مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه فروردین- اردیبهشت ۱۳۹۱؛ دوره ۱۱ (شماره ۴) ۳۸۳-۳۷۷

ارتباط غلظت سرمی برخی نشانگرهای التهابی با مولفه‌های هموستاز گلوکز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

زهرا بهادران[۱]، پروین میرمیران[۱]، فرهاد حسین‌پناه*[۱]، فریدون عزیزی[۲]

چکیده

مقدمه: التهاب خفیف و مزمن یکی از عوامل بروز مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ محسوب می‌گردد. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C (hs-CRP) با برخی مولفه‌های هموستاز گلوکز در مبتلایان به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه که به صورت مقطعی بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گرفت، اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی شامل غلظت گلوکز ناشتا، انسولین سرم، فراسنج‌های لیپیدی، سطوح سرمی hs-CRP، اینترلوکین-۶ (IL-6)، فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا (TNF-α) اندازه‌گیری و مقاومت به انسولین به روش مدل هموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین اندازه‌گیری گردید. میانگین غلظت قند خون ناشتا، انسولین سرم، نمایه مقاومت به انسولین و فراسنج‌ها لیپیدی در میان سهک‌های hs-CRP مقایسه و ارتباط بین hs-CRP، IL-6 و TNF-α با نمایه مقاومت به انسولین با استفاده از آنالیز رگرسیون خطی با تعدیل اثر عوامل مداخله‌گر تعیین گردید.

یافته‌ها: میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه ۶/۸±۵۱ سال بود. میانگین تعدیل شده hs-CRP در سهک اول، دوم و سوم به ترتیب ۰/۰۲±۱/۱، ۰/۰۲±۳/۱ و ۰/۰۲±۶/۳ میلی‌گرم در لیتر بود. غلظت انسولین سرم مشخصاً در سهک سوم hs-CRP بالاتر بود (۷/۸ میلی واحد در لیتر در مقایسه با ۴/۴ میلی واحد در لیتر در سهک اول). نمایه مقاومت به انسولین در افراد در سهک سوم hs-CRP بیش از ۲ برابر افراد در سهک اول بود. بر خلاف IL-6 و TNF-α، ارتباط معنی‌داری میان غلظت سرمی hs-CRP با سطوح سرمی انسولین و HOMA-IR مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر بیانگر ارتباط میان غلظت سرمی hs-CRP با غلظت انسولین و نمایه مقاومت به انسولین، مستقل از عوامل مخدوش کننده در مبتلایان به دیابت نوع ۲ بود.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، پروتئین واکنش‌گر C، سیتوکین‌های التهابی

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* ***نشانی:*** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک۲۴، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک: fhospanah@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت:۹۰/۱۲/۰۹ **تاریخ درخواست اصلاح: ۹۱/۰۱/۱۸** **تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۱/۲۷**

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

مقاومت به انسولین به عنوان مهمترین عامل پیشرفت دیابت نوع ۲ و گسترش عوارض مرتبط با آن شناخته شده است [۱]. عوامل متعددی از جمله وراثت، تاثیرات محیط، چاقی و سایر شرایط مرتبط با التهاب و عفونت، با گسترش مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ همراه هستند [۲]. اخیراً این نظر قوت یافته است که درجه خفیف التهاب نقش کلیدی در بروز اختلال در هموستاز گلوکز، اختلال در عملکرد انسولین و پاتوژنز دیابت نوع ۲ دارد [۳،۴]. این فرضیه غالباً از مطالعاتی منشاء گرفته است که ارتباط بین سطوح افزایش یافته (اما در محدوده طبیعی) در گردش نشانگرهای التهابی فاز حاد خصوصا پروتئین واکنشگر C را با شاخص‌های مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ گزارش کرده‌اند [۵،۶]. نتایج مطالعات آینده‌نگر نیز گواه این مطلب هستند که التهاب سیستمیک را می‌توان یک عامل خطر مستقل ابتلا به دیابت در افراد سالم دانست [۷،۸]. پروتئین واکنشگر C یک نشانگر حساس برای التهاب سیستمیک محسوب می‌شود که تولید آن به واسطه سایر سیتوکین‌ها از جمله اینترلوکین-۶ و عامل نکروزه کننده تومور- آلفا تحریک می‌گردد [۹].

در مطالعه حاضر غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا (high-sensitive C reactive protein; hs-CRP) در ارتباط با گلوکز ناشتا، انسولین سرم، مدل هموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین (Homeostasis model assessment insulin resistance; HOMA-IR) و فراسنج‌های لیپیدی در مبتلایان به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش‌ها

بیماران مورد مطالعه

در این مطالعه که به صورت مقطعی بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گرفت، حداقل یک سال سابقه ابتلا دیابت نوع ۲ با تشخیص پزشک متخصص غدد و حداکثر ۶۰ سال سن به عنوان معیارهای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. افراد مورد مطالعه از میان مراجعه کنندگان به انجمن دیابت ایران و درمانگاه غدد پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد بارداری یا شیردهی، مصرف سیگار، تزریق انسولین، مصرف داروهای هورمونی استروژنی، مکمل های آنتی اکسیدانی، رژیم غذایی خاص و یا بیماری هایی که بر روی متغیرهای مورد مطالعه اثر گذار باشد (بیماری‌های کبدی، کلیوی، التهاب حاد یا مزمن) در نظر گرفته شد. بیماران پس از پر کردن فرم رضایت‌نامه مورد ارزیابی قرار گرفتند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید.

اندازه‌گیری شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی

وزن و قد افراد در ابتدای مطالعه و پایان هفته چهارم به ترتیب با ترازوی سکا با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قد سنج با دقت ۰/۵ سانتی متر بدون کفش و با پوشش حداقل اندازه‌گیری گردید؛ نمایه توده بدن از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر مربع) محاسبه گردید. جهت ارزیابی شاخص‌های بیوشیمیایی، نمونه خون وریدی شرکت کنندگان پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی در ابتدا و پایان هفته چهارم گرفته شد و پس از جداسازی لخته از سرم، نمونه‌های سرم در دمای ۷۰- فریزر و تا زمان انجام آزمایشات نگهداری شد.

غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا، به روش الایزا (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) با استفاده از کیت آزمایشگاهی خریداری شده از شرکت Diagnostics Biochem Canada، کانادا، اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا نیز به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی خریداری شده از Diaclone Besancon فرانسه، اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز ناشتا سرم به روش آنزیماتیک (کیت خریداری شده از شرکت پارس آزمون) و با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر اندازه‌گیری

Archive of SID

www.SID.ir

شد. غلظت انسولین سرم نیز با استفاده از کیت آزمایشگاهی خریداری شده از شرکت Mercodia، سوئد، به روش الایزا اندازه‌گیری شد. مقاومت انسولینی با استفاده از مدل هموستاز ارزیابی مقاومت انسولینی محاسبه گردید؛ این نمایه به صورت غلظت پلاسمایی انسولین در حالت ناشتایی (mU/l) در غلظت گلوکز ناشتا سرم (mmol/l) تقسیم بر عدد ۲۲/۵، تعریف می‌گردد [۱۰]. غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید سرم و HDL-C، به روش آنزیماتیک (کیت‌های خریداری شده از شرکت پارس آزمون) با استفاده از دستگاه اتوآنالیزر اندازه‌گیری شد و غلظت LDL-C با استفاده از معادله فریدوالد محاسبه گردید. شاخص آتروژنیک پلاسما از لگاریتم تری‌گلیسرید به HDL-C محاسبه گردید.تغییرات ضریب درون آزمون برای متغیرهای اندازه‌گیری شده کمتر از ۵٪ بود.

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ استفاده شد. توزیع دادها از نظر نرمال بودن با استفاده از آزمون آماری کولموگروف – اسمپیرنوف مشخص گردید. غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C سهک‌بندی گردید (سهک اول کمتر از ۲/۲۳، سهک دوم بین ۲/۲۳ تا ۴/۱۵، و سهک سوم بالاتر از ۴/۱۵). جهت مقایسه میانگین متغیرها بین سهک‌های پروتئین واکنشگر C از آزمون آنالیز کوواریانس با تعدیل اثر عوامل مخدوش‌گر سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن، استفاده گردید. ارتباط بین پروتئین واکنشگر C با گلوکز ناشتا، انسولین سرم و نمایه مقاومت به انسولین با استفاده از آزمون رگرسیون خطی با تعدیل اثر عوامل مخدوش‌گر سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن ارزیابی گردید. سطح معنی‌داری برای همه آزمون‌ها P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه ۶/۸ ± ۵۱ سال بود. بیست و سه نفر از افراد شرکت کننده در مطالعه مرد و ۴۹ نفر زن بودند. میانگین مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدنی افراد نیز به ترتیب ۵/۳ ± ۶ سال و ۱/۴ ± ۲۸/۲ کیلوگرم بر متر مربع بود. میانگین و انحراف معیار غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا به ترتیب ۲/۴۶ ± ۳/۵۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۰/۸۷ ±۲/۸۱ و ۳/۳۶ ± ۱۲/۳۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. در جدول ۱ خصوصیات افراد بر حسب سهک‌های پروتئین واکنشگر C نشان داده شده است. تفاوت معنی‌داری از نظر سن، مدت ابتلا به دیابت میان سهک‌ها وجود نداشت. افراد در سهک بالای پروتئین واکنشگر C نمایه توده بدنی بالاتری نیز داشتند (۲۹/۳ کیلوگرم بر مترمربع در سهک سوم در مقایسه با ۲۷ کیلوگرم بر مترمربع در سهک اول). غلظت گلوکز ناشتا تفاوت معنی‌داری بین سه گروه نداشت اما غلظت انسولین سرم مشخصا در سهک سوم بالاتر بود (۷/۸ میلی واحد در لیتر در سهک سوم در مقایسه با ۴/۴ میلی واحد در لیتر در سهک اول). غلظت کلسترول تام سرم، تری‌گلیسرید و LDL-C و شاخص آتروژنیک پلاسما در سهک سوم hs-CRP بالاتر از سهک اول بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. بین سه گروه از نظر سطوح سرمی اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

در نمودار ۱، میانگین تعدیل شده نمایه مقاومت به انسولین بر حسب سهک‌های پروتئین واکنشگر C نمایش داده شده است. نمایه مقاومت به انسولین بر مبنای HOMA-IR، در افراد با غلظت سرمی hs-CRP در محدوده بالاتر از ۴/۱۵ میلی‌گرم در لیتر، بیش از ۲ برابر افرادی با غلظت سرمی hs-CRP کمتر از ۲/۲۳ میلی‌گرم در لیتر بود.

جدول ۲ ارتباط بین غلظت سرمی شاخص‌های التهابی با گلوکز ناشتا، انسولین سرم و نمایه مقاومت به انسولین را نشان می‌دهد. پس از تعدیل اثر عوامل مخدوش‌گر احتمالی در مدل رگرسیون، ارتباط معنی‌داری میان غلظت سرمی hs-CRP با سطوح سرمی انسولین و HOMA-IR مشاهده شد. غلظت اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور با هیچ کدام از مولفه‌های مرتبط با هموستاز گلوکز ارتباط نداشتند.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱- خصوصیات و متغیرهای بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه بر حسب سهک‌های غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C

متغیر	غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C		
	۲/۲۳ > (۲۴ نفر)	۲/۲۳ – ۴/۱۵ (۲۴ نفر)	۴/۱۵< (۲۴ نفر)
سن (سال)	۵۴ ± ۶/۴	۵۱ ± ۶/۶	۵۰ ± ۷/۱
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۰ ± ۰/۸	۲۸/۹ ± ۰/۸	۲۹/۳ ± ۰/۸†
مدت ابتلا به دیابت (سال)	۸/۰ ± ۵/۹	۶/۰ ± ۳/۴	۶/۴ ± ۵/۴
گلوکز ناشتا سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۵۸ ±۱۶	۱۵۲ ±۱۶	۱۶۴ ±۱۶
انسولین سرم (میلی واحد بر لیتر)	۴/۴ ± ۰/۸	۶/۷ ± ۰/۸	۷/۸ ± ۰/۸‡
پروتئین واکنشگر C (نانوگرم بر میلی لیتر)	۱/۱ ± ۰/۰۲	۳/۱ ± ۰/۰۲	۶/۳ ± ۰/۰۲‡
اینترلولین- ۶ (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۲/۸ ± ۰/۲	۲/۷ ± ۰/۲	۲/۹ ± ۰/۲
فاکتور نکروزه کننده تومور- آلفا (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۱۲/۳ ± ۰/۷	۱۳/۱ ± ۰/۷	۱۱/۵ ± ۰/۷
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۸۱ ± ۹	۱۸۶ ± ۹	۱۹۴ ± ۹
تری گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۴۵ ± ۱۵	۱۵۵ ± ۱۵	۱۷۰ ± ۱۵
HDL- کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۴۹ ± ۲/۴	۴۹ ± ۲/۴	۴۸ ± ۲/۴
LDL- کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۰۲ ± ۷	۱۰۶ ± ۷	۱۱۲ ± ۷
شاخص آتروژنیک پلاسما	۰/۴۳ ± ۰/۰۵	۰/۴۸ ± ۰/۰۵	۰/۵۳ ± ۰/۰۵

مقادیر (بجز سن و مدت ابتلا به دیابت) میانگین ± خطای استاندارد هستند (آزمون کوواریانس با تعدیل اثر سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن)

† مقادیر P کمتر از ۰/۰۵

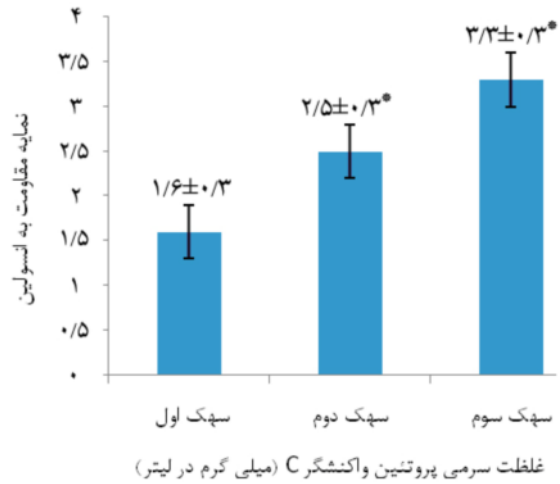
‡ مقادیر P کمتر از ۰/۰۱

جدول ۲- ارتباط بین غلظت سرمی شاخص‌های التهابی با نمایه مقاومت به انسولین در مبتلایان به دیابت نوع ۲

متغیر	پروتئین واکنشگر C	اینترلوکین ۶	فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا
گلوکز ناشتا سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)[۱]	۰/۱۱	-۰/۱۶	۰/۰۶
انسولین سرم (میلی واحد بر لیتر)	۰/۳۳†	۰/۰۲	-۰/۱۴
نمایه مقاومت به انسولین	۰/۴۱†	-۰/۰۸	-۰/۰۹
نمایه توده بدن(کیلو گرم بر متر مربع)	۰/۲۹†	-۰/۰۲	-۰/۱۱

[۱] مقادیر بصورت β استاندارد (P-value) گزارش شده‌اند (آنالیز رگرسیون خطی با تعدیل اثر سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن)

† مقادیر P کمتر از ۰/۰۱



نمودار ۱- میانگین تعدیل شده نمایه مقاومت به انسولین بر حسب سهک‌های پروتئین واکنشگر C
(آنالیز کواریانس با تعدیل اثر سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن، ۰/۰۱ >P* برای تفاوت با سهک اول)

Archive of SID

www.SID.ir

بحث

پژوهش حاضر نشان داد میان پروتئین واکنشگر C با غلظت انسولین و نمایه مقاومت به انسولین، مستقل از عوامل مخدوش کننده سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن، در مبتلایان به دیابت نوع ۲ ارتباط معنی‌دار وجود دارد. در مورد سایر نشانگرهای التهابی شامل اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا ارتباطی مشاهده نشد. به علاوه غلظت پروتئین واکنشگر C با نمایه توده بدن نیز ارتباط مستقیم داشت.

پیش از این Lu و همکاران [۱۱] گزارش کرده بودند که نمایه مقاومت به انسولین با سطوح در گردش پروتئین واکنشگر C، مستقل از نمایه توده بدن و چاقی شکمی در ارتباط است (β=۰/۱۴۷). در مطالعه حاضر نیز ارتباط بین سطوح hs-CRP با انسولین سرم و نمایه مقاومت به انسولین پس از تعدیل اثر نمایه توده بدن همچنان معنی‌دار باقی ماند. اما مطالعات دیگری این رابطه را وابسته به توده چربی بدن و خصوصا چربی احشایی دانسته‌اند [۱۲،۱۳]. این فرضیه که چاقی و خصوصاً فعال شدن بافت آدیپوز می‌تواند بواسطه آزاد کردن فاکتورهای التهابی در بدن، مقاومت به انسولین را سبب گردد، به دلایلی مورد توجه واقع گردیده است؛ اول آنکه نسبت بالایی از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مبتلا به اضافه وزن و چاقی هستند و چاقی یک عامل خطر برای گسترش دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود. دوم آنکه افزایش متابولیت‌های مشتق از آدیپوسیت‌ها نظیر اسیدهای چرب و سیتوکین‌های التهابی در افراد چاق، زمینه را برای ایجاد مقاومت به انسولین فراهم می‌سازد [۱۴]. برخی آدیپوسیتوکین‌های پیش التهابی مستقیما سیستم پیامرسانی انسولین را مهار می‌کنند. احتمالاً تاثیر این آدیپوسیتوکین‌ها از طریق تنظیم کننده‌های اصلی واکنش‌های التهابی، از جمله Nuclear factor kappa β و مسیرهای پیامرسانی c-Jun NH2-terminal kinase (JNK)/AP-1، تعدیل بیان ژن‌های کد کننده پروتئین‌های التهابی و متعاقباً تغییر در عملکرد انسولین رخ می‌دهد [۱۵،۱۶].

در مطالعه‌ای که Yuan و همکاران [۱۷] انجام دادند غلظت سرمی hs-CRP در افراد تازه تشخیص داده شده برای اختلال تحمل گلوکز (Impaired glucose tolerance; IGT) و دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم بالاتر بود (۳/۵۶، ۲/۴۶ و ۰/۴ میلی‌گرم در لیتر به ترتیب در IGT، دیابت نوع۲ و افراد سالم). در این مطالعه بین hs-CRP و حساسیت به انسولین، HDL-C و سطوح آدیپونکتین همبستگی معکوس، و میان hs-CRP با فشارخون سیستولیک، گلوکز ناشتا و ۲- ساعته، نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، غلظت انسولین ناشتا و پس از صرف غذا، همبستگی مستقیم وجود داشت. نکته قابل توجه در این مطالعه ارتباط مستقل معکوس آدیپونکتین با hs-CRP بود. آدیپونکتین بواسطه تاثیر مهاری بر فعالیت فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا و اینترلوکین-۶ (سیتوکین‌های پیش التهابی القاء تولید کبدی پروتئین واکنشگر C)، در تنظیم تولید CRP نقش دارد و بر این اساس بنظر می‌رسد ارتباط بین التهاب و گسترش مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ با واسطه‌گری آدیپونکتین رخ می‌دهد [۱۷].

در مطالعه حاضر ارتباطی بین سطوح سرمی اینترلولین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا با مولفه‌های هموستاز گلوکز مشاهده نشد اما نکته قابل توجه آنکه غلظت سرمی فاکتور نکروزه کننده کننده تومور-آلفا با مدت زمان ابتلا به دیابت رابطه مستقیم معنی‌دار داشت. مطالعات در زمینه ارتباط بین سطوح سیتوکین‌های پیش التهابی مذکور با دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین اتفاق نظر ندارند؛ برخی مطالعات این دو نشانگر التهابی را عامل موثر در بروز مقاومت به انسولین دانسته‌اند و برخی دیگر این ارتباط را نفی کرده‌اند. Swaroop و همکاران بر اساس ارزیابی‌های خود به این نتیجه دست یافتند که فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا ارتباط قوی با عملکرد سلول‌های بتا و HOMA-IR دارد و این سیتوکین پیش التهابی را در پاتوژنز دیابت نوع ۲ دخیل دانسته‌اند [۱۸]. در مقابل Cary و همکاران نه تنها تفاوتی میان سطوح اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا در افراد دیابتی در مقایسه با افراد سالم مشاهده نکردند بلکه ارتباط این نشانگرهای التهابی ارتباطی با مقاومت به انسولین را نیز منتفی دانستند [۱۹]. وجه اشتراک نتایج این دو مطالعه تنها در همبستگی معکوس میان غلظت فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا و نمایه توده بدن است. پیش از Swaroop،

Archive of SID

www.SID.ir

مطالعه Plomgaard نیز سطوح پلاسمایی افزایش یافته فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا و گیرنده‌های آن را را در افراد دیابتی تایید کرده و ارتباط مستقل این سیتوکین را با مقاومت به انسولین نشان داده بود [۲۰]. به علاوه محتوای عضلانی فاکتور نکروزه کننده تومور-آلفا نیز در افراد دیابتی در مقایسه با افراد سالم بالاتر بود. بررسی سطوح اینترلوکین-۶ در زنان مبتلا به دیابت بارداری نیز نشان دهنده افزایش غلظت این سیتوکین در دیابت بارداری و همبستگی آن با نمایه HOMA-IR بود [۲۱]. سازوکار ارتباط بین مسیرهای التهابی با مقاومت به انسولین تا حدودی شناسایی شده است. فاکتور نکروزه کننده تومور- آلفا، اتو فسفوریلاسیون زیرواحدهای تیروزین گیرنده انسولین را مهار و فسفوریلاسیون واحدهای سرین در سوبسترای گیرنده انسولین را القاء می‌کند. علاوه بر این فاکتور نکروزه کننده تومور- آلفا قادر به مهار بیان ژنی گیرنده انسولین نیز هست. اینترلوکین-۶ نیز مسیر پیامرسانی انسولین را بواسطه پروتئین SOCS-3 (Suppressor of cytokine signaling-3) مختل می‌کند [۲۲].

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه پایین و عدم امکان استفاده از روش‌های دقیق‌تر در ارزیابی مقاومت به انسولین مانند روش کلامپ اشاره نمود.

در مجموع نتایج این بررسی بیانگر ارتباط بین پروتئین واکنشگر C، نشانگر پایای التهاب سیستمیک، با سطوح سرمی انسولین و نمایه مقاومت به انسولین، مستقل از عوامل مخدوش کننده سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن، در مبتلایان به دیابت نوع ۲ بود. بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش و سایر مطالعات مرتبط به نظر می‌رسد تاکید بر مداخلات درمانی و شیوه زندگی در جهت تعدیل واکنش‌های التهابی در مبتلایان به مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌تواند راهکار مناسبی در پیشگیری از گسترش دیابت نوع ۲ و عوارض مرتبط با آن در این بیماران باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب قدردانی و تشکر خود را از رییس محترم انجمن دیابت ایران، جناب آقای دکتر اسداله رجب، شرکت کنندگان در طرح، و پرسنل محترم درمانگاه و آزمایشگاه پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم اعلام می‌دارند. مقاله حاضر از نتایج طرح پژوهشی کد ۳۳۳ و با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نگارش گردیده است.

مأخذ

1- Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340(8825):925-9.
2- Rao G. Insulin resistance syndrome. *Am Fam Physician* 2001; 63(6):1159-63.
3- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25(1):4-7.
4- Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61 Suppl 1:S9-S18.
5- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
6- Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. Association between C-reactive protein and insulin resistance in a Japanese population: the Minoh Study. *Intern Med* 2005; 44:542-547.
7- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Betes* 2003; 52(7):1799-805.
8- Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes a metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25(11):2016-21.
9- Nyström T. C-reactive protein: a marker or a player? *Clin Sci* (Lond) 2007; 113(2):79-81.
10- Hanley AJ, Stern MP, Williams K, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. *Diab care* 2002; 25: 1177-84.
11- Lu B, Yang Y, Yang Z, Feng X, Wang X, Zhang Z, Hu R. Insulin resistance in Chinese patients with type 2 diabetes is associated with C-reactive protein independent of abdominal obesity. *Asc Diabetol* 2010; 9:92.

Archive of SID

www.SID.ir

12-Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1327-31.
13-Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1986-91.
14-King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl):1527-34.
15-Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk. **Science**; 293:1673–1677.
16-Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M. Hotamisligil GS: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420:333–6.
17-Yuan G, Zhou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F, et al. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diab Res Clin Pract* 2006; 72: 244-50.
18-Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF-α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2012; 135: 127-30.
19-Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, Anderson MJ, Olsen DB, Saltin B, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia* 2004; 47(6):1029-37.
20-Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF-α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2012; 135:127-30.
21-Yu F, Xue YM, Li CZ, Shen J, Gao F, Yu YH, Fu XJ. Association of serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels with insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27(6): 799-801.

Archive of SID

www.SID.ir