

مقاله پژوهشی

ارتباط سطح سرمی رزیستین با متغیرهای متابولیکی و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ و پره دیابت

نیلوفر سیار^۱، معصومه نژادعلی^{۱*}، مهدی هدایتی^۲، مریم مهدوی^۳، مهدی اکبرزاده^۲، مریم زرکش^۲^۱- گروه زیست‌شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران^۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران^۳- مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۲/۲۰

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: رزیستین یکی از آدیپوسیتوکین‌های ترشح‌شده از سلول‌های چربی است که با مقاومت به انسولین ارتباط دارد و در چاقی، بیماری‌های قلبی و عروقی و سایر بیماری‌های مرتبط با التهاب افزایش می‌یابد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط سطح رزیستین با متغیرهای متابولیکی و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلابه پره دیابت/دیابت نوع ۲ در یک جمعیت ایرانی است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر بر روی ۷۵ بیمار مبتلابه پره دیابت/دیابت نوع ۲، با قند ناشتا مساوی یا بیشتر 100 mg/dl و 75 شرکت‌کننده با قند ناشتا کمتر از 100 mg/dl به‌عنوان گروه شاهد انجام شد. سطوح پلاسمایی رزیستین و انسولین با کیت الایزا و سایر متغیرها با روش استاندارد اندازه‌گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد.

نتایج: رزیستین، شاخص توده بدنی، تری‌گلیسیرید، کلسترول، قند ناشتا و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلابه پره دیابت/دیابت در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.05$). سطح سرمی رزیستین سرم با شاخص توده بدنی، قند ناشتا و مقاومت به انسولین همبستگی مثبت داشت ($p < 0.05$). همبستگی معکوس بین رزیستین و HDL یافت شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: سطح بالاتر رزیستین در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲/پیش دیابت در مطالعه ما و ارتباط معنی‌دار رزیستین با گلوکز، مقاومت به انسولین و BMI، نقش پاتوفیزیولوژیکی این آدیپوکین را در بروز دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: رزیستین، مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو

مقدمه

امروزه، پره دیابت نیز به‌موازات با دیابت در حال افزایش است (۳).

بافت چربی علاوه بر ذخیره‌سازی انرژی، طیفی گسترده از ترکیبات فعال بیولوژیکی را تولید و ترشح می‌کند که با عنوان آدیپوکین (آدیپوسیتوکین) شناخته می‌شوند. رزیستین یکی از آدیپوسیتوکین‌های مترشح‌شده از سلول‌های چربی است که در سال ۲۰۰۱ شناسایی شد (۴) این پروتئین در جوندگان به‌شدت با مقاومت به انسولین (۴، ۵) ارتباط دارد از این‌رو رزیستین نامیده شد (۴). مقاومت به انسولین که با نقص سیگنالینگ انسولین در

دیابت بیماری متابولیکی و یک مشکل بزرگ بهداشتی با شیوع رو به افزایش در جهان است (۱) که ناشی از عدم پاسخ یا پاسخ نامناسب انسولین است و با هیپرگلیسمی مشخص می‌شود (۲). سال ۲۰۱۵ تعداد افراد مبتلابه دیابت ۴۱۵ میلیون نفر اعلام شد اما بر اساس پیش‌بینی فدراسیون بین‌المللی دیابت در سال ۲۰۴۰ تعداد بیماران دیابتی به ۶۴۲ میلیون نفر خواهد رسید.

*نویسنده مسئول: معصومه نژادعلی، گروه زیست‌شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد

E-mail: ma_nejdali@yahoo.com

اسلامی، اسلامشهر، ایران

<https://orcid.org/0000-0002-3931-9807>

گزارش‌های دیگر رزیستین بیان سرکوبگر سیگنالینگ سایتوکاین-۳ (suppressor of cytokine signaling-3) را که یک مهارکننده سیگنالینگ انسولین است القا نموده و به این روش بر روی هموستاز طبیعی گلوکز اثر می‌گذارد (۱۷). با توجه به گزارش‌های متناقض ارتباط رزیستین انسانی با مقاومت به انسولین، پارامترهای متابولیکی و دیابت، مطالعه حاضر جهت بررسی ارتباط رزیستین با دیابت، پارامترهای متابولیکی و مقاومت به انسولین در جمعیت ایران انجام شده است.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد بررسی، ساکنین شهرهای تهران و زنجان بودند. این مطالعه مورد و شاهدی بر روی افرادی، از بین مراجعه‌کنندگان به بیمارستان‌های بوعلی و پارس تهران و آزمایشگاه خصوصی زنجان انجام گردید. زمان مطالعه از خرداد ۱۳۹۶ لغایت دی‌ماه ۱۳۹۶ بود که بر اساس تفاهم‌نامه هلسینکی انجام گردید (۱۸). بر اساس فرمول، حجم نمونه محاسبه شد. در این تحقیق ۷۵ نفر در گروه کنترل با قند ناشتای بین ۷۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و ۷۵ نفر با قند خون ناشتای بیشتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در گروه بیمار مبتلابه پره دیابت / دیابت نوع ۲ قرار گرفتند. افراد مبتلابه پره دیابت دارای قند خون ناشتا ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی گرم در دسی لیتر و افراد دیابتی دارای قند خون ناشتا ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر و بالاتر هستند (۱۹). افراد مراجعه‌کننده پس از اندازه‌گیری قند خون بر اساس اصول تشخیص WHO، زیر نظر متخصص غدد و متابولیسم به قرارگیری در دو گروه مورد بررسی هدایت شدند. شرط ورود افراد در این طرح، بیمارانی بودند که تاکنون داروی ضد دیابت مصرف نکرده‌اند. از محدودیت‌های این مطالعه عدم سابقه مصرف داروی متابولیکی و مواد مخدر، بیماری حاد، حاملگی، بیماری کلیوی، بیماری‌های کبد، بیماری قلبی، سرطان، بیماری‌های ایمنی، عفونت و فشارخون بالا و سایر بیماری‌های شناخته شده بود. جهت رعایت موازین اخلاقی، اطلاعات و اهداف این مطالعه برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و پس از کسب رضایت‌نامه در این مطالعه وارد شدند. برای اندازه‌گیری شاخص توده بدنی (kg/m^2) مراحل استاندارد آن انجام شد. وزن افراد با استفاده از ترازوی عقربه‌ای سکا و با دقت ۱ Kg و قد افراد با استفاده از قد سنج دیواری سکا، بدون کفش و با دقت ۰/۵ cm اندازه‌گیری شد. برای بررسی متغیرهای بیوشیمیایی از افراد مراجعه‌کننده ۵

بافت هدف مشخص می‌شود یکی از علت‌های ابتلا به دیابت نوع ۲ است (۵). رزیستین یک آدیپوکین با وزن مولکولی ۱۲/۵ کیلو دالتون است که در عضله، جزایر پانکراس، سلول‌های تک‌هسته‌ای، جفت و آدیپوسیت‌ها و در انسان، بیشتر از ماکروفاژها ترشح می‌شود (۶). رزیستین متعلق به خانواده‌ای از پروتئین‌ها است که غنی از سیستمین (۵) و شامل ۱۰۸ اسید آمینه است که به فرم پروتئین دimer در خون وجود دارد (۷) ژن رزیستین بر روی کروموزوم ۱۹ و باند p13.3 قرار دارد (۸)، (۹). توالی اسید آمینه و ژن رزیستین در جوندگان و انسان‌ها یکسان نیست از این رو از نظر عملکرد اختلاف دارند، چنانکه در موش‌ها بیان رزیستین با سطح بالای گلوکز تحریک می‌شود و توسط فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) سرکوب می‌شود اما بیان رزیستین انسانی توسط محرک‌های التهابی مختلف از جمله، $\text{TNF-}\alpha$ ، اینترلوکین ۶ و ماکروفاژها تحریک می‌شود (۱۰). رزیستین یکی از آدیپوکین‌هاست و مطالعات نشان داده است این ترکیبات اثرات مختلف بر روی بافت‌ها داشته و عملکردهای مهم فیزیولوژیکی نظیر اشتها، مصرف انرژی، حساسیت به انسولین، متابولیسم چربی و گلوکز، عملکرد اندوتلیال و فشارخون را تنظیم می‌کنند (۱۱). مطالعات انجام شده در چندین جمعیت بالغ ارتباط رزیستین با تغییرات سطح چربی و چاقی را نشان داده است (۹)، همچنین ارتباط سطح سرمی رزیستین با تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL-C (۱۲)، HDL-C و نمایه توده بدنی در گزارش‌ها محققان مشاهده شده است (۱۳).

تحقیقات نشان می‌دهد بیان رزیستین در چاقی (۶)، بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بیماری‌های مرتبط با التهاب افزایش می‌یابد اما در مطالعات انجام شده بر روی ارتباط رزیستین انسانی با مقاومت به انسولین و دیابت، نتایج متضاد گزارش شده است (۱۱)، هرچند بیشتر تحقیقات، همبستگی مثبت بین سطح رزیستین با مقاومت به انسولین را گزارش کرده‌اند (۱۴)؛ اما در برخی پژوهش‌ها، ارتباطی بین رزیستین با مقاومت به انسولین یافت نشد (۱۵). رزیستین آنتاگونیست انسولین است که در هموستازی گلوکز نقش دارد (۱۴) و تحمل گلوکز و عمل انسولین را تخریب می‌کند (۱۶). بر اساس برخی مطالعات عملکرد رزیستین در تغییر متابولیسم گلوکز بدون تأثیر بر سیگنالینگ گیرنده انسولین و به علت کاهش عملکرد انتقال‌دهنده گلوکز در سطح سلول است، درحالی‌که بر اساس

آنالیز آماری: شاخص‌های آنترپومتریک، متابولیکی و مقاومت به انسولین برای افراد سالم و دیابتی نوع ۲، برای متغیرهای کمی با استفاده از میانگین و انحراف استاندارد و شاخص‌های کیفی به صورت تعداد و درصد گزارش شد. برای مقایسه متغیرهای کمی دارای توزیع نرمال بین دو گروه سالم و بیمار، از آزمون پارامتریک تی-مستقل و در غیر این صورت از آزمون ناپارامتریک من-ویتنی استفاده شد. متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون کای-دو بین دو گروه سالم و بیمار مقایسه شدند. رزیستین، توزیع چوله داشت بنابراین برای بررسی ارتباط رزیستین با تغییرهای بالینی و تن سنجی از ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد و سطح معنی دار آماری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در پژوهش مورد و شاهدهی حاضر، مقایسه فاکتورهای بیوشیمیایی و دموگرافیک افراد سالم و بیماران مبتلا به پره دیابت/دیابت نوع دو در جدول ۱ آمده است. میانگین سنی افراد بیمار ۵۳/۳۷ سال و افراد سالم ۳۶/۹۴ سال بود. فراوانی زنان و

میلی لیتر نمونه خون محیطی با رعایت ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد و در لوله‌ای فاقد ضد انعقاد ریخته شد. بعد از لخته شدن خون، لوله فاقد ضد انعقاد سانتریفوژ (۳۰۰۰ rpm) و سرم آن جدا شد میزان گلوکز پس از جداسازی سریع سلول‌ها به منظور جلوگیری از گلیکولیز، به روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت پارس آزمون در بیمارستان‌های مذکور اندازه‌گیری شد. باقیمانده سرم در لوله‌های کوچک دردار با حجم نهایی ۱/۵ میلی لیتر تقسیم گردید و به پژوهشگاه غدد و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی جهت اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی منتقل گردید. فاکتورهای بیوشیمیایی مانند قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL-C به وسیله کیت پارس آزمون و با روش الایزا توسط دستگاه Biotechnica مدل BT3500 اندازه‌گیری شد. LDL-C از طریق فرمول فریدوالد محاسبه گردید (۲۰)، میزان قند و لیپید با روش استاندارد اندازه‌گیری شد و میزان رزیستین و انسولین به روش الایزا و به ترتیب توسط کیت‌های شرکت ZellBio آلمان و مرکودیا سوئد و دستگاه الایزا ریدر Biotek اندازه‌گیری شد. میزان مقاومت به انسولین بر اساس فرمول محاسبه شد: HOMA-IR: گلوکز ناشتا سرم $\times$ انسولین ناشتا سرم (microunit/lit) (۲۲/۵).

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنترپومتریک، متابولیکی و مقاومت به انسولین در دو گروه سالم و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ / پره دیابت

متغیر	بیمار (N=۷۵)	سالم (N=۷۵)	P-value
جنس (زن) †	۳۹ (۵۲/۷)	۶۱ (۶۸/۰)	۰/۰۵۶
سن (سال) ‡	۵۳/۳۷ ± ۱۳/۲۲	۳۶/۹۴ ± ۱۱/۷۴	< ۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۱۴ ± ۶/۲۰	۲۵/۱۶ ± ۴/۶۸	۰/۰۰۱
قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۶۶/۴۳ ± ۶۱/۴۹	۸۷/۷۸ ± ۸/۷۷	< ۰/۰۰۱
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۸۸/۲۷ ± ۴۹/۲۶	۱۶۶/۸۳ ± ۴۰/۰۶	۰/۰۱۹
تری‌گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۷۰/۷۴ ± ۱۰۶/۸۵	۱۲۰/۹۷ ± ۵۴/۴۶	۰/۰۱۸
LDL-C (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۱۲/۳۳ ± ۳۸/۱۴	۱۰۴/۳۳ ± ۲۳/۱۸	۰/۳۴۰
HDL-C (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۲/۸۰ ± ۹/۹۴	۵۲/۶۸ ± ۲۲/۶۵	۰/۹۵۸
انسولین (میلی یونیت بر لیتر)	۵۳/۳۷ ± ۱۳/۲۲	۵۳/۳۷ ± ۱۳/۲۲	۰/۲۵۵
مقاومت به انسولین	۵/۳۹ ± ۵/۹۸	۲/۴۳ ± ۲/۲۹	< ۰/۰۰۱
رزیستین (نانوگرم در میلی لیتر)	۹/۱۷ ± ۴/۴۵	۵/۳۴ ± ۲/۹۵	< ۰/۰۰۱

† متغیر کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شده است

‡ متغیرهای کمی به صورت انحراف استاندارد $\pm$ میانگین گزارش شده است

در کل افراد با نمایه توده بدنی، سن، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین ارتباط مثبت و با HDL-C ارتباط معکوس و معنی دار نشان داد ($p < 0.05$). ارتباط معنی دار در سایر متغیرها مشاهده نشد. در پژوهش حاضر در افراد بیمار بین رزیستین با پارامترهای متابولیکی و مقاومت به انسولین ارتباط معنی دار یافت نشد و در افراد سالم ارتباط معنی دار فقط با HDL-C یافت شد.

بحث و نتیجه گیری

در پژوهش حاضر سطح قند ناشتا، مقاومت به انسولین، تری گلیسیرید، کلسترول، نمایه توده بدنی و رزیستین در افراد مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ و پره دیابت بالاتر از گروه کنترل بود. مشابه مطالعه حاضر، در جمعیت چین نیز وزن بدن، سطح HOMA-IR و شاخص توده بدنی و بیان mRNA رزیستین به طور معنی داری در زنان مبتلا به دیابت بارداری بیشتر از گروه شاهد بود از این رو این پژوهشگران گزارش کردند رزیستین یک سایتوکاین مهم در ایجاد دیابت بارداری است (۲۲) برخی محققان رزیستین را بیومارکر بیماری دیابت نوع ۲ معرفی کرده اند (۲۳). تحقیقاتی در زمینه ی ارتباط سطح رزیستین با چاقی و دیابت در جمعیت مصر انجام شد که در آن سه گروه

مردان شرکت کننده در دو گروه سالم و بیمار شامل (۶۸٪) ۵۱ زن سالم، (۳۹٪) ۲۴ مرد سالم و (۵۲٪) ۳۹ زن بیمار، (۴۸٪) ۳۶ مرد بیمار بود که تفاوت معنی دار مشاهده نشد ($P > 0.05$). افراد مورد بررسی از نظر متغیرهای بیوشیمیایی در دو گروه سالم و پره دیابت/دیابت باهم مقایسه شدند که برای مقایسه متغیرهای کمی با توزیع نرمال از آزمون تی مستقل در غیر این صورت از من ویتنی استفاده شد. در این پژوهش نتایج نشان داد سطح رزیستین در افراد بیمار بالاتر از افراد سالم است ($p < 0.05$). مقایسه متغیرهای متابولیکی گروه کنترل و گروه مبتلا به اختلال قند ناشتا/دیابت نوع ۲ نشان داد بین دو گروه از نظر سطح قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین اختلاف معنی دار وجود دارد ($p < 0.05$)، ولی در میزان انسولین تفاوت معنی دار یافت نشد ($p > 0.05$). سطح تری گلیسیرید، کلسترول و نمایه توده بدنی در افراد بیمار بالاتر از افراد سالم و تفاوت معنی دار بود؛ اما در سطح LDL-C، HDL-C اختلاف معنی دار مشاهده نشد (پارامترها با $p\text{-value} < 0.05$ قابل استناد است) (جدول ۱).

در این مطالعه رزیستین متغیر غیرنرمال بوده، از این رو برای بررسی ارتباط رزیستین با متغیرهای بالینی و تن سنجی از آزمون اسپیرمن استفاده شد که نتایج در جدول ۲ آمده است. رزیستین

جدول ۲- همبستگی رزیستین با متغیرهای متابولیکی و مقاومت به انسولین

متغیر	کل افراد	افراد بیمار	افراد سالم
	(P-value) همبستگی	(P-value) همبستگی	(P-value) همبستگی
سن	۰/۲۷۹ (۰/۰۰۳)	۰/۲۱۴ (۰/۰۹۲)	-۰/۰۳۹ (۰/۷۹۹)
شاخص توده بدنی	۰/۱۸۱ (۰/۰۳۹)	-۰/۰۵۲ (۰/۶۸۷)	۰/۱۷۷ (۰/۱۵۱)
قند خون ناشتا	۰/۲۵۲ (۰/۰۰۳)	-۰/۰۶۲ (۰/۶۰۳)	۰/۰۴۸ (۰/۶۹۷)
کلسترول	۰/۰۱۵ (۰/۸۹۰)	-۰/۱۳۵ (۰/۳۲۹)	۰/۱۳۶ (۰/۴۶۷)
تری گلیسیرید	۰/۲۰۱ (۰/۰۶۷)	۰/۱۰۴ (۰/۴۳۹)	۰/۱۹۵ (۰/۳۳۰)
LDL-C	۰/۰۲۵ (۰/۸۳۸)	-۰/۱۱۰ (۰/۴۷۸)	۰/۲۲۲ (۰/۲۹۷)
HDL-C	-۰/۲۸۱ (۰/۰۱۳)	-۰/۱۱۹ (۰/۳۹۴)	-۰/۰۶۰۹ (۰/۰۰۱)
انسولین	۰/۰۵۲ (۰/۵۴۲)	-۰/۱۵۶ (۰/۱۹۲)	۰/۱۹۲ (۰/۱۱۹)
مقاومت به انسولین	۰/۱۸۱ (۰/۰۳۳)	-۰/۱۵۲ (۰/۲۰۲)	۰/۱۸۹ (۰/۱۲۶)



زاهدان، ارتباط معنی‌داری بین رزیستین با پروفایل لیپید مشاهده نشد اما در برخی مطالعات، ارتباط معنی‌دار بین رزیستین با میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول مشاهده شد. دلایل عدم انطباق بین یافته‌های محققان ممکن است به علت نوع مطالعه و حجم نمونه باشد (۲۵).

بافت‌ها در پاسخ به انسولین، گلوکز را جذب و متابولیزه می‌کنند. مقاومت به انسولین با کاهش حساسیت بافت‌ها به انسولین مشخص می‌شود (۷). شواهدی وجود دارد که نقص در مسیر سیگنالینگ انسولین ممکن است در انسان منجر به مقاومت در برابر انسولین گردد (۲). مقاومت به انسولین علت اصلی ایجاد دیابت نوع ۲ است که با طیف گسترده از عوارض پاتوفیزیولوژیک مانند فشارخون بالا، هیپرلیپیدمی، آترواسکلروز بیماری تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط دارد (۲۴). رزیستین عملکرد انسولین را از طریق تداخل در مسیرهای سیگنالینگ انسولین مهار می‌کند و به‌عنوان یک رابط مهم مولکولی بین چاقی و مقاومت به انسولین معرفی شده است. رزیستین یک محرک مهم در سنتز و ترشح سایتوکاین‌های التهابی شناخته شده که با (۶) اثرات پرودیابتیک به دلیل مهار سیگنالینگ انسولین و مکانیسم پیش التهابی منجر به از بین رفتن سلول‌های β می‌شود (۱۹). رزیستین جذب گلوکز توسط انسولین را سرکوب می‌کند از این‌رو در مقاومت به انسولین و دیابت نقش دارد (۷). مطالعات بر روی جوندگان و انسان، ارتباط بالقوه بین رزیستین و مقاومت به انسولین را نشان داده است (۶) و بیانگر این مهم است که این هورمون دارای نقش عملکردی مشخص، در بروز مقاومت به انسولین است. مطالعات متعددی که در زمینه رزیستین و ارتباط آن با حساسیت به انسولین در انسان انجام شده است رابطه مثبت بین سطوح رزیستین و مقاومت به انسولین را در شرایط *in vivo* و *in vitro* نشان داده است (۲۹). محققان در زنان باردار ارتباط مشخصی بین تغییرات رزیستین با دیابت بارداری و HOMA-IR مشاهده نکردند و علت افزایش رزیستین را در زنان باردار ترشح آن از جفت در طول بارداری بیان کردند (۲۲). افزایش میزان رزیستین سرم در افراد مبتلا به T2DM در ۲۰٪ تحقیقات تأیید شده است اما در بسیاری پژوهش‌ها ارتباطی بین سطوح رزیستین و نشانگرهای مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به T2DM یا مقاومت به انسولین گزارش نشده است (۲۹) و هر نوع ارتباطی بین رزیستین با چاقی و مقاومت به انسولین رد شده است (۶). در جمعیت مصر و همچنین در مطالعات Al-

افراد سالم غیر چاق، سالم چاق و افراد دیابتی چاق شرکت کردند نتایج نشان داد میزان رزیستین خون افراد چاق و افراد دیابتی به‌طور قابل‌توجهی نسبت به افراد غیر چاق بیشتر است و افراد دیابتی چاق بالاترین سطح رزیستین سرم را نشان دادند که موافق با تحقیقات Al-Ghamdi و Al-Harithy در سال ۲۰۰۵ بود (۲۴). در مطالعه بر روی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (Coronary Artery Disease) که در زاهدان انجام شد سطح رزیستین در بیماران مبتلا به CAD نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، اما تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۵). همچنین مطالعات بر روی زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک نشان داد سطح سرمی رزیستین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و مقاوم به انسولین نسبت به زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اما بدون مقاومت به انسولین به میزان قابل‌توجهی بالاتر است (۲۶). در مجموع، مطالعات نشان می‌دهد ترشح رزیستین از بافت چربی تحت تأثیر رژیم غذایی و میزان چربی احشایی است و سنتز آن از بافت چربی و ماکروفاژهای بافت چربی در چاقی، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین (۲۷) و بیماری عروق کرونر افزایش می‌یابد (۲۵).

در مطالعه حاضر رزیستین در کل افراد با سن، نمایه توده بدنی، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین ارتباط مثبت و با HDL-C ارتباط معکوس و معنی‌دار نشان داد، درحالی‌که در جمعیت بلغارستان همبستگی بین سطح پلاسمای رزیستین، با متغیرهای آنتروپومتری (سن، BMI، دور کمر) مشاهده نشد، همچنین ارتباطی بین سطح پلاسمای رزیستین و مقاومت به انسولین یافت نشد (۲۸). Pandey و همکاران نیز ارتباطی بین رزیستین با دور کمر، شاخص توده بدنی (۱۶، ۲۹) و کلسترول تام مشاهده نکردند (۲۹). Takeishi و همکاران، هم مشابه نتایج ما ارتباطی بین رزیستین سرم با شاخص توده بدنی یا قند خون مشاهده نکردند (۲۴) اما در جمعیت چین (۱۳) و مصر مشابه مطالعه حاضر رزیستین سرم با کاهش HDL-C ارتباط نشان داد، این پژوهش مقاومت به انسولین ناشی از افزایش رزیستین پلازما را علت کاهش HDL-C سرم بیان نمود (۲۴). در مطالعه‌ای در جمعیت لهستان مشابه نتایج ما همبستگی منفی بین رزیستین با نشانگرهای ضدالتهابی HDL-C مشاهده شد اما برخلاف یافته‌های ما هیچ همبستگی بین رزیستین با پارامترهای متابولیکی، یعنی BMI، گلوکز ناشتا، انسولین و شاخص HOMA-IR مشاهده نشد (۳۰). بر اساس گزارشی در جمعیت

مصرف داروی متابولیکی بود که دسترسی و جمع‌آوری این نمونه‌ها دشوار و همچنین هزینه کیت‌های رزیستین بالا بود. مطالعه ما نشان می‌دهد که سطح رزیستین در بیماران مبتلابه پره دیابت و دیابت نوع ۲ به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل سالم است و به نظر می‌رسد که رزیستین یک مارکر برای بیماری دیابت نوع ۲ باشد. تحقیق حاضر باعث افزایش درک ما از ارتباط بین سطح رزیستین و دیابت نوع ۲ شد، در این مطالعه بین رزیستین با مقاومت به انسولین، قند ناشتا و شاخص توده بدنی همبستگی مثبت مشاهده شد. با این حال مطالعات بیشتری لازم است که این نتایج را تأیید کند پیشنهاد می‌شود مطالعه در حجم بزرگ‌تر و همچنین بررسی سایر آدیپوکین‌ها انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از خانم دکتر ساعتیان و خانم دکتر قانع در بیمارستان بوعلی که در جمع‌آوری نمونه‌ها ما را یاری کردند، همچنین از خانم لاله حقوقی و دوستان عزیزی که در پژوهشگاه غدد دانشگاه شهید بهشتی ما را یاری رساندند اعلام می‌نمایم. کد اخلاق مطالعه IR.IAU.TMU.REC.1396293 در دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران تصویب شد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

Smith و Silha, Zhang, Al-Ghamdi, Harithy مشابه پژوهش حاضر ارتباط مستقیم بین رزیستین با مقاومت به انسولین مشاهده شد. در مقابل، در برخی تحقیقات برخلاف نتایج ما هیچ ارتباطی بین سطح رزیستین سرم و نشانگرهای مقاومت به انسولین در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ یا مقاوم به انسولین نشان داده نشد و هیچ همبستگی معنی‌داری با HOMA-IR یافت نشد (۲۴، ۶).

تحقیقات نشان می‌دهد که هیپررزیستینمی مزمن منجر به اختلال هوموستاز گلوکز می‌شود (۲۸). بررسی سطح mRNA ژن‌های مؤثر در متابولیسم گلوکز و مسیر سیگنالینگ انسولین نشان داد رزیستین بیان گلوکز ۶-فسفاتاز (G6Pase) و سرکوبگر سیگنالینگ سیتوکین-۳ (SOCS-3) را تحریک می‌کند و تحمل گلوکز را با مسدود کردن مسیر انتقال سیگنال انسولین کاهش می‌دهد (۳۱)، همه این یافته‌ها به‌وضوح نقش محوری رزیستین را در مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ نشان می‌دهند، هرچند مسیر سیگنالینگ درون‌سلولی مربوط به رزیستین هنوز کاملاً درک نشده است (۳۱). این داده‌ها نشان می‌دهد که در دیابت انسان عوامل غیر از چاقی و انسولین عامل تعیین‌کننده هستند (۱۶) در این پژوهش اثرات دیابت بر سطح رزیستین در بیماران مبتلابه دیابت و پره دیابت دارو نگرفته انجام شد یعنی عمل مداخله‌ای دارو حذف‌شده است اما مطالعه حاضر دارای محدودیت‌های مختلفی، از جمله مقطعی بودن، همسان نبودن نمونه‌ها از نظر سن و جنس و تعداد نسبتاً کم نمونه‌ها بود. علت کم بودن حجم نمونه استفاده از شرکت‌کنندگانی با عدم سابقه

References

1. Hajilo N, Nezhadali M, Ghanei L. Association of adiponectin gene rs2241766 polymorphism with serum adiponectin level, Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in an Iranian population. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2019;27(2):1216-27. /In persian/
2. Karimi H, Nezhadali M, Hedayati M. Association between adiponectin rs17300539 and rs266729 gene polymorphisms with serum adiponectin level in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. Endocrine Regulations 2018; 52: 176-184.DIO.org/10.2478/enr-2018-0022. /In persian/
3. Saleh S, Nejadali M, Hedayati M. Association of Adiponectin rs1501299 Gene Polymorphism with Adiponectin Levels and Type 2 Diabetes in an Iranian Population. Qom Univ Med Sci J. 2019;13:39-48. /In persian/
4. Dunmore SJ, Brown JEP. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. Journal of Endocrinology. 2013; 216: T37-T45.DOI: 10.1530/JOE-12-0278.
5. Mohammadzadeh G, Zarghami N, Mobaseri M. Serum Resistin Concentration in Obese Diabetic patients: Any Possible Relation to Insulin Resistance Indices? Int J Endocrinol Metab. 2008; 4: 183-193.



6. Sokhanguei Y, Eizadi M, Goodarzi MT, Khorshidi D. Association of Adipokine Resistin With Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Type II Diabetes. *Avicenna J Med Biochem*. 2015;3:e26467
7. Cheng-Wu Zhao, Yu-Hang Gao, Wen-Xia Song, Bo Liu, Lu Ding, Ning Dong, et al. An Update on the Emerging Role of Resistin on the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*. 2019;1532164:234-245.
8. Yang G, Fan W, Luo B, Xu Z, Wang P, Tang S, et al. Circulating Resistin Levels and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Research International* 2016; 7367485: 158-205.
9. Zayani N, Hamdouni H, Boumaiza I, Achour O, Neffati F, Omezzine A, et al. Resistin polymorphisms, plasma resistin levels and obesity in Tunisian volunteers. *Clin Lab Anal*. 2018;32:e22227.
10. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, S. Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med* 2017;32:239-247.
11. Bednarska-Makaruk M, Graban A, Wisniewska A, Łojkowska W, Bochynska A, Magdalena Gugała-Iwaniuk M, et al. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. *Biogerontology* 2017; 18:561–580.
12. Zare Z, Meshkibaf MH, Hamaitkhah V, Ranjbaran R, Takhshid MA. Positive Correlation of Resistin with Blood Lipids in Gestational Diabetes. *Journal of Fasa University Of Medical Science*. 2013;3(4): 330-335. /In persian/
13. Zhang J, KHO P, OV K, Chenghe S. Adiponectin, Resistin and Leptin: Possible Markers of Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Syndr* 2015, 4:4. DOI: 10.4172/2161-1017.1000212.
14. Fotouhikia S, Pourarian S, Javanmardi H, Setoodehnia Z, Saki F. Investigating the Association of Cord Blood Resistin and Birth Weight in Term and Preterm Neonates. *Int J Pediatr*, 2016;4: 3769-3775.
15. Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2(6): 235–245.
16. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, et al. Resistin and Type 2 Diabetes: Regulation of Resistin Expression by Insulin and Rosiglitazone and the Effects of Recombinant Resistin on Lipid and Glucose Metabolism in Human Differentiated Adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:6098–6106.
17. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science*. 2005;109: 243–256.
18. Puri KS, Suresh KR, Gogtay NJ, Thatte UM. Declaration of Helsinki, 2008: Implications for stakeholders in research. *J Postgrad Med* 2009; 55: 131–134.
19. Piveta VM, Bittencourt CS, Oliveira CSV, Saddi-Rosa P, Meira DM, Giuffrida FMA, et al. Individuals with prediabetes identified by HbA1c undergoing coronary angiography have worse cardiometabolic profile than those identified by fasting glucose. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 138.
20. Takhshid M, Haem Z, Aboulizadeh F. The association of circulating adiponectin and +45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population. *J Diabetes Metab Disord*. 2015; 14:14-30.
21. Tohidi M, Ghasemi A, Hadaegh F, Derakhshan A, Chary A, Azizi F. Age- and sex-specific reference values for fasting serum insulin levels and insulin resistance/sensitivity indices in healthy Iranian adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Clin Biochem*. 2014; 47: 432-8.
22. Huang H, Xiao L, Wang A, Gu J, Ke H, Yan Y, et al. Correlation of resistin expression in maternal serum and subcutaneous adipose tissue with insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:18721-18727.
23. Srinivasan M, Meadows ML, Maxwell L. Assessment of Salivary Adipokines Resistin, Visfatin, and Ghrelin as Type 2 Diabetes Mellitus Biomarkers. *Biochem Res Int*. 2018:7463796.
24. Azab N, Abdel-Aziz T, Ahmed A, El-deen IM. Correlation of serum resistin level with insulin resistance and severity of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016;20:272–277.
25. Montazerifar F, Bolouri A, Sharifian Paghalea R, Khodadadpour Mahani M, Karajibani M. Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107:348-353.

26. Koleva Daniela Iv, Orbetzova Maria M, Nyagolova Presiyana V, KonsoulovaPetia S. Atanassovalliana B. Resistin and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinologia*. 2016; XXI (4):217-222.
27. Dasari R, Raghunath V. Obesity and Type II Diabetes Mellitus: Is Resistin the Link? *J Diabetes Endocr Pract*. 2018; 1(1):1-8.
28. Cherneva RV, Georgiev OB, Petrova DS, Mondeshki TL, Ruseva SR, Cakova, AD, et al. Resistin - the link between adipose tissue dysfunction and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013, 12:5.
29. Pandey R, Gurumurthy. Resistin, Is There any Role in the Mediation of Obesity, Insulin Resistance and Type-II Diabetes Mellitus? *Juniper Online Journal of Case Studies*. 2018; 6;JOJCS.MS.ID.555686.
30. Bednarska-Makaruk M, Graban A, Wis'niewska A, Łojkowska W. Bochyn'ska A. Gugala-Iwaniuk M, et al. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. *Biogerontology* 2017; 18:561–580.
31. Devanoorkar A, Kathariya R, Guttiganur N, Gopalakrishnan D, Bagchi P. Resistin: A Potential Biomarker for Periodontitis Influenced Diabetes Mellitus and Diabetes Induced Periodontitis. *Dise Markers* 2014; 2014: 930206.



Original Article

Correlation of Serum resistin Level with Insulin Resistance and Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes and Prediabetes

Sayar N¹, Nezhadali M^{1*}, Hedayati M², Mahdavi M³, Akbarzadeh M², Zarkesh M²

1. Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

2. Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

3. Obesity research center, Research institute for endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 20 Jan 2020

Accepted: 09 May 2020

Abstract

Background & Objective: Resistin an adipocytokines secreted by adipocytes, is associated with insulin resistance and increases in obesity, cardiovascular disease and other inflammatory diseases. The aim of this study was to investigate the relationship between resistin levels, metabolic variables, and insulin resistance in patients with prediabetes / diabetes in an Iranian population.

Material& Methods: This study was conducted on 75 patients with fasting plasma glucose (FPG) $\geq$ 100 mg/dl in prediabetic/ diabetic group and 75 participants with FPG less than 100 mg/dl as control group. Plasma levels of resistin and insulin were measured by ELISA kit and other variables were determined by standard methods. Statistical analysis was performed using SPSS software, version 19.

Results: Resistin levels, body mass index, triglyceride, cholesterol, FPG and insulin resistance were significantly higher in patients with pre-diabetes / diabetes compared with controls (P-value <0.05). Serum resistin level was positively correlated with body mass index, FPG and insulin resistance (P-value <0.05). Reverse correlations were found between resistin and HDL (P-value <0.05).

Conclusion: Higher levels of resistin in patients with type 2 diabetes / pre-diabetes in our study and significant association of resistin with glucose, insulin resistance, and BMI, indicate the pathophysiological role of this adipokin in the development of type 2 diabetes.

Keywords: Resistin, Insulin resistance, Type 2 diabetes

*Corresponding Author: Nezhadali Masoumeh, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

E-mail: ma_nejdali@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-3931-9807>