Archive of SID

مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۵؛ دوره ۵ (شماره ۳):۲۲۵-۲۱۷

آدیپوسیتوکین‌ها و متابولیسم VLDL: اثرات تنظیمی آدیپونکتین، مقاومت به انسولین و اجزای بافت چربی بر کینتیک VLDL apoB-100

مریم السادات فروید*[۱]، T.W.K. Ng[۲]، D.C. Chan[۲]، P.H.R. Barrett[۲]، G.F. Watts[۲]

چکیده

مقدمه: چاقی از جمله مشکلات اصلی سلامت به حساب می‌آید و یک عامل خطر اصلی برای آترواسکلروز، هیپرتانسیون و دیابت نوع ۲ است. از آنجا که میزان آدیپوسیتوکین‌ها با چاقی و دیس‌لیپیدمی در ارتباط است، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میان غلظت پلاسمایی آدیپوسیتوکین‌ها با کینتیک VLDL apoB در مردان انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه در ۴۱ مرد داوطلب با نمایه توده بدن ۲۲ تا ۳۵ در استرالیا انجام شد. غلظت پلاسمایی آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، تومور نکروز فاکتور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین ۶ (IL-6) با استفاده از روش الیزا اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین با اسکور HOMA محاسبه شد. کینتیک VLDL apoB به روش stable isotope، با تزریق ایزوتوپ لوسین ۱۳ و با دستگاه گاز کروماتوگرافی توسط مدل سه بعدی تعیین شد. اجزای بافت آدیپوز شامل بافت آدیپوز احشایی و زیر جلدی با استفاده ازmagnetic resonance imaging (MRI) تعیین گردید. توده بافت آدیپوز تام (TATM) با استفاده از bioelectrical impedance اندازه گیری شد.

یافته‌ها: در رگرسیون یک متغیره، غلظت آدیپونکتین و لپتین پلاسما به ترتیب با تری گلیسرید و مقاومت به انسولین، همبستگی منفی و مثبت داشتند. همچنین، همبستگی مثبت میان آدیپونکتین با کاتابولیسم VLDL apoB و HDL-C و همبستگی منفی لپتین با این دو متغیر مشاهده شد (P<۰/۰۵). همبستگی معنی داری میان رزیستین، TNF-α و IL-6 با کینتیک VDLD apoB مشاهده نشد. در رگرسیون چند متغیره، آدیپونکتین به عنوان بهترین پیشگویی کننده میزان کاتابولیسم VLDL apoB مطرح شد (P=۰/۰۰۱) و به همراه بافت آدیپوز احشایی، بهترین پیشگویی کننده میزان VLDL apoB پلاسما(P=۰/۰۱۵) بود. مقاومت به انسولین بهترین تعیین کننده تولید کبدی VLDL apoB بود (P=۰/۰۴۹). اما، لپتین تعیین کننده مستقل برای کینتیک VLDL apoB نبود.

نتیجه گیری: کینتیک VLDL apoB پلاسما توسط آدیپونکتین و مقاومت به انسولین کنترل می‌شود. به این مفهوم که آدیپونکتین میزان کاتابولیسم VLDL apoB و مقاومت به انسولین میزان تولید کبدی VLDL apoB را در مردان تنظیم می‌نماید. اما لپتین، رزیستین، IL-6 و TNF-α اثر معنی داری بر تنظیم کینتیک VLDL apoB ندارند.

واژگان کلیدی: آدیپوسیتوکین‌ها، کینتیک VLDL apo B، مقاومت به انسولین، بافت آدیپوز

*** این مقاله در مجله Diabetes, 2005; 54 795-802 به چاپ رسیده است.*

۱- گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشکده پزشکی و فارماکولوژی، انستیتو تحقیقات پزشکی غرب استرالیا، دانشگاه غرب استرالیا، بیمارستان سلطنتی پرث، پرث، استرالیا

* ***نشانی***: تهران، شهرک قدس، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، شماره ۴۶، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تغذیه جامعه؛ تلفن: ۲۲۰۷۷۴۲۴؛ نمابر: ۲۲۳۶۰۶۶۰؛ پست الکترونیک: farvidm@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۱۲

تاریخ پذیرش: ۸۵/۲/۱۳

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

چاقی از جمله مشکلات اصلی سلامت به حساب می‌آید و شیوع آن در اکثر جوامع رو به افزایش است. چاقی یک عامل خطر اصلی برای آترواسکلروز، هیپرتانسیون و دیابت نوع ۲ است. افراد چاق مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر در معرض خطر ابتلا به اختلالات لیپیدی و بیمارهای قلبی – عروقی هستند[۱]. در سندرم متابولیک، میزان لیپوپروتیین-های غنی از تری گلیسرید و به‌ویژه VLDL پلاسما افزایش می‌یابد. غلظت پلاسمایی VLDL تحت تأثیر ترشح کبدی و کاتابولیسم آپولیپوپروتیین B (VLDL apoB) است و عامل تعیین کننده میزان LDL کوچک و چگال و غلظت HDL پلاسما می‌باشد [۲]. در مردان، ارتباط میان چاقی با افزایش ترشح کبدی و تاخیر در کاتابولیسم VLDL apoB نشان داده شده است. اختلال در کینتیک VLDL apoB تا اندازه‌ای به تجمع چربی احشایی، مقاومت به انسولین و ژنتیک بستگی دارد که فراهم کننده سوبسترای لیپیدی برای کبد و فرآیند apoB-100 می‌باشند [۳، ۴].

ارتباط دقیق میان دیس لیپیدمی، مقاومت به انسولین و چاقی پیچیده و نامشخص است [۵، ۶]. اخیراً توجه محققین به گروهی از پپتیدهای ترشح شده از بافت آدیپوز به نام آدیپوسیتوکین‌ها جلب شده است که بر متابولیسم گلوکز و لیپید اثر می‌گذارند و با پاتوژنز سندرم متابولیک ارتباط دارند [۷، ۸]. نتایج حاصل از بررسی بر روی جوندگان نشان داد که تومور نکروز فاکتور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین ۶ (IL-6) ممکن است بر روی حساسیت به انسولین از طریق تحریک لیپولیز و اختلال در گیرنده‌های انسولین اثر بگذارند [۷]. اگرچه میزان پلاسمایی TNF-α ممکن است منعکس کننده فعالیت بیولوژیک واقعی آن نباشد، اما بر ترشح IL-6 از آدیپوسیت‌ها اثر می‌گذارد. در جوندگان، IL-6 باعث اختلال در گیرنده‌های کبدی انسولین می‌شود و ممکن است با تحریک ترشح کبدی تری گلیسرید و ممانعت از فعالیت لیپوپروتیین لیپاز، سبب افزایش میزان تری‌گلیسرید شود [۷]. در حیوانات آزمایشگاهی ارتباط میان رزیستین با مقاومت به انسولین نشان داده شده است [۹]؛ اما میزان این آدیپوسیتوکین در آدیپوسیت‌های انسان بسیار ناچیز است و مدارک مستدلی مبنی بر ارتباط آن با آدیپوسیت‌ها و حساسیت به انسولین در انسان در دسترس نمی‌باشد [۷، ۹، ۱۰]. در مقابل، بررسی‌ها نشان می‌دهد که غلظت پلاسمایی لپتین با بافت آدیپوز در انسان مرتبط است، اما اثر مستقیم آن بر حساسیت به انسولین در بافت‌های اصلی مانند کبد، بافت آدیپوز و عضله اسکلتی هنوز مورد بحث است [۷] و ممکن است از طریق کنترل دریافت غذا، میزان ذخایر چربی بدن را کنترل کند [۱۱].

در مقایسه با سایر آدیپوسیتوکین‌ها، آدیپونکتین پلاسما در چاقی و مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد [۱۲]. شواهد تجربی و بالینی پیشنهاد می‌کنند که ممکن است سایر آدیپوسیتوکینها نقش خود را در مقاومت به انسولین از طریق اثر بر بیان ژن آدیپونکتین و ترشح آن اعمال نمایند [۱۳، ۱٤]. آدیپونکتین ممکن است باعث تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضله اسکلتی شود و در نتیجه باعث کاهش تجمع تری گلیسرید در داخل سلول-های عضله اسکلتی و تسریع میزان کاتابولیسم لیپوپروتیین‌های غنی از تری گلیسرید گردد [۱۵، ۱٦]. همچنین، آدیپونکتین ممکن است باعث کاهش جریان اسیدهای چرب به کبد و کاهش تولید کبدی گلوکز شود [۱۷]. در انسان، ارتباط میان هیپرتری گلیسریدمی، HDL-C پایین و کاهش اندازه ذرات LDL با میزان پایین آدیپونکتین پلاسما نشان داده شده است و این ارتباط مستقل از میزان چربی احشایی و مقاومت به انسولین است [۲۱–۱۸]. سازوکارهای چگونگی ارتباط آدیپونکتین پلاسما با دیس لیپیدمی هنوز مشخص نیست. همچنین، آدیپونکتین ممکن است دارای خواص آنتی آتروژنیک و ضد التهابی باشد و به عنوان حلقه واسط میان چاقی و آترواسکلروز عمل کند [۲۲]. سازوکارهای اصلی چگونگی اثر محافظتی آدیپونکتین بر آترواسکلروز و التهاب ناشناخته است.

بنابراین، هدف اصلی این مطالعه، تعیین ارتباط میان کینتیک VLDL apoB با میزان پلاسمایی آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، TNF-α و IL-6، اجزای بافت آدیپوز و مقاومت به انسولین در مردان با نمایه توده بدن بین ۲۲ تا ۳۵ بود.

www.SID.ir

Archive of SID

روش‌ها

مطالعه بر روی ٤١ مرد داوطلب غیر سیگاری با نمایه توده بدنی بین ۲۲ تا ۳۵ در استرالیا انجام شد. افراد با استفاده از آگهی در روزنامه محلی انتخاب شدند. افراد با سابقه خانوادگی دیس لیپیدمی، ابتلا به بیماری یا مصرف داروهای مؤثر بر متابولیسم لیپیدها از مطالعه حذف شدند. تمام مردان رژیم غذایی آزاد داشتند و زیر نظر متخصص تغذیه، برای ٤ هفته تحت رژیم ایزوکالری قرار گرفتند و در صورتی‌که در انتهای این دوره، میزان تغییرات وزن آنها کمتر از ۳ درصد بود، وارد مطالعه شدند. از داوطلبان رضایت نامه کتبی گرفته شد و این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان Royal Perth در استرالیا تأیید گردید.

وزن افراد با لباس سبک و بدون کفش و پس از تخلیه مثانه اندازه گیری شد. قد بدون کفش و با استفاده از قدسنج اندازه گیری گردید. نمایه توده بدنی از رابطه تقسیم وزن بر توان دو قد محاسبه شد.

بافت آدیپوز تام (TATM) با استفاده از bioelectrical impedance در حالت استراحت، در وضعیت خوابیده و ۱۵ دقیقه پس از تخلیه مثانه اندازه گیری گردید. برای این اندازه‌گیری از مردان خواسته شد که در طی شب ناشتا باشند و برای ٢٤ ساعت از خوردن الکل اجتناب نمایند. میزان خطای دستگاه کمتر از ۳٪ بود که با سه بار اندازه گیری توسط یک اپراتور محاسبه گردید. اجزای بافت آدیپوز احشایی و زیرجلدی شامل بافت آدیپوز داخل شکمی[1]، بافت آدیپوز داخل صفاقی[2]، بافت آدیپوز شکمی زیر جلدی[3] و بافت آدیپوز شکمی زیر جلدی خلفی[4] (به ترتیب: TIAATM، IPATM، TSAATM و PSAATM) با استفاده از MRI تعیین گردید. بافت آدیپوز شکمی زیر جلدی قدامی[5] (از تفاضل TSAATM و PSAATM و بافت آدیپوز پشت صفاقی[6] از تفاضل TIAATM و IPATM محاسبه گردیدند. خطای تکنیکی اندازه گیری اجزای بافت آدیپوز با استفاده از MRI کمتر از ۱۰ ٪ بود.

میزان انرژی دریافتی با استفاده از پرسشنامه یادآمد ٢٤ ساعته خوراک ۷ روزه تعیین شد و با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای DIET4 بر اساس جدول ترکیبات غذایی استرالیا، محاسبه شد. کینتیک VLDL apoB با استفاده از روش stable isotope تعیین شد. تمام اندازه گیری ها پس از ١٤ ساعت ناشتا بودن در اتاق با حرارت کنترل شده انجام شد. ایزوتوپ لوسین- ۱۳ به میزان ثابت ۱ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در ابتدا و ۱ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در ساعت و به مدت ۱۰ ساعت تزریق شد. خون وریدی برای اندازه گیری میزان VLDL apoB غنی شده با ایزوتوپ لوسین جمع آوری گردید. میزان کاتابولیسم VLDL apoB با استفاده از مدل سه بعدی محاسبه شد. میزان تولید VLDL apoB از حاصل ضرب کاتابولیسم VLDL apoB در میزان VLDL apoB پلاسما بر اساس کیلوگرم بافت بدون چربی در روز محاسبه شد. میزان کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C با استفاده از روش‌های آنزیماتیک اندازه‌گیری گردید. میزان LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد در افراد با تری گلیسرید کمتر از ٤/٥ mmol/l محاسبه شد. میزان گلوکز ناشتا و اسیدهای چرب غیر استریفیه (NEFAs) با استفاده از روش آنزیماتیک اندازه‌گیری گردید و انسولین سرم با استفاده از روش رادیو ایمیونواسی اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین با استفاده از اسکور HOMA محاسبه گردید [۲۳]. میزان آدیپونکتین، لپتین، TNF-α و IL-6 پلاسما به روش الیزا با کیت شرکت R&D Systems و با CV کمتر از ۷ درصد و میزان رزیستین پلاسما به روش الیزا و با کیت شرکت Phoenix Pharmaceuticals با CV کمتر از ۵ درصد اندازه‌گیری شد. از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ برای آنالیز داده‌ها استفاده شد. تمام داده‌ها بصورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده‌اند. در مورد داده‌ها با توزیع غیرنرمال، از شکل لگاریتمی آنها در آنالیز آماری استفاده گردید. از مدل‌های رگرسیون چند متغیره برای تعیین بهترین پیشگویی کننده میزان کینتیک VLDL apoB استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار درنظر گرفته شد.

[1] Intra-abdominal
[2] Intraperitoneal
[3] Subcutaneous abdominal
[4] Posterior subcutaneous abdominal
[5] Anterior subcutaneous abdominal: ASAATM
[6] Retroperitoneal: RPATM

www.SID.ir

Archive of SID

یافته‌ها

جدول ۱ داده‌های بالینی و بیوشیمیایی مربوط به ٤١ مرد مورد بررسی را نشان می‌دهد. افراد مورد بررسی بیشتر میانسال بودند و فشار خون طبیعی داشتند. ۲۸ نفر از آنها چاق (نمایه توده بدن مساوی و بیشتر از ۳۰) و ۱۳ نفر غیر چاق (نمایه توده بدن کمتر از ۳۰) بودند. ۲۰ نفر از آنها بر اساس معیار National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III سندرم متابولیک داشتند [۲۴]. بطور میانگین، مردان هیپرتری گلیسریدمی، HDL-C پایین و مقاومت به انسولین داشتند. ٤ نفر از آنها عدم تحمل گلوکز (قند خون ناشتا بین ٦/٠ و ٦/٩ میلی مول در لیتر) داشتند. میانگین انرژی دریافتی روزانه در آنها ۲۰۳۰±۹۲۷٦ کیلوژول و درصد دریافت درشت مغذی‌ها از کالری دریافتی برای چربی ۳٦±۷٪، کربوهیدرات ۳۸±۸٪، پروتیین ٤±۲۱٪ و الکل ٦±٦٪ بود و دریافت روزانه کلسترول آنها ۳۸۵±۱۷٦ میلی‌گرم بود.

جدول ۱- ویژگی‌های بالینی و بیوشیمیایی ۴۱ مرد مورد بررسی

ویژگی‌ها	میانگین ± انحراف معیار	دامنه
سن (سال)	۴۷/۰(۸/۶)	۲۵-۶۱
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۲۷(۱۶)	۹۶-۱۶۴
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۶(۱۰)	۵۳-۹۶
وزن (kg)	۹۶/۹(۱۲/۴)	۶۶/۶-۱۱۷
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۳۰/۴(۳/۳)	۲۲/۱-۳۴/۹
IPATM (kg)	۳/۶۸(۱/۵۰)	۱/۲۱-۸/۲۵
RPATM (kg)	۰/۵۰(۰/۰۵۶)	۰/۱۱-۳/۷۳
TSAATM (kg)	۴/۰۳(۱/۴۰)	۱/۴۰-۶/۸۵
ASAATM (kg)	۱/۴۱(۰/۶۳)	۰/۱۹-۲/۹۱
PSAATM (kg)	۲/۶۲(۰/۸۷)	۰/۸۴-۴/۳۶
TATM (kg)	۳۳/۴(۹/۹)	۱۳/۱-۵۶/۱
کلسترول (mmol/l)	۵/۷۳(۰/۹۳)	۳/۸-۸/۳
تری گلیسرید (mmol/l)	۲/۷۰(۱/۹۳)	۰/۵-۸/۸
HDL-C (mmol/l)	۱/۰۱(۰/۲۶)	۰/۶-۱/۸
LDL-C (mmol/l)	۳/۵۹(۰/۸۵)	۱/۵-۵/۸
گلوکز (mmol/l)	۵/۴۱(۰/۶۰)	۴/۱-۶/۹
انسولین (mu/l)	۱۱/۶۸(۸/۵۱)	۲/۶-۴۱/۸
مقاومت به انسولین	۲/۸۹(۲/۲۶)	۰/۵۵-۱۰/۷۷
آدیپونکتین (µg/ml)	۴/۴۳(۲/۳۸)	۱/۳۹-۱۱/۴۱
لپتین (ng/ml)	۱/۸۴(۰/۳۷)	۰/۹۵-۲/۲۷
رزیستین (ng/ml)	۲۰/۴۱(۶/۹۲)	۵/۲۳-۳۶/۶۳
TNF-α (pǵ ml)	۱/۶۶(۰/۶۸)	۰/۵۹-۳/۹۲
اینترلوکین ۶ (pǵ ml)	۱/۲۱(۰/۵۲)	۰/۴۰-۳/۰۳
غلظت VLDL apoB (mg/l)	۱۹/۴(۱۶/۷)	۳/۴-۸۶/۵
کاتابولیسم VLDL apoB	۴/۳۳*	۲/۷۱-۶/۵۳**
تولید VLDL apoB	۱۹/۳(۱۲/۸)	۳/۲-۵۵/۰

* میانه ، ** صدک ۲۵ و ۷۵

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲-ضریب همبستگی پیرسون میان لیپیدها و لیپوپروتیین‌های پلاسما و کینتیک VLDL apoB با غلظت پلاسمایی آدیپوسیتوکین‌ها، مقاومت به انسولین و اجزای بافت آدیپوز

	تری گلیسرید	کلسترول	HDL-C	LDL-C	میزان VLDL apoB	تولید VLDL apoB	کاتابولیسم VLDL apoB
آدیپونکتین	-۰/۶۳۲*	-۰/۴۵۳*	۰/۴۷۴*	-۰/۱۷۲	-۰/۶۲۲*	-۰/۱۵۳	۰/۵۳۶*
لپتین	۰/۵۴۸*	۰/۲۲۴	-۰/۴۱۴*	۰/۰۵۰	۰/۴۶۳*	۰/۱۳۷	-۰/۴۸۳*
رزیستین	۰/۰۳۴	۰/۰۰۷	۰/۱۲۰	-۰/۰۰۹	-۰/۰۱۰	-۰/۱۷۷	-۰/۰۸۸
TNFα	۰/۱۹۸	۰/۱۹۷	-۰/۱۰۵	۰/۱۱۹	۰/۱۸۷	۰/۱۳۲	-۰/۱۳۰
IL-6	۰/۱۶۹	۰/۱۳۲	-۰/۰۶۰	۰/۱۴۹	۰/۱۶۷	۰/۰۶۶	-۰/۲۴۸
NEFAs	-۰/۱۹۷	-۰/۰۷۸	۰/۱۶۳	-۰/۰۶۳	-۰/۱۶۷	-۰/۱۵۱	-۰/۲۵۹
گلوکز	۰/۴۰۱*	۰/۰۱۶	-۰/۳۷۰†	-۰/۱۳۵	۰/۳۶۷†	۰/۳۵۱†	-۰/۰۴۵
انسولین	۰/۶۶۰*	۰/۴۲۳*	-۰/۴۳۹*	۰/۱۱۹	۰/۵۷۲*	۰/۳۶۵†	-۰/۳۸۹†
مقاومت به انسولین	۰/۶۷۱*	۰/۳۹۵*	-۰/۴۵۹*	۰/۰۹۲	۰/۵۸۳*	۰/۳۸۸†	-۰/۳۶۸†
IPATM	۰/۵۶۵*	۰/۲۶۶	-۰/۳۶۶†	۰/۰۲۲	۰/۵۵۳*	۰/۳۵۴†	-۰/۴۰۳*
RPATM	۰/۴۳۸*	۰/۲۰۶	-۰/۲۸۵	۰/۰۲۵	۰/۳۱۰†	۰/۱۶۹	-۰/۲۴۶
TSAATM	۰/۵۹۱*	۰/۳۱۷	-۰/۴۳۳*	۰/۱۳۲	۰/۵۱۷*	۰/۰۲۷	-۰/*۵۲۲
ASAATM	۰/۵۴۶*	۰/۲۵۵	-۰/۳۴۰†	۰/۰۱۸	۰/۴۵۲*	۰/۰۲۵	-۰/۴۵۲*
PSAATM	۰/۵۶۰*	۰/۳۲۸	-۰/۴۵۳*	۰/۱۹۵	۰/۵۰۸*	۰/۰۲۵	-۰/۵۱۶*
TATM	۰/۴۶۸*	۰/۳۰۱	-۰/۳۰۹†	۰/۱۷۳	۰/۴۹۰*	۰/۰۱۵	-۰/۶۰۹*

P<۰/۰۵ *، P<۰/۰۱ †

جدول ۲ ضریب همبستگی پیرسون میان غلظت لیپیدها و لیپوپروتیین‌های پلاسما و کینتیک VLDL apoB را با آدیپوسیتوکین‌های پلاسما، مقاومت به انسولین و اجزای بافت آدیپوز نشان می‌دهد. غلظت پلاسمایی آدیپونکتین همبستگی منفی و معنی داری با تری گلیسرید، کلسترول و غلظت VLDL apoB و همبستگی مثبت و معنی داری با HDL-C و کاتابولیسم VLDL apoB داشت. میزان لپتین پلاسما نیز همبستگی مثبت و معنی داری با تری گلیسرید و غلظت VLDL apoB و همبستگی منفی و معنی‌داری با HDL-C و کاتابولیسم VLDL apoB داشت. همبستگی معنی‌داری میان رزیستین، TNF-α و IL-6 پلاسما با لیپیدها، لیپوپروتیین‌ها و کینتیک VLDL apoB مشاهده نشد. انسولین پلاسما و مقاومت به انسولین دارای همبستگی معکوس و معنی‌داری با HDL-c و کاتابولیسم VLDL apoB بودند. همبستگی مثبت و معنی‌داری میان تمام اجزای بافت آدیپوز به استثنای RPATM با تری گلیسرید و غلظت VLDL apoB و همبستگی منفی و معنی داری با HDL-C و کاتابولیسم VLDL apoB مشاهده گردید. تنها IPATM دارای همبستگی مثبت و معنی داری با میزان تولید VLDL apoB بود.

همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، غلظت پلاسمایی آدیپونکتین به همراه IPATM تعیین‌کننده مستقل و معنی داری غلظت VLDL apoB در مدل رگرسیون شامل لپتین، رزیستین، TNF-α، IL-6، مقاومت به انسولین، TSAATM، TATM و سن بود. مقاومت به انسولین پیشگویی کننده میزان ترشح کبدی VLDL apoB در رگرسیون چند متغیره شامل آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، TNF-α، IL-6، IPATM و سن بود. همچنین، غلظت پلاسمایی آدیپونکتین تعیین‌کننده مستقل میزان کاتابولیسم VLDL apoB در مدل رگرسیون شامل لپتین، رزیستین، TNF-α، IL-6، مقاومت به انسولین، IPATM، TSAATM، TATM و سن بود. در مقایسه با آدیپونکتین، لپتین پلاسما یک متغیر مستقل برای کینتیک VLDL apoB نبود.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳- آنالیز رگرسیون چند متغیره: ارتباط میان آدیپونکتین پلاسما با غلظت VLDL apoB، تولید و کاتابولیسم VLDL apoB تعدیل شده بر اساس آدیپوسیتوکین‌ها، مقاومت به انسولین، بافت آدیپوز و سن

متغیر تعیین کننده	ضریب رگرسیون (b)	SE
الف- غلظت VLDL apoB		
آدیپونکتین†	-۱۷/۱۹۸	۶/۶۹۱
لپتین*	۱۷/۴۶۸	۷۳/۷۵۸
رزیستین*	-۰/۰۸۲	۲/۱۱۲
* TNF-α	-۱۱/۵۶۲	۲۱/۳۰۵
* IL-6	۷/۹۱۵	۲۶/۸۰۶
مقاومت به انسولین*	۰/۵۶۰	۶/۵۸۳
†IPATM	۷۳/۳۲۱	۳۴/۴۳۴
* TSAATM	۴۷/۷۰۵	۳۱/۰۴۷
* TATM	-۵۷/۲۱۴	۲۹/۴۴۵
سن *	۰/۷۵۴	۱/۶۹۳
ب- تولید VLDL apoB		
آدیپونکتین *	۰/۷۵۶	۱/۱۰۷
لپتین*	-۲/۸۴۳	۹/۵۸۸
رزیستین*	-۰/۰۰۱	۰/۳۷۶
* TNF-α	۰/۵۱۴	۳/۸۳۶
* IL-6	۲/۱۷۳	۴/۷۵۰
مقاومت به انسولین†	۲/۳۱۰	۱/۱۲۸
* IPATM	۱/۵۷۲	۲/۴۸۰
سن *	۰/۱۱۰	۰/۲۹۶
ج- کاتابولیسم VLDL apoB		
آدیپونکتین†	۱/۶۲۰	۰/۴۲۰
لپتین *	-۰/۳۳۸	۴/۶۳۱
رزیستین *	-۰/۰۳۳	۰/۱۳۳
* TNF-α	۱/۳۳۱	۱/۳۳۸
* IL-6	-۰/۲۹۷	۱/۶۸۳
مقاومت به انسولین *	۰/۶۳۶	۰/۴۱۳
* IPATM	-۲/۹۸۸	۲/۱۶۲
* TSAATM	-۲/۶۶۴	۱/۹۴۹
* TATM	۲/۱۴۱	۱/۸۴۹
سن *	-۰/۱۰۲	۰/۱۰۶

† از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). * از نظر آماری معنی‌دار نبود (P<۰/۰۵).

بحث

این مطالعه ارتباط میان آدیپونکتین پلاسما، مقاومت به انسولین، اجزای بافت آدیپوز و کینتیک VLDL apoB را مورد بررسی قرار داد. نتایج اصلی این مطالعه نشان می‌دهد که غلظت پایین آدیپونکتین پلاسما بهترین تعیین‌کننده غلظت بالای VLDL apoB است که اساساً به علت نقص در کاتابولیسم VLDL apoB می‌باشد. این اثر آدیپونکتین مستقل از مقاومت به انسولین و میزان چربی در اجزای مختلف بافت آدیپوز است. تولید کبدی VLDL apoB عمدتاً تحت تأثیر مقاومت به انسولین است. سایر

www.SID.ir

Archive of SID

آدیپوسیتوکین‌ها ارتباط معنی داری با کینتیک VLDL apoB ندارند یا در مورد لپتین، این ارتباط مستقل از آدیپونکتین، اجزای بافت آدیپوز و مقاومت به انسولین نیست.

یافته‌های این مطالعه، یک پایه کینتیکی را برای ارتباط میان میزان پایین آدیپونکتین پلاسما با تری گلیسرید بالا و HDL–C پایین و ذرات کوچک و چگال LDL فراهم می‌کند. مطالعات مقطعی نشان داده‌اند که این ارتباط مستقل از مقاومت به انسولین است [۱۸، ۱۹]. در تأیید سایر مطالعات و براساس نتایج این مطالعه می‌توان پیشنهاد کرد که اثر آدیپونکتین بر دیس لیپیدمی، مستقل از بافت آدیپوز هم است. به خاطر آن‌که مطالعات پیشین نشان دادند که میزان آدیپونکتین پلاسما وابسته به سن و جنس است، ما این مطالعه را به مردان میان سال یعنی گروهی که در آنها سندرم متابولیک شایع بود، محدود نمودیم [۱۹]. علت وجود دیس لیپیدمی در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین، به‌طور عمده به افزایش میزان پلاسمایی VLDL غنی از تری گلیسرید مربوط می‌باشد؛ این اختلال سبب افزایش کاتابولیسم HDL و تولید LDL کوچک می‌شود [۲، ۵]. بر خلاف سایر مطالعات، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ارتباط آدیپونکتین با دیس لیپیدمی و به‌ویژه میزان تولید و کاتابولیسم VLDL apoB مستقل از IPATM است. اگرچه Conp و همکاران کینتیک VLDL apoB را اندازه گیری نکردند [۱۹]، اما می‌توان بیان کرد که یافته‌های آنها عمدتاً به اثر غلظت پایین آدیپونکتین پلاسما بر نقص در کاتابولیسم VLDL apoB مربوط می‌شود. یافته‌های ما، نتایج حاصل از سایر مطالعات را در زمینه اثر مثبت مقاومت به انسولین بر میزان تولید کبدی VLDL apoB تأیید نمود [۳، ۲۵]. ارتباط معنی داری میان میزان پلاسمایی NEFAs و تولید VLDL apoB مشاهده نشد، که می‌تواند بدین علت باشد که NEFAs در گردش خون منعکس کننده میزان آزاد سازی NEFAs از بافت چربی احشایی و انتقال آن از ورید باب به کبد نیست.

سازوکار اثر آدیپونکتین بر کاتابولیسم VLDL apoB ممکن است به علت اثرات آدیپونکتین بر متابولیسم لیپیدها در عضله اسکلتی و احتمالاً به علت اثر غیر مستقیم آن بر فعالیت لیپوپروتیین لیپاز در عضله اسکلتی و آدیپوسیت‌ها باشد [۱۵]. کاتابولیسم VLDL apoB تا حدی توسط حساسیت به انسولین، میزان تری‌گلیسرید و غلظت اسیدهای چرب در عضله اسکلتی کنترل می‌شود. ممکن است آدیپونکتین تجمع تری‌گلیسرید را کاهش دهد و غلظت اسیدهای چرب را در عضله اسکلتی از طریق افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب یا فعال سازی استیل کوآ اکسیداز، کراتینین پالمیتویل ترانسفراز ۱ و AMP کیناز، کاهش دهد [۱۵]. همچنین، آدیپونکتین بطور غیر مستقیم لیپوپروتیین لیپاز را تحریک می‌کند [۲۶]. نتایج حاصل از سایر مطالعات نشان می‌دهد که میزان لپتین پلاسما به‌طور مستقیم با ذخایر چربی بدن و مقاومت به انسولین در ارتباط است [۱۱، ۲۷]. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ارتباط لپتین با کینتیک VLDL apoB مستقل از این دو متغیر نیست. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، به نظر می‌رسد افزایش میزان لپتین پلاسما در چاقی تنها منعکس کننده میزان ذخایر چربی بدن باشد و اثر مستقیمی بر مقاومت به انسولین یا کینتیک VLDL apoB ندارد [۱۱].

در این مطالعه مشخص گردید که آدیپونکتین از طریق افزایش کاتابولیسم بر میزان پلاسمایی VLDL apoB اثر می‌گذارد و میزان تولید کبدی VLDL apoB تحت تأثیر مقاومت به انسولین است. مقاومت به انسولین ممکن است به همراه میزان پایین آدیپونکتین پلاسما، باعث اختلال در کاتابولیسم لیپوپروتیین‌های غنی از تری گلیسرید توسط لیپوپروتیین لیپاز شود [۲۸]. این اختلال متابولیکی همچنین ممکن است بر کلیرانس لیپوپروتیین‌های اگزوژن مانند شیلومیکرون‌ها و باقیمانده آنها از طریق سازوکار ذکر شده اثر بگذارد.

مطالعه ما یک مطالعه مقطعی است. شواهد مستدل برای نقش آدیپونکتین بر تنظیم متابولیسم apoB نیازمند بررسی های بیشتر با استفاده از حیوانات بدون آدیپونکتین یا استفاده از آدیپونکتین درمانی است.

اخیراً نشان داده شده است که آدیپونکتین دارای اعمال آنتی آتروژنیک متعدد شامل اثرات ضد انعقادی و آنتی اکسیدانی است [۸، ۲۹]. مطالعه ما پیشنهاد کرد که علاوه بر این اثرات، آدیپونکتین ممکن است نقش مهم و مستقلی در

www.SID.ir

Archive of SID

تنظیم میزان VLDL apoB از طریق نقش کنترلی بر میزان کاتابولیسم آن داشته باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی انجمن ملی قلب استرالیا (G03P1171) و انجمن ملی تحقیقات بهداشتی و پزشکی استرالیا انجام گرفته است. نگارندگان بدین وسیله از پشتیبانی مالی و اجرایی این انجمن‌ها، شرکت کننده ها در تحقیق و همه عزیزانی که به نحوی در انجام این پروژه مشارکت داشته اند، صمیمانه سپاسگزاری می نمایند.

مآخذ

1. Stein C, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2522–2525.
2. Krauss R, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 402– 415.
3. Riches F, Watts GF, Naoumova RP, Kelly JM, Croft KD, Thompson GR. Hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 studied with a stable isotope technique in men with visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 414–423.
4. Watts GF, Riches FM, Humphries SE, Talmud PJ, van Bockxmeer FM. Genotypic associations of the hepatic secretion of VLDL apolipoprotein B-100 in obesity. *J Lipid Res* 2000; 41: 481– 488.
5. Ginsberg H, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 325– 331.
6. Kahn B, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473– 481.
7. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 447– 452.
8. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29 –33.
9. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53: 1671–1679.
10. Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Resistin: a new link between obesity and insulin resistance. Clin *Endocrinol* 2001; 55: 437– 438.
11. Unger R. Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159 –5165.
12. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930 –1935.
13. Bruun J, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527–E533.
14. Fasshauer M, Paschke R: Regulation of adipocytokines and insulin resistance *Dùbetologia* 2003; 46: 1594 –1603.
15. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMPactivated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288 –1295.
16. FruebisJ, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets -Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2005–2010.
17. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocytesecreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947– 953.
18. Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patane G, Vigneri R, Frittitta L. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2665–2671.
19. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia. 2003; 46:459–469.
20. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52: 239 –243.
21. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. Serum adiponectin is associated with high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men. *Metabolism* 2004; 53: 589 –593.

www.SID.ir

Archive of SID

22. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344: 1–12.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
24. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4848–4856.
25. Watts GF, Chan DC, Barrett PHR, Susekov AV, Hua J, Song S. Fat compartments and apolipoprotein B-100 kinetics in overweight-obese men. *Obes Res* 2003; 11:152–159.
26. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004; 145: 367–383.
27. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51: 1005–1015.
28. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1118–1122.
29. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002; 80: 696 –702.

www.SID.ir