پس از برش هیدرولیتیکی N ترمینال، به پرو پروتئین غیرفعال ۱۸ کیلو دالتونی و به دنبال آن با برش

قسمت C ترمینال توسط سرین پروتئاز به کمترین فعال ۱۶ کیلو دالتونی تبدیل می شود. بیان بیش از حد کمترین در بافت چربی باعث مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی انسان می شود(۱۵).

مطالعات نشان داده است افزایش سطح کمترین با چاقی و دیابت نوع ۲ (T2D) مرتبط است. بر اساس شواهد بین سطوح کمترین و شاخص توده بدنی (BMI) در افراد چاق و افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط وجود دارد. علاوه بر این، بر اساس برخی شواهد کمترین به عنوان یک نشانگر پیش آگهی برای T2D شناخته شده است که ممکن است به عنوان واسطه مقاومت به انسولین عمل کند. (۳۱). اگرچه در بسیاری از تحقیقات سطح کمترین در بیماران T2D و سندرم متابولیک افزایش یافته است اما در برخی از مطالعات داده‌هایی بدست آمده که با این ایده، همخوانی ندارد. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که در آن ژاپنی‌های مبتلا به T2D یا سندرم متابولیک با افراد کنترل مقایسه شدند، مردان مبتلا به سندرم متابولیک سطح کمترین پایین‌تری نسبت به افراد کنترل داشتند (۳۰). کمترین جذب گلوکز و مسیر سیگنال دهی گیرنده انسولین را مختل می کند. بر اساس مطالعات قبلی، سیتوکین های پیش التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا و IL-6 بیان ژن رزیستین و کمترین را القا می کنند و برعکس، یعنی سیتوکین های رزیستین و کمترین منجر به تنظیم مثبت IL-6 و TNF- α می شوند. از آنجا که، TNF- α بیان سیتوکین سیگنالینگ-3 (SOCS-3) را افزایش می دهد و SOCS-3 یک تنظیم کننده منفی مسیر سیگنال دهی انسولین است لذا کمترین یک مهارکننده سیگنالینگ انسولین است. (۳۲).

واسپین

واسپین (Vaspin) عضوی از خانواده مهارکننده سرین پروتئازها است که اثرات ضد التهابی دارد. این پروتئین اولین بار توسط Hida و همکاران شناسایی شد. این مولکول در ابتدا در چربی احشایی موش (OLET: Otsuka LongEvans Tokushima Fatty) یافت شد(۳۳). واسپین یکی از آدیپوکین ها با ۳۹۵ اسید آمینه است که در سلولهای بافت چربی احشایی ساخته میشود. این آدیپوکین هموستاز گلوکز و تمایز آدیپوسیتها را تنظیم میکند. ژن واسپین روی کروموزوم ۱۴ قرار دارد و از ۶ اگزون و ۵ اینترون تشکیل شده است(۳۴). سطح واسپین با شاخص توده بدنی مرتبط است و بیان آن مختص سلول های چربی در بافت های چربی احشایی است. واسپین تحمل گلوکز را بهبود می بخشد و اثرات حساس کننده به انسولین بر روی سلول های چربی دارد که علت آن احتمالاً اثرات ضد التهابی آن یا توانایی در مهار پروتئازهایی است که مولکول های ضد هیپر گلیسمی و ضد اشتها را تجزیه می کنند(۳۳). مطالعات نشان داده است که سطح واسپین در بیماران دیابتی و پیش دیابتی در مقایسه با افراد عادی بالاتر است. شواهد نشان می دهد بیان ژن واسپین تحت تأثیر سن و جنسیت قرار دارد و تجویز حساس کننده‌های انسولین سطح آن را تغییر می دهد(۳۵). واسپین به عنوان یک حساس کننده به انسولین در پاسخ به کاهش حساسیت به انسولین عمل می کند (۳۳). ارتباط واسپین با چاقی، سندرم تخمدان پلی کیستیک و مقاومت به انسولین (۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۳۶، ۳۳) و دیابت در برخی جمعیت ها تایید شده است (۴۰، ۴۱). همچنین برخی تحقیقات نشان می دهد واسپین یک عامل بالقوه حساس کننده به انسولین و دارای اثرات ضد التهابی است که با آترواسکلروز و بیماری های قلبی عروقی مرتبط است (۳۹).

ویسفاتین

ویسفاتین (Visfatin) یکی از آدیپوکین ها است که خاصیت پیش التهابی دارد (۴۲). این پروتئین دارای وزن مولکولی ۵۲ کیلو دالتون و شامل ۴۹۱ اسید آمینه است. ژن ویسفاتین بین ۲۲.۱q و ۳۱.۳۳q و بر روی کروموزوم ۷ قرار دارد که حاوی ۱۰ اینترون و ۱۱ اگزون است(۴۳)، اولین بار توسط فوکوهارا و همکارانش در سال ۲۰۰۵ شناسایی شد (۴۴). ویسفاتین قبلاً با نام نیکوتین آمید فسفر ریبوزیل ترانسفراز (NAMPT) یا فاکتور تقویت کننده کلنی سلول های B (PBEF) معرفی می شد(۴۵، ۴۴) این هورمون به وفور در سیستم اسکلتی عضلانی (عضله، استخوان، سینه‌ویوم و غضروف) تولید می شود، اما عمده ترین منبع تولید این هورمون در

انسان چربی احشایی و زیر جلدی است (۴۵). ویسفاتین با سیگنال دهی و مسیره‌های انسولین تداخل دارد، بنابراین ژن‌هایی که این سیتوکین را تنظیم می‌کنند با مقاومت به انسولین، التهاب، دیابت نوع ۲ و چاقی مرتبط هستند. تحقیقات نشان داده است ویسفاتین با قند خون ناشتا، تری‌گلیسیرید، پروفایل لیپیدی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۴۳). محققان گزارش کردند سطح ویسفاتین در افراد مبتلا به بیماری‌های مرتبط با مقاومت به انسولین، مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بیماری کبد چرب افزایش می‌یابد (۴۶). ویسفاتین با سیگنالینگ انسولین تداخل دارد، بنابراین ژن‌هایی که این آدیپوکین را تنظیم می‌کنند با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ ارتباط دارند. در بسیاری از تحقیقات سطح ویسفاتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، پره دیابت و دیابت بارداری نسبت به افراد سالم بیشتر بود اگرچه در مطالعاتی سطح ویسفاتین در بیماران دیابتی کاهش نشان داد یا تغییری در سطح آدیپونکتین مشاهده نشد. مطالعات نشان می‌دهد ویسفاتین نقش مهمی در پاتوژنز دیابت نوع دو دارد (۴۷).

امنیتین

در سال‌های اخیر، بافت چربی احشایی و آدیپوکین‌ها توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. امنیتین (Omentin) آدیپوکین جدیدی است که به عنوان یک نشانگر زیستی برای بیماری‌های متابولیک پیشنهاد شده است (۴۹) وزن مولکولی امنیتین ۴۰-۳۸ کیلو دالتون است که در بافت چربی امنال تولید و ترشح می‌شود. ژن امنیتین بر روی کروموزوم شماره یک 23q-22 قرار دارد (۴۸) ابتدا امنیتین به عنوان لکتین محلول متصل شونده به گالکتوفورانوز اینتلاکتین شناسایی شد (۴۹). امنیتین سرم با عوامل خطر متابولیک ارتباط منفی دارد. بر اساس مطالعات امنیتین ممکن است به عنوان یک عامل ضد التهابی و حساس کننده به انسولین نقش داشته باشد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است امنیتین به عنوان یک هورمون پلی‌پپتیدی سطح حساسیت به انسولین و جذب گلوکز و همچنین سیگنالینگ Akt را در سلول‌های چربی افزایش می‌دهد. اختلال در تنظیم مسیر Akt منجر به افزایش فعالیت پیام‌رسانی و T2D می‌شود (۵۰).

آپلین

آپلین یک هورمون پپتیدی است که اخیراً کشف شده که از سلول‌های چربی آزاد می‌شود (۵۱). این آدیپوکین پپتیدی است که از ۱۲ اسید آمینه ساخته شده است که توسط ژن APLN کدگذاری شده و در سلول‌های چربی انسان بیان می‌شود (۵۲). گیرنده آپلین یک گیرنده جفت شده با پروتئین G است که از طریق فعال سازی Gi/Go عمل می‌کند. فعال سازی این مسیر از طریق مسیر سیگنال دهی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز و پروتئین کیناز B برای بهبود استفاده از گلوکز عمل می‌کند (۵۱). آپلین در بسیاری از تظاهرات اجزای MetS مرتبط با چاقی نقش دارد (۵۲). بر اساس شواهد سطح آپلین در بیماران مقاوم به انسولین مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد (۵۱). برخی محققان گزارش کرده‌اند این پپتید ترشح سیستم‌های پلاسمایی انسولین را سرکوب می‌کند و همچنین لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تعدیل می‌کند، جذب گلوکز را تقویت می‌کند و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. تجویز آپلین می‌تواند به درمان عوارض مرتبط با دیابت کمک کند. در نتیجه، دیابت و عوارض مرتبط با آن را می‌توان با هدف قرار دادن سیستم آپلین درمان کرد (۵۳). مطالعات نشان داده است آپلین حساسیت و ترشح انسولین را در حیوانات کنترل می‌کند و یک هدف درمانی آینده نگر برای اختلالات متابولیک مختلف مانند دیابت قندی، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین است. آپلین نقش مهمی در ترشح انسولین و تنظیم هموستاز گلوکز دارد. بیشتر مطالعات نتایج بحث‌برانگیزی را در مورد سطوح آپلین و ارتباط آن با اختلالات متابولیک نشان می‌دهد (۵۲).

نتیجه گیری

دیابت شایع ترین اختلال متابولیک است که منجر به عوارضی مانند نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری آترواسکلروز می شود. مقاومت به انسولین از مهمترین ویژگی دیابت نوع ۲ است که در آن عملکرد انسولین در بافت های هدف از جمله کبد، ماهیچه های اسکلتی و بافت چربی مختل شده و موجب بروز هیپرگلیسمی می شود. بافت چربی، علاوه بر ذخیره چربی تعداد زیادی از هورمون ها و عوامل فعال به نام آدیپوکین ها را سنتز و ترشح می کنند که نقش مهمی در متابولیسم گلوکز و لیپید دارند و اختلال در سطح آنها موجب بروز بیماری های متابولیک مانند سندرم متابولیک و T2DM و مقاومت به انسولین می گردد. بر اساس شواهد و یافته هایی که اکنون در دسترس است ممکن است از آدیپوکین هایی مانند آدیپونکتین، TNF- α ، اینترلوکین ۶، کمترین، واسپین و ایسفاتین، رزیستین و... به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش بینی و درمان دیابت استفاده نمود. بنابراین نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه است، تا رویکردهای درمانی جدید برای بهبود این بیماری رو به رشد یافت شود.

منابع

1. Eltahir HB, Ali EM, Mohamed AO. Association of Serum Adipokines Levels with Glycemic Control and Metabolic Dyslipidemia in Sudanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2020.
2. Chen W, Han Y, Wang Y, Chen X, Qiu X, Li W, Yao Y, Zhu T. Associations between changes in adipokines and exposure to fine and ultrafine particulate matter in ambient air in Beijing residents with and without pre-diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020; 8(2):e001215.
3. Karimi H, Nezhadali M, Hedayati M, Mahdavi M, Sheikholeslami S. The impact of adiponectin gene polymorphisms on the insulin resistance index in patients with diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes. *International Journal of Diabetes and Metabolism*. 2020; 25(3-4):106-12.
4. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;2021(1):6613827.
5. Freitas Lima LC, Braga VD, do Socorro de França Silva M, Cruz JD, Sousa Santos SH, de Oliveira Monteiro MM, Balarini CD. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Frontiers in physiology*. 2015; 6:304.
6. Bineesh CP, Vimal MV, Viswanath V, Prabhakar PK. Association of adipokine levels and insulin resistance in prediabetes: case-control study in a tertiary care hospital in north kerala. 2022.
7. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013; 216(1):37-45.
8. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, Laborde-Cárdenas CC, Tornero-Aguilera JF. The role of adipokines in health and disease. *Biomedicines*. 2023; 11(5):1290.
9. Luo Y, Luo D, Li M, Tang B. Insulin Resistance in Pediatric Obesity: From Mechanisms to Treatment Strategies. *Pediatric Diabetes*. 2024; 2024(1):2298306.

10. Sahu, B.; Bal, N.C. Adipokines from White Adipose Tissue in Regulation of Whole Body Energy Homeostasis. *Biochimie*. 2023; 204, 92–107.
11. Buechler, C.; Wanninger, J.; Neumeier, M. Adiponectin, a Key Adipokine in Obesity Related Liver Diseases. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17: 2801–2811.
12. Alzamil H. Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *Journal of obesity*. 2020; 1:5076858.
13. Gupta A, Gupta P, Singh AK, Gupta V. Association of adipokines with insulin resistance and metabolic syndrome including obesity and diabetes. *GHM Open*. 2023; 3(1):7-19.
14. Rezaei F, Nezhadali M, Hedayati M. Association of adiponectin rs17300539 gene polymorphism with a non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2018; 22(4):379-86.
15. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. Cellular and molecular mechanisms of insulin resistance. *Current Tissue Microenvironment Reports*. 2024; 21:1-2.
16. Manglani K, Anika NN, Patel D, Jhaveri S, Avanthika C, Sudan S, Alimohamed Z, Tiwari K. Correlation of Leptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;16(4).
17. Dongre UJ. Adipokines in insulin resistance: current updates. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2021;18(2):357-366.
18. Abudalo R, Alqudah A, Qnais E, Athamneh RY, Oqal M, Alnajjar R. Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis. *Pharmacia*. 2024;71:1-8.
19. Spyrou, N.; Avgerinos, K.I.; Mantzoros, C.S.; Dalamaga, M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Curr. Obes. Rep*. 2018; 7, 260–275.
20. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(5):2719.
21. Sen A, Mohanraj PS, Ranjan A, Rajendran V, ArulVijayaVani S, Balan Y, Bansal A. Unraveling the Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(12): e49926.
22. Rafaqat S, Gluscevic S, Mercantepe F, Rafaqat S, Klisic A. Interleukins: pathogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolites*. 2024; 14(3):153.
23. Aliheydari E, Amoli MM, Panah EY. Alteration of IL-6 Gene Expression in Patients with Type 2 Diabetes and Depression. *Jentashapir Journal of Cellular and Molecular Biology*. 2022; 13(1).
24. Wang M, Chen L, He J, Xia W, Ye Z, She J. Structural insights into IL-6 signaling inhibition by therapeutic antibodies. *Cell Reports*. 2024; 43(3).
25. Di Spigna G, Covelli B, Vargas M, Di Caprio R, Rubino V, Iacovazzo C, Napolitano F, Servillo G, Postiglione L. The Behaviour of IL-6 and Its Soluble Receptor Complex during Different Waves of the COVID-19 Pandemic. *Life*. 2024;14(7):814.
26. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018; 26: 685-98.
27. Li S, Chen L, Lv G. Interleukin-6 receptor blockade can increase the risk of nonalcoholic fatty liver disease: Indications from mendelian randomization. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13:905936.

28. Fan J, Hu J. Retinol binding protein 4 and type 2 diabetes: from insulin resistance to pancreatic β -cell function. *Endocrine*. 2024; 85(3):1020-1034.
29. Hu R, Yang X, He X, Song G. The relationship between NAFLD and retinol-binding protein 4-an updated systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2023; 22(1):8.
30. Zhao L, Leung LL, Morser J. Chemerin forms: their generation and activity. *Biomedicines*. 2022; 10(8):2018.
31. Mukherji AB, Idowu V, Zhao L, Leung LL, Shen S, Palaniappan L, Morser J. Chemerin Levels in Individuals with Type 2 Diabetes and a Normal Weight versus Individuals with Type 2 Diabetes and Obesity: An Observational, Cross-Sectional Study. *Biomedicines*. 2024; 12(5):983.
32. Souha SP, Mahmoudi F, Noorzadeh E, Panahi A. Down regulation of chemerin and resistin in type II diabetic rats treated with silver nanoparticles synthesized using *Eryngium thyrsoideum* boiss extract. *International Journal of Basic Science in Medicine*. 2021; 6(4):132-8.
33. Alnory A, Gad H, Hegazy G, Shaker O. The association of vaspin rs2236242 and leptin rs7799039 polymorphism with metabolic syndrome in Egyptian women. *Turkish J Med Sci*. 2016; 46(5): 1335–1340.
34. Ehtesham R, Hedayati M. Correlation of vaspin levels with anthropometric and biochemical parameters in patients with Non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Yafteh*. 2021; 23(3).
35. Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *BioMed research international*. 2015; 2015(1):823481.
36. Lal KK, Jarwar R, Farhat S, Fatima SS, J Pak Med Assoc. Association of Vaspin levels and its SNP rs2236242 with Gestational Diabetes at a tertiary care setting research article. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68(11):1736–1740.
37. Noshad S, Esteghamati A, Mousavizadeh M, Zandie A. Association of Vaspin with Metabolic Syndrome: The Pivotal Role of Insulin Resistance. *J Diabetes Metab*. 2014; 38(2): 143–9.
38. Hosseini M, Nezhadali M, Hedayati M. Association of vaspin rs2236242 gene polymorphism with serum vaspin level, insulin resistance and diabetes in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. *Journal of Medical Biochemistry*. 2021; 40(1):33.
39. Wang HH, Wang QF. Low vaspin levels are related to endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016; 49(7):e5231.
40. asnim F, Faruque O, Hassan Z, Ali L. Serum vaspin levels are associated with decreased insulin sensitivity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *J Taibah Uni Med Sci*. 2015; 10(3): 327–332.
22. Sathyaseelan AJ, Adole PS, Wyawahare M, Saya RP. Assessment of Serum Vaspin Levels among Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Acute Coronary Syndrome. *J Clin Diag Res*. 2016; 10(12): BC07–BC10.
42. Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Rowicka G, Klemarczyk W, Strucińska M, Gajewska J. AntiInflammatory and Pro-Inflammatory Adipokine Profiles in Children on Vegetarian and Omnivorous Diets. *Nutrients*, 2018; 10(9):1241.
43. Marjani S, Nezhadali M, Hekmat A, Yeganeh MZ. Investigating Visfatin gene Polymorphism rs4730153 with Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Iranian Population. *Iranian Journal of Public Health*. 2022; 51(5):1143.
44. Zheng LY, Xu X, Wan RH, Xia S, Lu J. Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2019; 11: 69.

45. Franco-Trepat, E, Guillán-Fresco M, Alonso-Pérez A, Jorge-Mora A, Francisco V, Gualill O, et al. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *Journal of clinical medicine*, 2019; 8(8):1178.
46. Huang YL, Chen YL, Lin JD, Pei D, Pitrone P, Chen JS, Wu CZ. Visfatin and Retinol Binding Protein-4 in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicina*. 2023; 59(7):1278.
47. Soltanzadeh F, Nezhadali M, Pishkar L. The effect of Visfatin rs61330082 gene polymorphism on serum level of visfatin, type 2 diabetes and insulin resistance in an iranian population. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2023; 23(3):151-9.
48. Yan Z, Bo Z, Caixia H. Omentin-A, Novel Adipokine in Respiratory Disease. *Int J Mol Sci* .2018; 19: 73.
49. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015; 21:57–74.
50. As Habi A, Sadeghi M, Arab A, Hajianfar H. The association between omentin and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12: 1277–1286.
51. Mund C, Kellellu CK, Rattan R, Mahapatra S, Lamare AA, Jena S. Study of serum apelin and Insulin Resistance in type 2 diabetes Mellitus patients with or without obesity. *Cureus*. 2023;15(8).
52. Saadi HA, Safar zad M, Poursharifi N, Tatari M, Marjani A. Serum Apelin Level in Type 2 Diabetic Mellitus Patients and Its Association With Metabolic Syndrome Components. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2023; 13(2):81-7.
53. Li C, Cheng H, Adhikari BK, Wang S, Yang N, Liu W, Sun J, Wang Y. The role of apelin–APJ system in diabetes and obesity. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:820002.

Associations of adipocytokines with insulin resistance and type 2 diabetes: A Review

Masoumeh Nezhadali

Assistant Professor, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.
(Corresponding Author), Email: Masoumeh.Nezhadali@iau.ac.ir ORCID ID: 0000-0002-3931-9807

Abstract

Background: Type 2 Diabetes is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and inadequate insulin secretion by pancreatic beta cells. Insulin resistance is the most important characteristic of type 2 diabetes, in which the peripheral tissues, including the liver, skeletal muscles, and fat tissue, shows a lower response to the presence of insulin and insulin function is impaired. Adipose tissue, in addition to storing fat, synthesizes and secretes several bioactive peptides and molecules called adipokine and cytokine, which play an important role in regulating metabolism, inflammation, obesity and diabetes.

Methods: In the present study, Search in Persian and Latin databases PubMed, Science Direct, Google scholar SID, Magiran with the keywords Diabetes, Insulin Resistance, Adipokine, Adiponectin, Leptin, Resistin, TNF- α , IL-6, RBP-4, Chemerin, Vaspin, Visfatin, Omentin, Aplin were performed to retrieve articles published from 2011 to 2024.

Results: The results show that adiponectin levels decrease in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. Elevated levels of leptin and retinol-binding protein-4 play an important role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. Based on the evidence, adiponectin, resistin, TNF- α , interleukin-6, vaspin and visfatin are associated with insulin resistance and T2D. Contradictory results have been reported on the relationship of omentin, apelin and chemerin with insulin resistance and T2D.

Conclusion: Adipocytokines could be considered as a biomarker for predicting and early diagnosing insulin resistance and T2D.

Keywords: Diabetes, Adipokine, Cytokines, Insulin Resistance