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 دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۱۰/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۲/۲۰

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 ۱۰۰mg/dl و ۷۵ شرکت‌کننده با قند ناشتا کمتر از ۱۰۰ 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، تری گلیسیرید، کلسترول، قند ناشتا و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلابه پیش دیابت/ دیابت در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p<۰/۰۵$). سطح سرمی رزیستین سرم با شاخص توده بدنی، قند ناشتا و مقاومت به انسولین همبستگی مثبت داشت ($p<۰/۰۵$). همبستگی معکوس بین رزیستین و HDL یافت شد ($p<۰/۰۵$).

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

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. 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 مترشحه از سلول‌های چربی است که در سال ۲۰۰۱ شناسایی شد (۴) این پروتئین در جوندگان به‌شدت با مقاومت به انسولین (۴، ۵) ارتباط دارد ازاین‌رو رزیستین نامیده شد (۴). مقاومت به انسولین که با نقص سیگنالینگ انسولین در

*نویسنده مسئول: **معصومه نژادعلی**، گروه زیست‌شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران
E-mail: ma_nejdali@yahoo.com
https://orcid.org/0000-0002-3931-9807

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 سیستئین (۵) و شامل ۱۰۸ اسیدآمینه است که به فرم پروتئین دیمر در خون وجود دارد (۷) ژن رزیستین بر روی کروموزوم ۱۹ و باند p13.3 قرار دارد (۸، ۹). توالی اسیدآمینه و ژن رزیستین در جوندگان و انسان‌ها یکسان نیست ازاین‌رو ازنظر عملکرد اختلاف دارند، چنانکه در موش‌ها بیان رزیستین با سطح بالای گلوکز تحریک می‌شود و توسط فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α) سرکوب می‌شود اما بیان رزیستین انسانی توسط محرک‌های التهابی مختلف ازجمله، TNF-α، 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 انجام‌شده 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 مشاهده‌شده است (۱۳).

تحقیقات نشان می‌دهد بیان رزیستین در چاقی (۶)، بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بیماری‌های مرتبط با التهاب افزایش می‌یابد اما در مطالعات انجام‌شده بر روی ارتباط رزیستین انسانی با مقاومت به انسولین و دیابت، نتایج متضاد گزارش‌شده 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 هوموستازی 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 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 انجام‌شده است.

مواد و روش‌ها

جمعیت موردبررسی، 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 میلی‌گرم در دسی لیتر و ۷۵ نفر با قند خون ناشتای بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم 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 میلی‌گرم در دسی لیتر و افراد دیابتی دارای قند خون ناشتا ۱۲۶ میلی‌گرم 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 موردبررسی 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 شناخته‌شده 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 ۰/۱Kg 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

میلی‌لیتر نمونه خون محیطی با رعایت ۱۴-۱۲ ساعت ناشتائی 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 به‌منظور 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 میلی‌لیتر تقسیم گردید و به پژوهشگاه غدد و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی جهت اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیای منتقل گردید. فاکتورهای بیوشیمیایی مانند قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL-C به‌وسیله 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 mol/lit×انسولینِ ناشتا سرم (microunit/lit)/۲۲/۵(۲۱).

آنالیز آماری: شاخص‌های آنتروپومتریک، 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 به‌صورت تعداد و درصد گزارش شد. برای مقایسه متغیرهای کمی دارای توزیع نرمال بین دو گروه سالم و بیمار، از آزمون پارامتریک تی‌مستقل و در غیر این صورت از آزمون ناپارامتریک من‌ویتنی استفاده شد. متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون کای‌دو بین دو گروه سالم و بیمار مقایسه شدند. رزیستین، توزیع چوله داشت بنابراین برای بررسی ارتباط رزیستین با تغییرهای بالینی و تن‌سنجی از ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد و سطح معنی‌دار آماری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در پژوهش مورد و شاهدی حاضر، مقایسه فاکتورهای بیوشیمیایی و دموگرافیک افراد سالم و بیماران مبتلابه 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

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنتروپومتریک، متابولیکی و مقاومت به انسولین در دو گروه سالم و بیماران مبتلابه 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 (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۶۶/۴۳±۶۱/۴۹	۸۷/۷۸± ۸/۷۷	<۰/۰۰۱
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۸۸/۲۷±۴۹/۲۶	۱۶۶/۸۳±۴۰/۰۶	۰/۰۱۹
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۷۰/۷۴±۱۰۶/۸۵	۱۲۰/۹۷±۵۴/۴۶	۰/۰۱۸
LDL-C (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۱۲/۳۳±۳۸/۱۴	۱۰۴/۳۳±۲۳/۱۸	۰/۳۴۰
HDL-C(میلی‌گرم 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 میلی‌لیتر)	۹/۱۷±۴/۴۵	۵/۳۴±۲/۹۵	<۰/۰۰۱

† متغیر کیفی به‌صورت تعداد (درصد) گزارش‌شده است

‡ متغیرهای کمی به‌صورت انحراف استاندارد ± میانگین گزارش‌شده است

مردان شرکت‌کننده در دو گروه سالم و بیمار شامل (٪ ۶۸) ۵۱ زن سالم، (٪۳۹)۲۴ مرد سالم و (۵۲/۷)۳۹ زن بیمار، (٪۴۸/۳) ۳۶ مرد بیمار بود که تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد (P>۰/۰۵). افراد موردبررسی ازنظر متغیرهای بیوشیمیایی در دو گروه سالم و پره دیابت/دیابت باهم مقایسه شدند که برای مقایسه متغیرهای کمی با توزیع نرمال از آزمون تی‌مستقل در غیر این صورت از من‌ویتنی استفاده شد. در این پژوهش نتایج نشان داد سطح رزیستین در افراد بیمار بالاتر از افراد سالم است (p<۰/۰۵). مقایسه متغیرهای متابولیکی گروه کنترل و گروه مبتلابه اختلال قند ناشتا/دیابت نوع ۲ نشان داد بین دو گروه ازنظر سطح قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین اختلاف معنی‌دار وجود دارد (p<۰/۰۵)، ولی در میزان انسولین تفاوت معنی‌دار یافت نشد (p>۰/۰۵). سطح تری‌گلیسرید، کلسترول و نمایه توده بدنی در افراد بیمار بالاتر از افراد سالم و تفاوت معنی‌دار بود؛ اما در سطح LDL-C،HDL-C اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد (پارامترها با (p-value<۰/۰۵) قابل استناد است) (جدول ۱).

در این مطالعه رزیستین متغیر غیرنرمال بوده، ازاین‌رو برای بررسی ارتباط رزیستین با متغیرهای بالینی و تن‌سنجی از آزمون اسپیرمن استفاده شد که نتایج در جدول ۲ آمده است. رزیستین در کل افراد با نمایه توده بدنی، سن، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین ارتباط مثبت و با HDL-C ارتباط معکوس و معنی‌دار نشان داد (p<۰/۰۵). ارتباط معنی‌دار در سایر متغیرها مشاهده نشد. در پژوهش حاضر در افراد بیمار بین رزیستین با پارامترهای متابولیکی و مقاومت به انسولین ارتباط معنی‌دار یافت نشد و در افراد سالم ارتباط معنی‌دار فقط باHDL-C یافت شد.

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر سطح قند ناشتا، مقاومت به انسولین، تری‌گلیسیرید، کلسترول، نمایه توده بدنی و رزیستین در افراد مبتلابه 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 به‌طور معنی‌داری در زنان مبتلابه دیابت بارداری بیشتر از گروه شاهد بود ازاین‌رو این پژوهشگران گزارش کردند رزیستین یک سایتوکاین مهم در ایجاد دیابت بارداری است (۲۲) برخی محققان رزیستین را بیومارکر بیماری دیابت نوع ۲ معرفی کرده‌اند (۲۳). تحقیقاتی درزمینه‌ی ارتباط سطح رزیستین با چاقی و دیابت در جمعیت مصر انجام شد که در آن سه گروه

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

	کل افراد	افراد بیمار	افراد سالم
متغیر	همبستگی (P-value)	همبستگی (P-value)	همبستگی (P-value)
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)
تری‌گلیسرید	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)	-۰/۶۰۹(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)

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-Harithy و Al-Ghamdi در سال ۲۰۰۵ بود (۲۴). در مطالعه بر روی بیماران مبتلابه بیماری عروق کرونر (Coronary Artery Disease) که در زاهدان انجام شد سطح رزیستین در بیماران مبتلابه CAD نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، اما تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۵). همچنین مطالعات بر روی زنان مبتلابه تخمدان پلی‌کیستیک نشان داد سطح سرمی رزیستین در زنان مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و مقاوم به انسولین نسبت به زنان مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اما بدون مقاومت به انسولین به میزان قابل‌توجهی بالاتر است (۲۶). درمجموع، 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 پلاسما 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 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 معرفی‌شده است. رزیستین یک محرک مهم در سنتز و ترشح سایتوکاین‌های التهابی شناخته‌شده 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 ازاین‌رو 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 درزمینهٔ رزیستین و ارتباط آن با حساسیت به انسولین در انسان انجام‌شده 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 مبتلابه T2DM در ۲۰٪ تحقیقات تأییدشده است اما در بسیاری پژوهش‌ها ارتباطی بین سطوح رزیستین و نشانگرهای مقاومت به انسولین در بیماران مبتلابه 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-

Harithy، Al-Ghamdi، Zhang، Silha و Smith مشابه پژوهش حاضر ارتباط مستقیم بین رزیستین با مقاومت با 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 (۶، ۲۴).

تحقیقات نشان می‌دهد که هیپرزیستینمی 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، ازجمله مقطعی بودن، همسان نبودن نمونه‌ها ازنظر سن و جنس و تعداد نسبتاً کم نمونه‌ها بود. علت کـم بودن حجم نمونـه استفاده از شرکت‌کنندگانی بـا عدم سابقه 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 قابل‌توجهی 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. بااین‌حال مطالعات بیشتری لازم است که این نتایج را تائید 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 قانعی 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 منافعی را اعلام نکرده‌اند.

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 *b*-cell failudre 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 EndocrinolMetab. 2008; 4: 183-193.

6. SokhangueiY,EizadiM, GoodarziMT, Khorshidi D. Association of AdipokineResistin 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. Resistinpolymorphims, 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, Wis´niewska A, Łojkowska W, Bochyn´ska 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 Clinl 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. DiabetolMetabSyndr. 2014; 6: 138.
20. Takhshid M, Haem Z, Aboualizadeh F. The association of circulating adiponectin and + 45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population. J Diabetes MetabDisord. 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 ClinBiochem. 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 diabetesmellitus.Int J ClinExp Med. 2016;9:18721-18727.
23. Srinivasan M, Meadows ML, Maxwell L.Assessment of Salivary AdipokinesResistin, Visfatin, and Ghrelin as Type 2 Diabetes Mellitus Biomarkers. Biochem Res Int.2018:7463796.
24. Azab N, Abdel-Aziz T, Ahmed A, El-deen I.M. 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, KhodadadpourMahani 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. AtanassovaIliana 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. Gugała-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 N[1], Nezhadali M[1*], Hedayati M[2], Mahdavi M[3], Akbarzadeh M [2], Zarkesh M[2]

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)≥ 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