

بررسی تغییرات برخی از هورمونهای آندروژنیک در خانم‌های مقاوم به انسولین و ارتباط آن با سطوح سرمی لپتین و آدیپونکتین

محسن دشتی^۱، مهدی صائب^۲، محمد فضیلتی^۳

^۱ دانش آموخته کارشناسی ارشد، رشته بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، مرکز اصفهان، ایران.

^۲ هیات علمی، رشته بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، مرکز اصفهان، ایران.

^۳ هیات علمی، رشته بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، مرکز اصفهان، ایران.

چکیده

چاقی معمولاً با افزایش توده چربی بدن، فشار خون بالا و دیابت نوع ۲ همراه است که در نتیجه آن خطر بیماری‌های عروق کرونر و مرگ ومیر افزایش می‌یابد. چاقی و مقاومت به انسولین از ویژگی‌های اصلی بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد. بنابراین در سالهای اخیر شناخت دقیق مکانیسم‌های دخیل در ایجاد دیابت در اولویت قرار گرفته است. از آنجائیکه ارتباط بین آدیپوسیتوکین‌هایی همانند لپتین و آدیپونکتین با هورمونهای جنسی و محور هیپوفیز هنوز به درستی مشخص نشده است و هیپرانسولینمی از طریق اثر بر محور هیپوفیز می‌تواند تولید آندروژن‌ها را تحریک کند به نظر می‌رسد بررسی پروفایل هورمونهای آندروژنیک نظیر تستوسترون، DHEA-S و DHT در افراد با مقاومت به انسولین و ارتباط آن با آدیپوسیتوکین‌هایی نظیر آدیپونکتین و لپتین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد. هورمون‌های مشتق شده از بافت چربی تحت عنوان آدیپوسایتوکین که در خون ترشح شده و از طریق آن اثرات خود را در بافتهای محیطی اعمال می‌نمایند. آدیپونکتین هورمونی است که از طریق اثر بر گیرنده‌های خود (AdipoR1&R2) سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. لپتین عمدتاً توسط سلول‌های چربی ترشح شده، مصرف کالری را کاهش و استفاده از انرژی را افزایش می‌دهد. ما در این تحقیق در آزمایشگاه تخصصی پروفیسور صائب (شیراز) از دو گروه ۶۰ نفره به عنوان گروه تست و کنترل نمونه برداری کردیم و پارامترهای مورد نظر (لپتین، آدیپونکتین، انسولین، تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون (DHT) و دی‌هیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA-S) به روش الیزای سانویچی و الیزای رقابتی و با استفاده از دستگاه الیزا ریدر مدل Hipperion MR4+ اندازه گیری کردیم. جهت بررسی اختلاف آماری بین دو گروه از روش آماری t-Test با استفاده از نرم افزار آماری SPSS استفاده کردیم که نتایج به این صورت بود که بین پارامترهای لپتین، انسولین، تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون (DHT)

مطالعات علوم زیستی و زیست فناوری

Online ISSN: ۲۴۷۶-۴۴۹۳

دوره ۱۰، شماره ۱، بهار ۱۴۰۳

Print ISSN: ۲۵۳۸-۲۰۲۰

صفحات ۳۰-۸

www.irijournals.com

و دی هیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA-S) همبستگی وجود دارد و فقط پارامتر آدیپونکتین با افزایش انسولین کاهش می یابد:

واژه‌های کلیدی: لپتین، آدیپونکتین، هورمونهای آندروژنیک، مقاومت به انسولین

مقدمه

چاقی و مقاومت به انسولین از ویژگی‌های اصلی بیماران دیابتی نوع ۲ می باشد (karimi et al., 2005). در این بیماران مقاومت به انسولین زمانی اتفاق می افتد که به دنبال جبران هموستاز گلوکز، سطوح انسولین بالا رفته ولی نمی تواند به گیرنده‌هایش متصل شود. بنابراین عملکرد انسولین مختل شده و بدن باید انسولین بیشتری بسازد تا بتواند قندخون را کنترل کند در نهایت هیپرانسولینمی اتفاق می افتد (دکترصادقیان، ۱۳۸۴). مقاومت به انسولین میتواند زمینه ساز تعدادی از بیماریها از جمله فشار خون بالا، اختلال در لیپیدهای خون به خصوص بالا رفتن تری گلیسرید و پایین آمدن سطح خونی HDL و بیماریهای قلبی عروقی باشد (Merat et al., 2011).

هیپرانسولینمی همچنین یک فاکتور شناخته شده در سندرم تخمدان پلی کیستیک است. سندرم تخمدان پلی کیستیک شایعترین علت اندوکرینولوژی است که در ۱۵/۲٪ از زنان ایرانی که به سن تولید مثل رسیده‌اند یافت شده و احتمال نازائی را در آنها افزایش می دهد.

مطالعات نشان داده است که انسولین به طور مستقیم و غیر مستقیم بر هیپوفیز اثر گذاشته و تولید آندروژنهای تخمدانی را تحریک می کند که به دنبال آن مقادیر بالای آندروژنها سبب جلوگیری از تخمگذاری و نازائی می‌گردد (Mehrabian et al., 2011).

در افراد با مقاومت به انسولین، عملکرد این هورمون در بافت چربی و به خصوص چربی شکمی با نقص روبرومی شود. بافت چربی از طریق تولید و ترشح هورمونهای نظیر لپتین، آدیپونکتین، $TNF-\alpha$ و رزیستین نقش مهمی در مقاومت به انسولین ایفا میکند (mohammazadeh et al., 2008).

آدیپونکتین هورمونی است که از طریق اثر بر گیرنده‌های خود (AdipoR1&R2) و فعال سازی AMPK سبب افزایش حساسیت به انسولین می شود و کاهش وزن به طور معنی داری با افزایش آدیپونکتین پلازما در ارتباط است (Haluzik et al., 2004).

براساس نتایج تحقیقات لپتین هورمونی است که از طریق مهار اشتها و تحریک ترموژنز سبب افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، کاهش گلوکز و کاهش وزن بدن می شود (Morton et al., 2005).

مطالعاتی که در زمینه ارتباط هورمونهای آندروژنی با چاقی و خصوصاً توزیع چربی در زنان صورت گرفته است نتایج متناقضی را نشان می دهد به طوری که بین نمایه توده بدن^۱ (BMI) با مقدار چربی اندازه گیری شده و سطوح تستوسترون سرم ارتباط منفی و نیز ارتباط مثبت یافت شده است (محسن مداح، ۱۳۸۱).

تستوسترون آندروژن اولیه در خیلی از بافتهای بدن است و در بافتهایی که آنزیم $\alpha-5$ ردوکتاز وجود دارد به متابولیت فعال خود که دی هیدروتستوسترون یا DHT است تبدیل می شود (Yarrow et al., 2012).

Nishizawa و همکاران در سال ۲۰۰۲ مطرح کردند که هورمون تستوسترون سبب کاهش تولید آدیپونکتین در پلازما و افزایش ریسک مقاومت به انسولین و بیماری آتروسکلروزیس در مردان می‌شود (Nishizawa et al., 2002).

در مطالعه دیگری yared و همکاران در سال ۲۰۰۶ ارتباط مثبت بین SHBG^۲ و سطوح سرمی لپتین، آدیپونکتین را در افراد سالم نشان دادند (Gannag-yared et al., 2006).

^۱- Body Mass index

^۲ - Sex hormone binding globulin

بر اساس مطالعه Tworoger و همکاران در سال ۲۰۰۷ بین افزایش هورمون ادیپونکتین با کاهش حساسیت به انسولین و ریسک ابتلا به سرطان سینه ارتباط وجود دارد (Tworoger et al., 2007).

Yorow و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که هورمون تستوسترون در یک رفتار وابسته به دوز سبب کاهش توده چربی احشایی می‌شود و تجویز آن به مردان هیپوگنادیسم سبب کاهش سطح سرمی ادیپونکتین می‌شود (Yarrow et al., 2012).

شیوع دیابت در طول دو دهه گذشته از حدود ۳۰ میلیون نفر در سال ۱۹۸۵ به ۲۸۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ رسیده و پیش‌بینی می‌گردد که در آینده و در سال ۲۰۳۰ تعداد افراد مبتلا به ۴۳۸ میلیون نفر برسد (Ahangarpour et al., 2013).

بنابراین در سالهای اخیر شناخت دقیق مکانیسم‌های دخیل در ایجاد دیابت در اولویت قرار گرفته است. از آنجائیکه ارتباط بین ادیپوسیتوکین‌هایی همانند لپتین و ادیپونکتین با هورمون‌های جنسی و محور هیپوفیز هنوز به درستی مشخص نشده است و هیپرانسولینمی از طریق اثر بر محور هیپوفیز می‌تواند تولید آندروژنها را تحریک کند به نظر می‌رسد بررسی پروفایل هورمون‌های آندروژنیکی نظیر تستوسترون، DHEA-s و DHT در افراد با مقاومت به انسولین و ارتباط آن با ادیپوسیتوکین‌هایی نظیر ادیپونکتین و لپتین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد.

ادیپونکتین هورمون جدیدی است که با تأثیر بر بخش‌های مختلف سیستم تولید مثلی در کنترل باروری جنس نر و ماده نقش عمده‌ای دارد. از بین تعداد محدودی از ادیپوسیتوکین‌های ترشح شده توسط بافت چربی ادیپونکتین به دلیل نقش ویژه آن در بروز دیابت و بیماری‌های عروقی در انسان به طور ویژه مورد توجه قرار گرفته است (Mitchell et al., 2005). ادیپونکتین حدود ۰/۰۵٪ پروتئین‌های سرم را در انسان تشکیل می‌دهد که غلظت آن در مقایسه با سایر هورمون‌ها قابل توجه می‌باشد. ادیپونکتین با اثر بر بخش‌های مختلف سیستم تولید مثلی مانند هیپوفیز، هیپوتالاموس، تخمدان، رحم، آووسیت، رویان و بیضه در باروری جنس ماده و نر نقش دارد (Mitchell et al., 2005).

لپتین نیز هورمون اصلی مترشح از بافت چربی می‌باشد ولی گیرنده‌های آن در سلول‌های هیپوتالاموسی، هیپوفیزی، سلول‌های غدد پستانی، گرانولوزا و تیکای فولیکول‌های تخمدانی، سلول‌های اندومترיום رحم، جفت و جسم زرد شناسایی شده است و در این بافت‌ها دارای اثرات متعدد و گسترده می‌باشد (Chilliard et al., 2001). هم چنین لپتین با اکثر هورمون‌های هیپوتالاموسی، هیپوفیز و آدرنال در جهت تعدیل و تنظیم عملکردشان در ارتباط می‌باشد. بین غلظت پلاسمایی هورمون لپتین با انسولین همبستگی بالایی وجود دارد و نشان داده شده که کاهش در ترشح لپتین در اثر محدودیت تغذیه، کاهش ترشح انسولین را به دنبال داشته که متعاقب آن کاهش آزادی سازی LH را از هیپوفیز به دنبال دارد (Miller et al., 2002). بنابراین هورمون لپتین را میتوان واسطه‌ای بین میزان تغذیه یا ذخایر انرژی بدن و هورمون‌های تولید مثلی دانست که انرژی لازم را برای فرآیندهای تولیدمثل نرمال فراهم می‌کنند. لپتین به طور مستقیم از طریق گیرنده‌های هورمونی موجود در سطح سلولی ترشح کننده GnRH، میزان ترشح آن را کنترل و بنابراین بر میزان آزادسازی LH و FSH موثر است. آندروژن تستوسترون از ترشح لپتین جلوگیری می‌کند در حالی که استروژن سنتز لپتین را سبب می‌شود. وجود گیرنده‌های لپتین در سلول‌های تخمدانی باعث رشد و توسعه فولیکول‌ها و آووسیت‌های بالغ می‌شوند.

ثابت شده است که آدیپونکتین و لپتین اثرات افزایش دهنده حساسیت به انسولین دارند. آدیپونکتین مهمترین آدیپوسایتوکاینی بوده است که به منظور ابداع روش های متعدد درمانی در اختلالات مربوط به چاقی و دیابت تحت مطالعات علمی وسیع قرار گرفته است (Clarek et al., 2008).

با توجه به شیوع چاقی در سالهای اخیر و پیدایش مقاومت به انسولین در آن این اختلال در بلند مدت در خانمها می تواند منجر به ناباروری در خانمها گردد. زیرا مقاومت به انسولین باعث اختلال در سیکل تخمدانی می شود. از آنجائیکه هورمون های آدیپونکتین، لپتین و انسولین نقش محوری بر فرآیند متابولیسم انرژی و فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و تخمدان دارد. بنابراین بررسی تغییرات و سنجش این هورمون ها در خانمهای مقاوم به انسولین می تواند اطلاعات جالبی از وضعیت این هورمونها را در خانمها ارائه نماید.

ساختار ژن و پروتئین آدیپونکتین

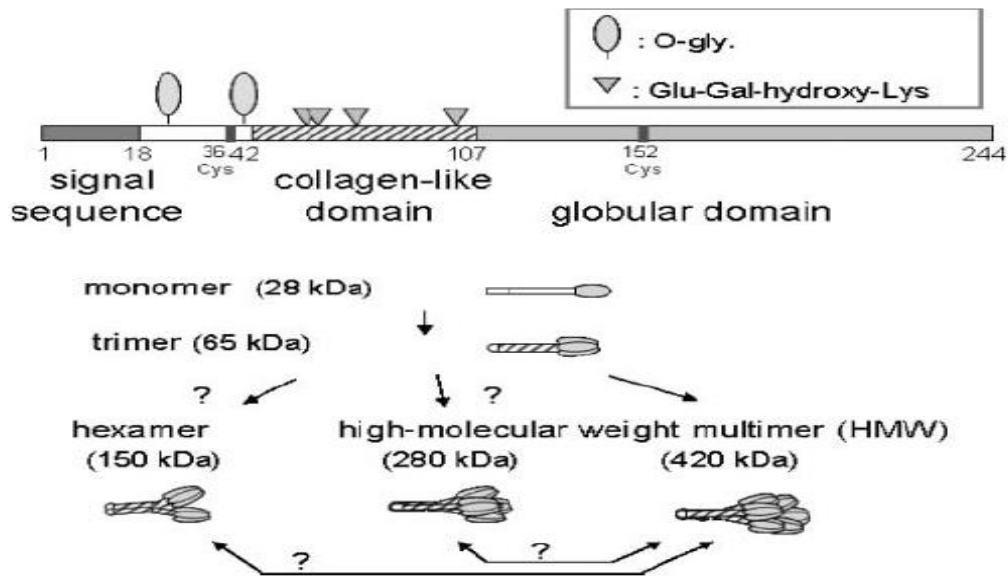
DNA آدیپونکتین از ۳ اگزون تشکیل شده است. اولین اگزون دارای ۳۰ bp است و ۸/۵ kb بالادست اگزون ۲ با طول ۱۶۲۶ bp ۲۲۹ قرار می گیرد (Das et al., 2001).

اگزون ۲ حاوی کدون شروع AUG و اولین متیونین است و نیمی از ناحیه شبه کلاژن را کد می کند. اینترون ۲ حاوی ۱۶۲۶ باز است و بدنبال آن اگزون ۳ که نیمی دیگر از ناحیه شبه کلاژن و تمام ناحیه کروی انتهای کربوکسیل را کد می کند و نیز ناحیه ترجمه نشونده انتهای ۳ را دربرمی گیرد، قرار گرفته است. در نواحی اتصال همه اگزون ها و اینترون ها ناحیه برش GT/AG، توالی حفاظت شده ناحیه دهنده (5' GT) و ناحیه پذیرنده 3' وجود دارد. آنالیز ناحیه پروموتور ژن آدیپونکتین در انسان و موش نشان می دهد که مانند سایر ژنهای موثر در تنظیم تمایز فاقد جعبه TATA است (Das et al., 2001). ژن آدیپونکتین در موش بر روی کروموزم ۱۶ بین بندهای ۳ و ۴ (Ukkola et al., 2002) و در انسان بر روی کروموزم 3q27 قرار گرفته است (Berg et al., 2002).

آدیپونکتین یک پروتئین تک واحدی با وزن مولکولی ۳۰ کیلودالتون است. آدیپونکتین انسان دارای ۲۴۴ اسیدآمینو است (Scherer et al., 1995).

که ترکیبی از توالی نشانه در انتهای N آمینی، یک ناحیه غیرهمسان، توالی کلاژنی با انتهای آمینی و ناحیه ای حاوی ۷۲ تکرار از گلیسین-X-X می باشد. آدیپونکتین توسط سلول های چربی ترشح شده و در اثر تغییرات پس از ترجمه به چندین زیرواحد مختلف تبدیل می شود (Wang et al., 2002).

منومر ۳۰ کیلو دالتونی آدیپونکتین در گونه های مختلف دارای ۲۴۰ تا ۲۴۷ اسیدآمینو می باشد، که اسیدهای آمینه ۷-۱ مربوط به ناحیه بسیار متغیر توالی پیام، اسیدهای آمینه ۱۱۱-۴۵ مربوط به ناحیه شبه کلاژنی که جهت تشکیل ساختمانهای دوم پروتئین ضروری است و اسیدهای آمینه ۲۴۰-۱۱۲ مربوط به ناحیه کروی (انتهای کربوکسیل) و مسوول بروز اثرات فیزیولوژیک آدیپونکتین می باشند. ناحیه کروی انتهای کربوکسیل شباهت ساختمانی با بسیاری از پروتئینهای دارای ناحیه کروی مانند کلاژنهای نوع ۸ و ۱۰، زیر واحدهای فاکتور C1q کمپلمان و $TNF-\alpha$ نشان می دهد. ساختمان سه بعدی هورمون شباهت بسیار زیادی با $TNF-\alpha$ دارد. نقطه ایزوالکتریک آدیپونکتین ۵/۷ می باشد. شکل ۲-۲ ساختمان پروتئین آدیپونکتین در انسان را نشان می دهد (Donohue, 2008).



شکل ۱: ساختمان پروتئین ادیپونکتین در انسان (Richards et al., 2006)

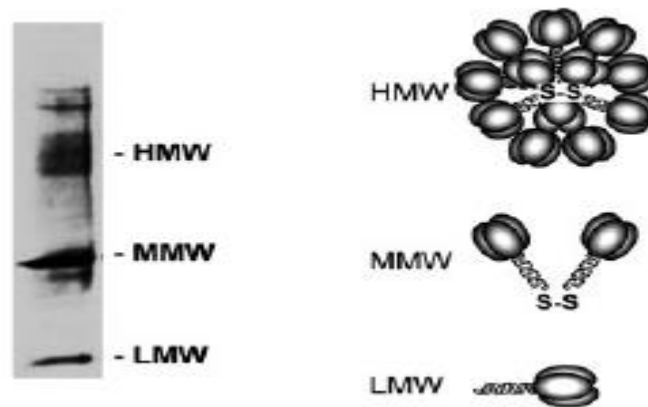
الکتروفورز ژلی دو بعدی روی آدیپونکتین نوترکیب تولیدشده توسط باکتری *E.coli* فقط یک زیرواحد از آدیپونکتین را نشان داده است. این نتایج نشان می دهد که تغییرات پس از ترجمه و ایجاد چندین فرم از آدیپونکتین فقط در سلول های چربی پستانداران رخ می دهد (Wang et al., 2002).

اشکال مختلف آدیپونکتین خالص شده از سلول های چربی 3T3-L1 هیدروکسیله و گلیکوزیله هستند که در ایجاد انواع مختلف این پروتئین ایفای نقش می کنند. Wang و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که گلیکوزیلاسیون روی ۴ ریشه لیزین در ناحیه کلاژنی پروتئین رخ می دهد. جایگزینی ریشه های لیزین با ریشه های آرژینین سبب کاهش اثر انسولین در مهار تولید گلوکز توسط کبد می شود که این امر نشان دهنده نیاز به وجود ریشه های لیزین گلیکوزیله شده برای عملکرد بیولوژیک آدیپونکتین است (Wang et al., 2002).

این پروتئین به صورت کمپلکس های پروتئینی یا چند زیرواحدی در گردش خون است. مونومرها هرکدام دارای وزن مولکولی ۳۰ کیلودالتون بوده و از ناحیه کروی به هم متصلند. این مجموعه یک پروتئین سه زیرواحدی را ایجاد می کنند (Berg et al., 2002). این اجزای سه زیرواحدی از طریق باندهای دی سولفیدی در ناحیه کلاژنی خود به همدیگر متصل شده و ساختارهایی با وزن مولکولی بالاتر را ایجاد می کنند (Berg et al., 2002).

آدیپونکتین های موجود در سرم انسانی در دو دسته کلی تقسیم می شوند: ترکیبی از دو جزء سه زیرواحدی که به عنوان کمپلکس با وزن مولکولی کم (LMW)، تقریباً ۱۸۰ کیلودالتون است یا ساختارهای بالاتر که کمپلکس های بزرگتری از ۱۲ تا ۱۸ زیرواحد هستند و ۴ تا ۶ جزء سه زیرواحدی دارند که تقریباً ۳۶۰ تا ۵۴۰ کیلودالتون وزن دارد (Pajvani et al., 2003).

این ساختار بالاتر به عنوان کمپلکس هایی با وزن مولکولی بالا (HMW) شناخته می شوند و فرم بالغ یافت شده در انسان هستند (شکل ۲-۳). ایجاد چند زیرواحدی های (LMW و HMW) بستگی به ایجاد باندهای دی سولفیدی توسط سیستم های شماره ۳۹ (Cys-39) دارد (Pajvani et al., 2003).



شکل ۲- ساختار مولتی مر آدیپونکتین (Kadowaki & Yamauchi, 2005)

کمپلکس های LMW و HMW درون سلول های چربی ایجاد می شوند و پس از ترشح به جریان خون دچار شکست های پروتئولیتیک بیشتری می شوند. به عنوان مثال، ناحیه کروی آدیپونکتین در سطح معنادار فیزیولوژیک در پلاسمای انسان وجود دارد و همین ناحیه است که عملکرد بیولوژیک دارد (Chandran *et al.*, 2003; Hug *et al.*, 2004). شکل دارای وزن مولکولی بالای (HMW) آدیپونکتین با ۱۲ تا ۱۸ زیر واحد فراوانترین نوع آدیپونکتین در پلاسما و نسبت به سایر اشکال، فعالیت می باشد. اختلافهایی در عملکرد بیولوژیک اشکال مختلف مشاهده شده است، بطور مثال تنها شکل هگزامری و کمپلکسهای با وزن مولکولی بالا توانایی فعال سازی فاکتور نسخه برداری هسته ای NF- κ B را دارا هستند (Wong *et al.*, 2008).

میانگین غلظت آدیپونکتین HMW در زنان $4/9 \pm 7/8 \mu\text{g/ml}$ و در مردان $3/7 \pm 4/8 \mu\text{g/ml}$ است. میانگین آدیپونکتین تام سرم در زنان $5/1 \pm 9/7 \mu\text{g/ml}$ و در مردان $1 \pm 6/9 \mu\text{g/ml}$ است. در مطالعه ای دیگر مقدار سرمی آدیپونکتین HMW در مردان $2-5 \mu\text{g/ml}$ و در زنان $2-9 \mu\text{g/ml}$ مقدار نوع MMW در مردان $2-5 \mu\text{g/ml}$ و در زنان $2-8 \mu\text{g/ml}$ و مقدار LMW متصل به آلبومین در هر دو جنس $1-4 \mu\text{g/ml}$ می باشد (Be *et al.*, 2006; Aso *et al.*, 2006; towski, 2003). در مطالعه ناکانو و همکاران گزارش گردید که در سرم موشهای نر آدیپونکتین عمدتاً به شکل هگزامر و در سرم موشهای ماده مقادیر مشابهی از انواع HMW و هگزامر وجود دارد و بطور کلی در هر دو جنس نر و ماده میزان آدیپونکتین HMW در بافت چربی بیشتر از سرم می باشد (Nakano *et al.*, 1996). آدیپونکتین در پلاسما بسیار پایدار است بطوریکه نیمه عمر پاکسازی آن از خون در حدود ۳۲ دقیقه می باشد (Aso *et al.*, 2006).

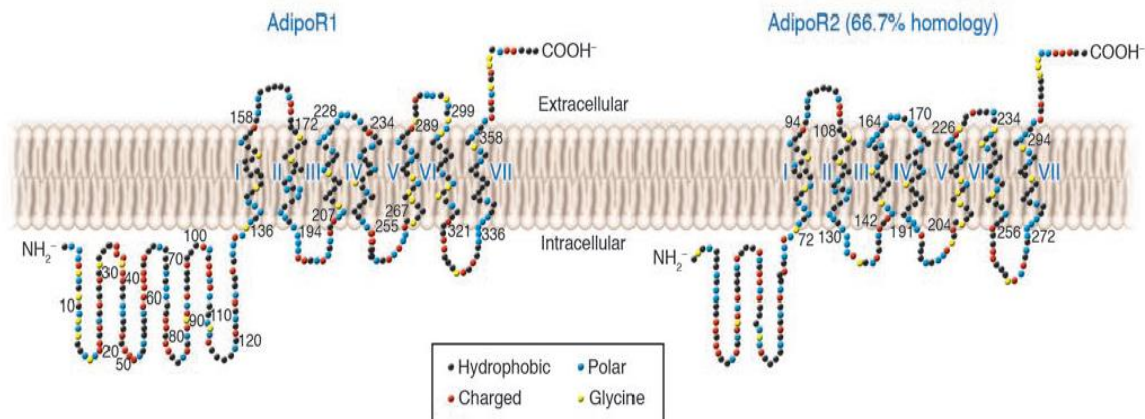
بیان ژن آدیپونکتین

آنالیز نتایج به دست آمده توسط روش نورترن بلاتینگ نشان داد که آدیپونکتین در انسان توسط رونویسی از ژن Apm1 ساخته می شود (Maeda *et al.*, 1996). ژن آدیپونکتین محدوده ۱۷ کیلوبازی از کروموزوم 3q27 در انسان را اشغال می کند (Vionnet *et al.*, 2000). ژن apM1 دارای ۳ اگزون و ۲ اینترون است و تنها در سلول های چربی انسان یافت شده است و در عضلات اسکلتی، روده کوچک، جفت، رحم، کلیه، شش، مغز و یا قلب وجود ندارد. بنابراین ژن apM1 تنها در بافت چربی بیان می شود (Maeda *et al.*, 1996). اختصاصیت ژن apM1 در بافت چربی در سایر گونه ها از جمله موش و موش صحرائی نیز ثابت شده است (Hu *et al.*, 1996). بیان ژن apM1 به سلول های بالغ چربی محدود شده است و بیان اولیه

ژن در ۴ روز اولیه تمایز پیش ساز سلول های چربی دیده شده است (Hu et al., 1996; Maeda et al., 1996). ژن apM1 در فیبروبلاست های 3T3-L1 بیان نمی شود اگرچه apM1 بعد از تمایز فیبروبلاست های 3T3-L1 به سلولهای چربی 3T3-L1 بیش از ۱۰۰ برابر می شود (Scherer et al., 1995).

گیرنده های ادیپونکتین (AdipoRI، AdipoRII و T-cadherin):

Yamauchi اولین بار در سال ۲۰۰۳ گیرنده های فعال ادیپونکتین را شناسایی و آنها را AdipoRI و AdipoRII نامگذاری نمود (Yamauchi et al., 2003). AdipoRI یک پروتئین حفاظت شده از قارچ تا انسان بخصوص از نظر دارا بودن هفت ناحیه ای که از غشا عبور میکنند می باشد. همولوگ قارچی این پروتئین تحت عنوان Yolo02c همانند نوع موجود در پستانداران در تنظیم متابولیسم لیپیدها بطور مثال در اکسیداسیون اسیدچرب نقش دارد (Narasimhan et al., 2005) بین دو گیرنده در گونه های مختلف ۶۷٪ شباهت آمینواسیدی وجود دارد. اگر چه این گیرنده ها بطور گسترده ای دریافتیهای مختلف بیان می شوند با این حال AdipoRI عمدتاً در بافت عضله اسکلتی و AdipoRII بیشتر در بافت کبدی بیان می شود. گیرنده AdipoRI برای ناحیه کروی تمایل بالا و برای ادیپونکتین با طول کامل تمایل کمی دارد در حالیکه AdipoRII گیرنده حدواسط برای هر دو نوع ادیپونکتین کروی و دارای طول کامل است. هر دو نوع گیرنده مشابه گیرنده های همراه با پروتئین G دارای هفت ناحیه گذرنده از غشاء هستند اما از نظر ساختمانی و عملکردی با آنها فرق دارند. برخلاف توپولوژی ساختمانی گیرنده های همراه با پروتئینهای G، انتهای آمینی گیرنده های ادیپونکتین در سطح داخلی و انتهای کربوکسیل در سطح خارجی غشاء پلاسمایی قرار می گیرند. (Yamauchi et al., 2003) نقطه ایزوالکتریک گیرنده یک ۶/۳۹ و نقطه ایزوالکتریک گیرنده ۲، ۶/۱۲ می باشد (Dai et al., 2006) شکل ۳ ساختمان گیرنده های ادیپونکتین AdipoRI و AdipoRII را نشان می دهد.



شکل ۳: ساختمان گیرنده های ادیپونکتین AdipoRI و AdipoRII (Kadowaki & Yamauchi, 2005)

گیرنده های T-cadherin:

T-cadherin ها گروهی از گیرنده های خانواده Cadherin هستند که در ارتباطات بین سلولی وابسته به کلسیم نقش دارند و از نظر ساختمانی با AdipoRI و AdipoRII متفاوت هستند. ادیپونکتین با طول کامل و وزن ملکولی بالا که در سلولهای یوکاریوت وجود دارد، توانایی اتصال به T-Cadherin را که از طریق گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول به غشا متصل شده است را دارد. در سال ۲۰۰۴ Hug و همکاران گزارش نمودند که گیرنده T-cadherin توانایی اتصال به ادیپونکتین در میوبلاستهای

رده C2C12 را دارد. گیرنده های T-cadherin در سلولهای عضله اسکلتی و نیز اندوتلیال بیان و با ادیپونکتین دارای وزن مولکولی بسیار بالا و نیز اشکال همگام متصل می شوند. این گیرنده ها توانایی اتصال به اشکال تریمر یا کروی ادیپونکتین را ندارند. بدلیل عدم اتصال ادیپونکتین باکتریایی به گیرنده های T-cadherin این فرضیه مطرح می گردد که تغییرات پس از ترجمه اختصاص یوکاریوتها برای اتصال ادیپونکتین به این گیرنده ها ضروری است (Hug et al., 2004).

به نظر می رسد هیدروکسیلاسیون اسیدهای آمینه پرولین ناحیه شبه کلاژنی در اتصال ادیپونکتین به گیرنده های T-cadherin نقش داشته باشد. حضور کلسیم برای تشکیل دایمر T-cadherin و اتصال ادیپونکتین با آن ضروری است. EDTA با برداشت کلسیم از اتصال ادیپونکتین به این گیرنده جلوگیری می کند. T-cadherin ابتدا در سیستم عصبی شناسایی گردید اما توزیع گسترده بافتی دارد بطوریکه بیشترین میزان بیان آن در سیستم قلبی-عروقی است و به میزان کمتر در عضلات بیان می شود و بیان آن پس از آسیب سرخرگ کاروتید موش در لایه نغوائنتیما افزایش می یابد. توزیع بافتی بیان T-cadherin با الگوی بیان بافتی ادیپونکتین مطابقت بالایی دارد (Hug et al., 2004). ادیپونکتین پس از در معرض قرار گرفتن کلاژن ناشی از آسیب دیواره عروق به آن متصل و در جداره عروق آسیب دیده مستقر می شود. در مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی فاقد ژن ادیپونکتین الگوی غیر طبیعی تکثیر سلولی جداره عروق پس از آسیب و ضخیم شدن اینتیمای عروق ناشی از رشد سلولهای عضلانی صاف گزارش شده است. (Matsuda et al., 2002b; Kubota et al., 2007). بیان ادیپونکتین با استفاده از ناقل ویروسی، این نوع تکثیر سلولی را مهار نموده است. T-cadherin رشد آستروسیتها را سرکوب می کند و بیان آن در رده سلولی گلیوبلاستوما کاهش می یابد. القا بیان ادیپونکتین در این رده سلولی سبب برداشت اثر مهاری رشد این سلولها می شود. T-cadherin در سلولهای هیپاتوسیت کبدی که یکی از مهمترین جایگاههای اثر ادیپونکتین است نیز بیان می شود (Hug et al., 2004).

روش تحقیق

پژوهش مورد نظر در مراجعه کنندگان به آزمایشگاه تخصصی هورمون شناسی دکتر صائب در فاصله زمانی بهمن ۹۲ تا اردیبهشت ۹۳ مورد ارزیابی جهت مقاومت به انسولین و سنجش پارامترهای مورد نظر انجام گرفت. از خانم‌های مراجعه کننده به آزمایشگاه بر اساس درخواست پزشک جهت بررسی مقاومت به انسولین تعداد ۶۰ نفر جهت گروه کنترل و ۶۰ نفر جهت گروه تست بر اساس معیارهای زیر انتخاب می شوند. از مراجعه کنندگان در حالت ناشتا خون گیری به عمل می آید سپس ۷۵ گرم شربت گلوکز به آنها داده می شود و ۲ ساعت بعد مجدداً از آن‌ها خونگیری به عمل می آید. در خون ناشتا میزان گلوکز (FBS) و انسولین و هورمون های آندروژنیک (تستوسترون، DHEA-s و DHT) و هورمون لپتین و ادیپونکتین با روش بیوشیمیایی و ELISA اندازه گیری می شود. در خون ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز میزان انسولین و گلوکز نیز اندازه گیری می شود. از افراد مراجعه کننده قد و وزن نیز اندازه گیری می شود. میزان BMI (نمایه توده بدن) و WHR (سنجش دور شکم به دور باسن) نیز به عمل می آید. از ضرب نمودن میزان انسولین ناشتا در میزان گلوکز و تقسیم بر آن بر عدد ۴۰۵ ضریبی به دست می آید که همان HOMA-Index می باشد و بر اساس استاندارد W.H.O و تشخیص مقاومت به انسولین بر اساس بررسی در میزان عدد ۲/۳۸ بر مبنای بالا و پائین قرار گرفتن آن نتایج مورد تفسیر و ارزیابی قرار می گیرد.

روش کار:

از خانم‌های مراجعه کننده به آزمایشگاه بر اساس درخواست پزشک جهت بررسی مقاومت به انسولین تعداد ۶۰ نفر جهت گروه کنترل و ۶۰ نفر جهت گروه تست بر اساس معیارهای زیر انتخاب می شوند. خانم‌هایی که از داروهای ضد بارداری و هورمون‌های آنابولیزان استفاده می کنند و یا داروی تیروئیدی مصرف می نمایند از تحقیق خارج می شوند.

۱- داشتن BMI بالاتر از ۲۵ و ۳۰

۲- داشتن WHR بالاتر از ۰/۸۵ و ۰/۹

۳- داشتن HOMA- Index بالاتر از ۲/۳۸

۴- در گروه کنترل BMI پائین تر از ۲۵ است

۵- در گروه کنترل WHR پائین تر از ۰/۸۵ است.

۶- در گروه کنترل HOMA-Index پائین تر از ۲/۳۸ می باشد. ۱-۳- مواد و روش ها

الف: بیماران مورد نظر در دو گروه تست و کنترل با توجه به معیار های انتخابی از نقطه نظر مقاومت به انسولین از مراجعه کنندگان به آزمایشگاه تخصصی پروفیسور صائب (شیراز) انتخاب و در شرایط ناشتایی از دو گروه خون گیری به عمل آمده و سپس به میزان ۷۵ گرم گلوکز به صورت شربت به آنها خوراندن شده و در فاصله دو ساعت بعد نیز خون گیری به عمل آمد. بعد از حدود نیم ساعت پس از لخته شدن نمونه خون لوله ها در $800 \times g$ سانتریفیوژ و سرم های آنها بلافاصله جدا گردید و در فریزر ۲۰- درجه تا زمان آزمایش نگهداری می شود.

ب: از انواع سمپلرونوک های یکبارمصرف و لوله آزمایش شیشه ای در تحقیق حاضر استفاده گردید. نمونه های خون در دستگاه سانتریفیوژ یخچال دار مدی Heitich ساخت کشور آلمان سرم گیری گردید. گلوکز خون به روش آنزیمی با استفاده از اتوآنالیزر تجهیزات سنجش آلفا کلاسیک اندازه گیری شد و فاکتورهای انسولین، لپتین، ادیپونکتین، تستوسترون، دی هیدروتستوسترون (DHT) و دی هیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA-s) به روش الیزا با استفاده از دستگاه الیزا ریدر مدل Hipperion MR4⁺ اندازه گیری شد.

سنجش لپتین و ادیپونکتین توسط کیت کمپانی CUSABIO ساخت کشور آمریکا ، سنجش تستوسترون توسط کیت کمپانی DRG ساخت کشور آلمان ، سنجش انسولین و دی هیدرواپی آندروسترون سولفات توسط کیت کمپانی Monobind ساخت کشور آمریکا ، سنجش DHT توسط کیت کمپانی dbc ساخت کشور کانادا ، سنجش انسولین، لپتین، ادیپونکتین به روش الیزای ساندویچی می باشد، که در آن آنتی بادی ویژه لپتین و ادیپونکتین به ته چاهک پوشیده شده است. نمونه های استاندارد، سرم بیماران با آنتی بادی پیوند شده به ته چاهک در ترکیب شدن رقابت می نماید. بعد از عمل شستشوی چاهک ها، بقیه موادی که پیوند نشده اند خارج می گردند. سپس در مرحله بعد آنتی بادی کنژگه-بیوتین که اختصاصی برای لپتین و ادیپونکتین می باشد به چاهک ها اضافه می شود. بعد از شستشوی دوم اضافه ی کنژگه خارج می گردد، سپس کنژگه آویدین-HRP (Horseradish Peroxidase) به چاهک ها اضافه می شود کنژگه - بیوتین پیوند شده به چاهک ها پیوند می شود، بعد از شستشوی سوم سوپسترای TMB (تترا متیل بنزیدین) اضافه می شود که تحت HRP متصل شده به ته چاهک واکنش اکسیداسیون روی ترکیب TMB صورت می گیرد و یک رنگ آبی ایجاد می شود که پس از اضافه نمودن محلول اسید سولفریک IN یک رنگ زرد ایجاد می شود که واکنش آنزیمی در این مرحله متوقف گردیده است. خوانش جذب نوری رنگ زرد ایجاد شده در طول موج ۴۵۰ نانومتر برابر با میزان ایپونکتین و لپتین موجود در نمونه های سرم

می باشد که با توجه با به کارگیری نمونه های استاندارد با میزان مشخص غلظت های لپتین و ادیپونکتین و از روی به دست آوردن منحنی استاندارد (توسط دستگاه الیزاریدر منحنی ترسیم می شود) میزان هر یک از پارامترهای مورد نظر به دست می آید.

سنجش هورمون های تستوسترون، DHT، DHEA-s توسط روش الیزای رقابتی انجام می گیرد. در این روش آنتی بادی اختصاصی هر یک از فاکتورهای مورد نظر به ته چاهک ها پیوند شده است به ته چاهک ها نمونه های استاندارد و سرم بیماران و هم چنین یک آنتی ژن پیوند شده به HRP نیز به چاهک ها اضافه می شود. همزمان یک رقابت بین آنتی ژن موجود در سرم (تستوسترون ویا DHT ویا DEHA-s) و آنتی ژن نشاندار در ترکیب با آنتی بادی پیوند شده به ته چاهک ها صورت می گیرد. بعد از انکوباسیون نمونه ها در چاهک ها محتویات آنها تخلیه شده و عمل شستشو چندین بار با محلول شستشو انجام می گردد. سپس محلول TMB به چاهک ها اضافه می شود شدت رنگ ایجاد شده نسبت عکس با میزان فاکتور مورد نظر در سرم دارد. پس از ایجاد رنگ آبی در مدت زمان مشخص محلول اسیدی به چاهک ها اضافه شده که با متوقف کردن واکنش شدت رنگ زرد ایجاد شده در طول موج ۴۵۰ نانومتر سنجش می شود که میزان جذب آن نسبت معکوس با میزان فاکتورهای مورد نظر در سرم دارد. با به کار گیری استانداردهای مشخص نیز در این روش میزان فاکتورهای مورد نظر در نمونه ها از روی منحنی استاندارد ی که که توسط دستگاه الیزاریدر ترسیم می شود خوانده می شود. لازم به ذکر است که در تمام روش های الیزا انجام موفقیت آمیز آن منوط به آلوده نبودن TMB، نگهداری کیت های آنزیمی در یخچال ۲-۸ درجه سانتی گراد و شستشوی کامل چاهک ها حین آزمایش با محلول شستشو می باشد.

برای تجزیه و تحلیل داده ها در دو گروه کنترل (خانم های نرمال) و خانم های مقاوم به انسولین (خانم های چاق). از نرم افزار آماری SPSS با Version.15، با استفاده از مقایسه میانگین داده ها با استفاده از تست t-Test انجام می شود. میزان ۰/۰۵ < p به عنوان درجه معنی دار بودن مدنظر قرار می گیرد. برای همبستگی داده ها از آزمون Pearson استفاده می گردد.

یافته های تحقیق:

در جدول شماره ۴-۱ میزان میانگین و انحراف معیار پارامترهای مورد نظر در دو گروه تست و کنترل و همچنین در نمودارهای ۱ تا ۱۲ میزان مقایسه ای هر یک از این پارامترها در دو گروه تست و کنترل نشان داده شده است و همچنین در نمودار شماره ۱۳ میزان درصد افزایش یا کاهش هر یک از پارامترهای مورد نظر نیز به صورت یکجا نشان داده شده است.

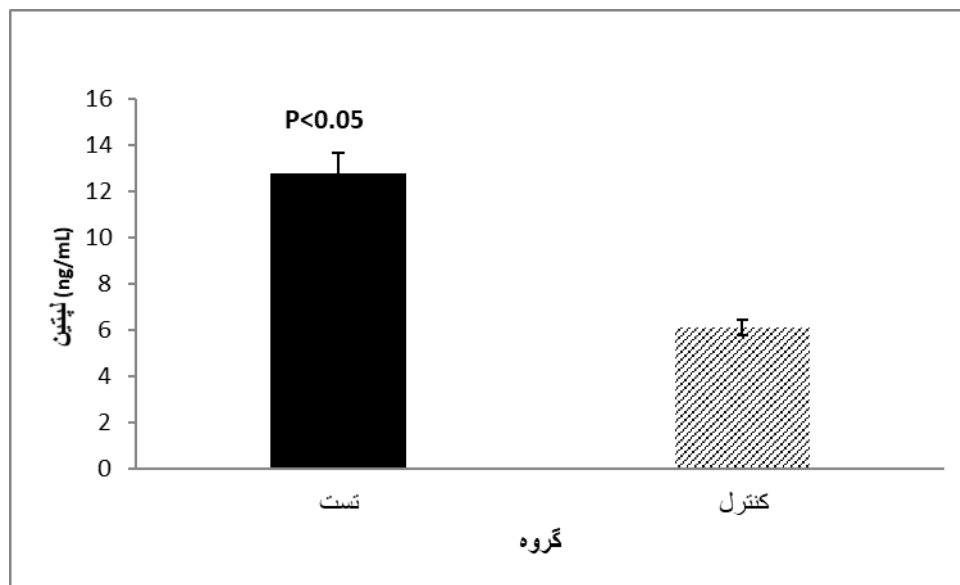
جدول ۴-۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار فاکتور های مورد نظر در گروه های کنترل و تست

فاکتور	FBS (mg/dl)	INS.F (IU/ml)	2hr BS (mg/dl)	INS 2hr	HOM E index	BMI	WHR	test (ng/ml)	DHEA-s ((μg/ml)	DHT ((pg/ml)	ADPN (ng/ml)	Lept (ng/ml)	گروه
کنترل	۱۰.۴۸±۸ A _{۴.۸۵}	۲.۰۷±۹. A _{۰.۹}	۲۰.۱۴±۱ B _{۰.۷.۳۰}	۲۵.۹۸± A _{۹.۳۶}	۰.۳۶± A _{۱.۸۸}	۳۰.۹±۲ A _{۲.۱۱}	۰.۰۳± A _{۰.۸۰}	۰.۱۵± A _{۰.۶۳}	۶۶.۴۸±۲ A _{۰.۷.۲۸}	۵۸.۵۴±۲ A _{۹۹.۵۵}	۲.۷۰±۱ A _{۶.۱۱}	۲.۷۰±۶. A _{۱۱}	کنترل
تست	۱۰.۴۸±۹ A _{۳.۳}	۱.۷۵±۱ A _{۳.۸۰}	۲۰.۱۳±۱ B _{۱۵.۹۶}	۵۸.۴±۲ A _{۶.۳۷}	۲.۵۵± A _{۳.۴۶}	۳۰.۹±۲ A _{۹.۹۲}	۰.۰۵± A _{۰.۹۱}	۰.۲۹± A _{۰.۸۴}	۶۶.۳۳±۲ A _{۳۹.۴۸}	۱۱.۹۹±۴ A _{۰.۵۵۱}	۳.۸۹±۹. A _{۴۲}	۶.۷۱±۱ A _{۲.۷۸}	تست

جدول ۴-۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار فاکتور های مورد نظر در گروه های کنترل و تست را نشان می دهد.

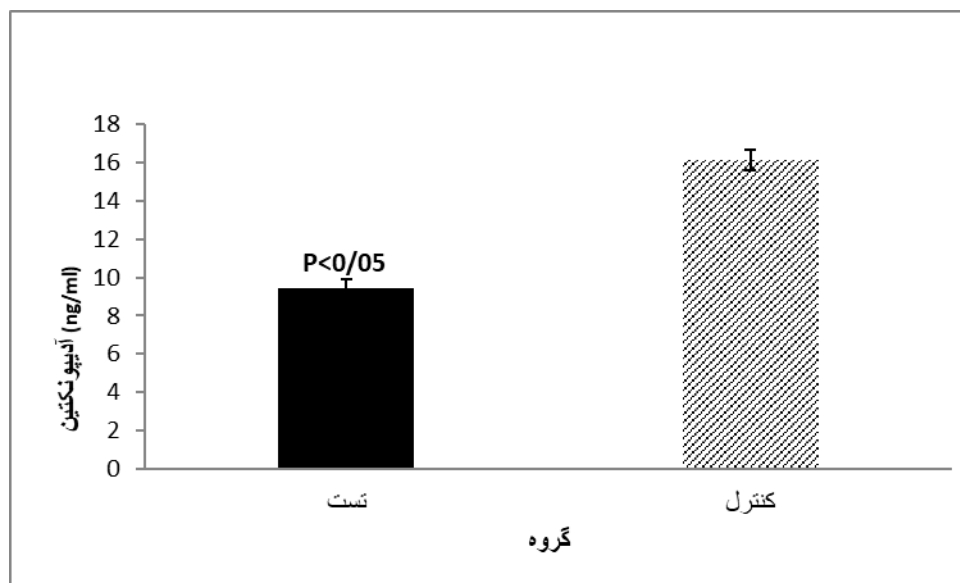
A: در سطح $P < 0.01$ معنی دار است.

B: در سطح $P < 0.05$ معنی دار است.



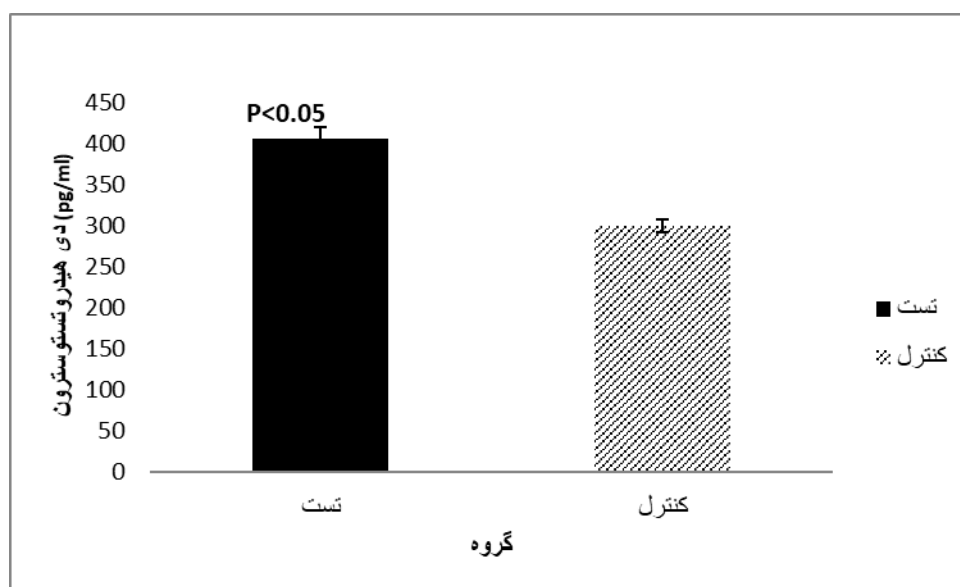
نمودار ۴-۱- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار لپتین گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

این نمودار مشخص می کند مقدار لپتین در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۱۰۹ درصد افزایش داشته است.



نمودار ۲-۴- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار آدیپونکتین گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

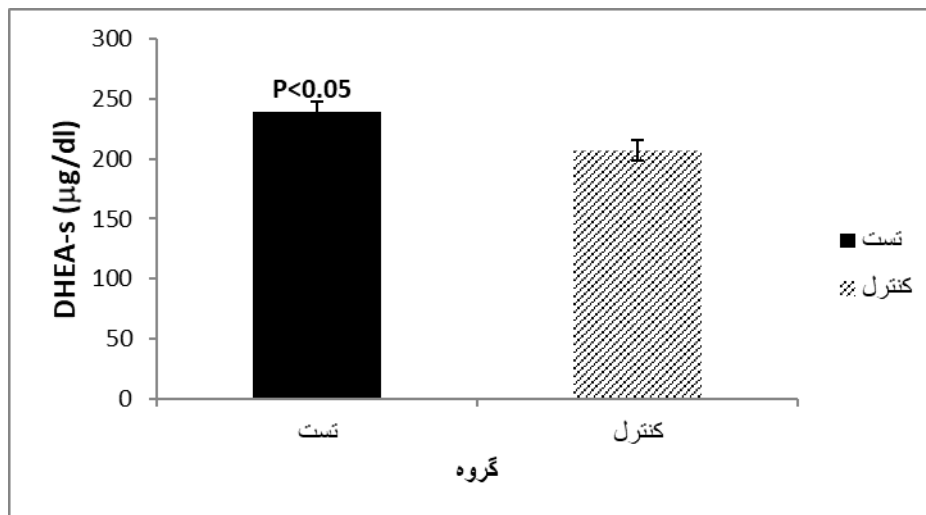
این نمودار مشخص میکند مقدار آدیپونکتین در گروه تست نسبت به گروه کنترل ۴۲ درصد کاهش یافته است.



نمودار ۳-۴- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار دی هیدروتستوسترون گروه تست و کنترل در

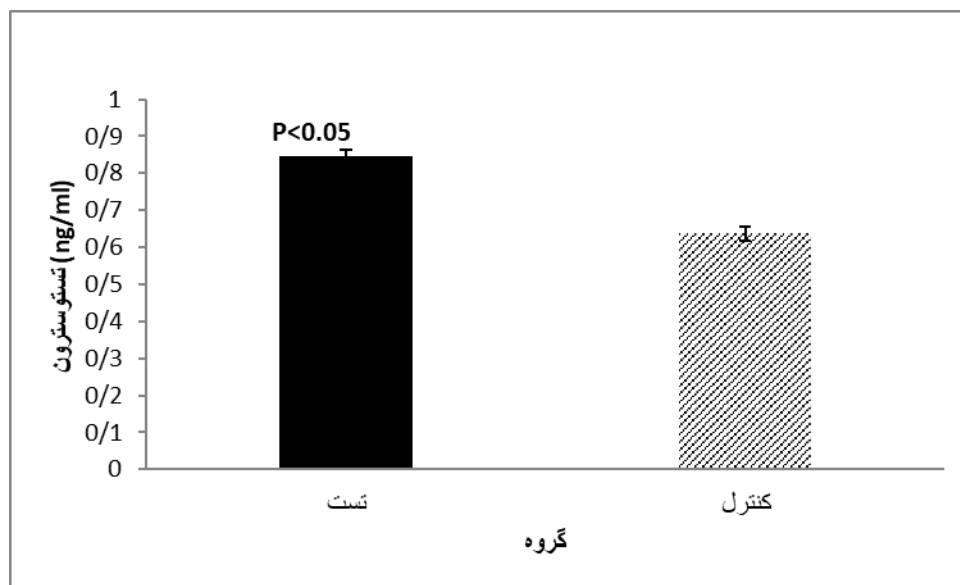
$P < 0.05$

طبق این نمودار مقدار دی هیدروتستوسترون در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۳۵.۴ درصد افزایش داشته است.



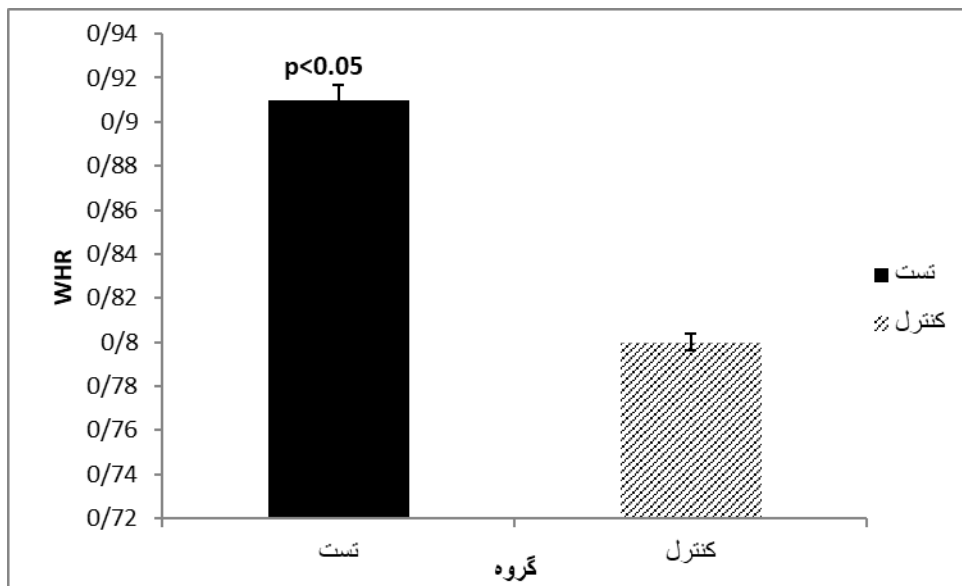
نمودار ۴-۴- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار DHEA-s گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

طبق این نمودار مقدار DHEA-s در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۱۵.۴ درصد افزایش داشته است.



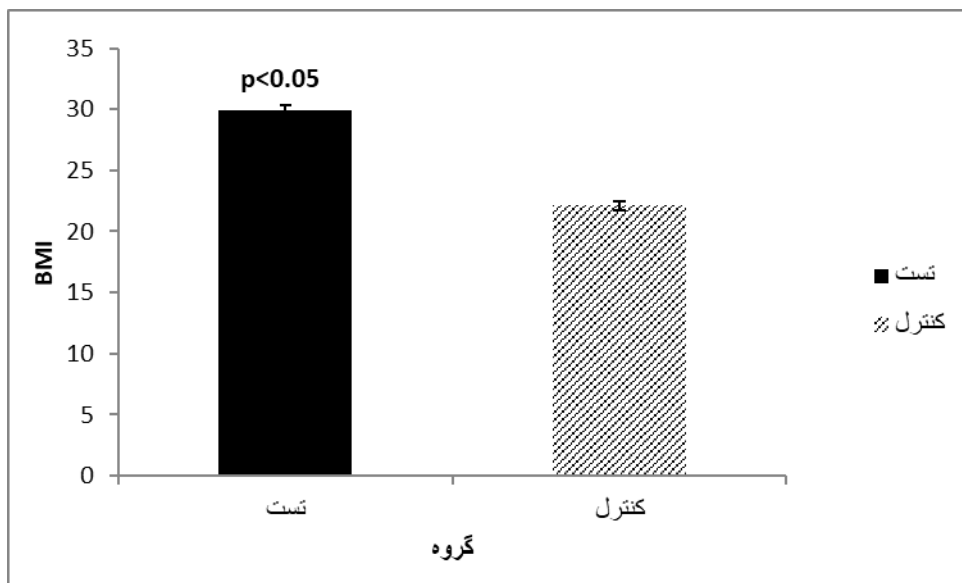
نمودار ۴-۵- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار تستوسترون گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

طبق این نمودار مقدار تستوسترون در گروه تست نسبت به گروه کنترل ۳۳.۳ درصد افزایش داشته است.



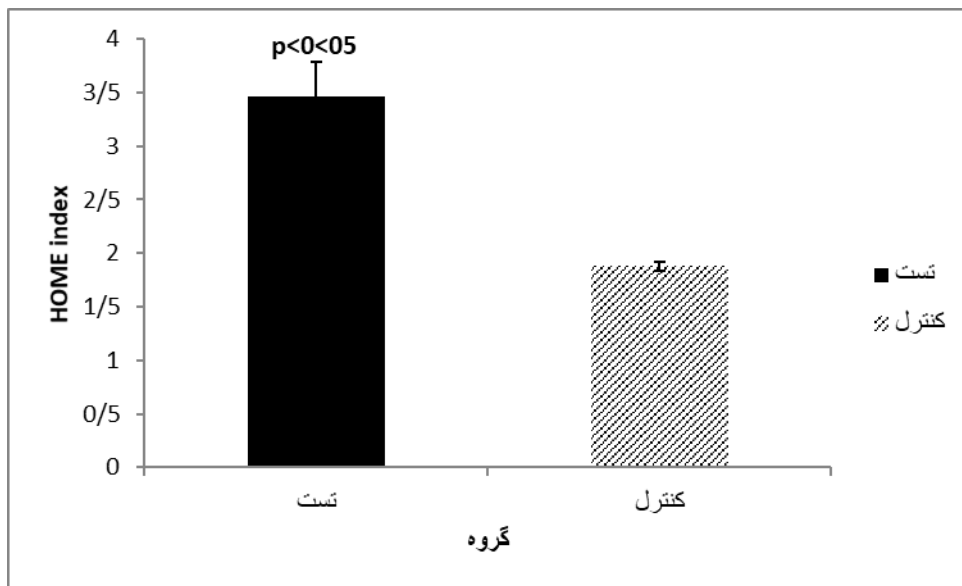
نمودار ۴-۶- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار WHR گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

طبق این نمودار مقدار WHR در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۱۳.۷۵ افزایش داشته است.

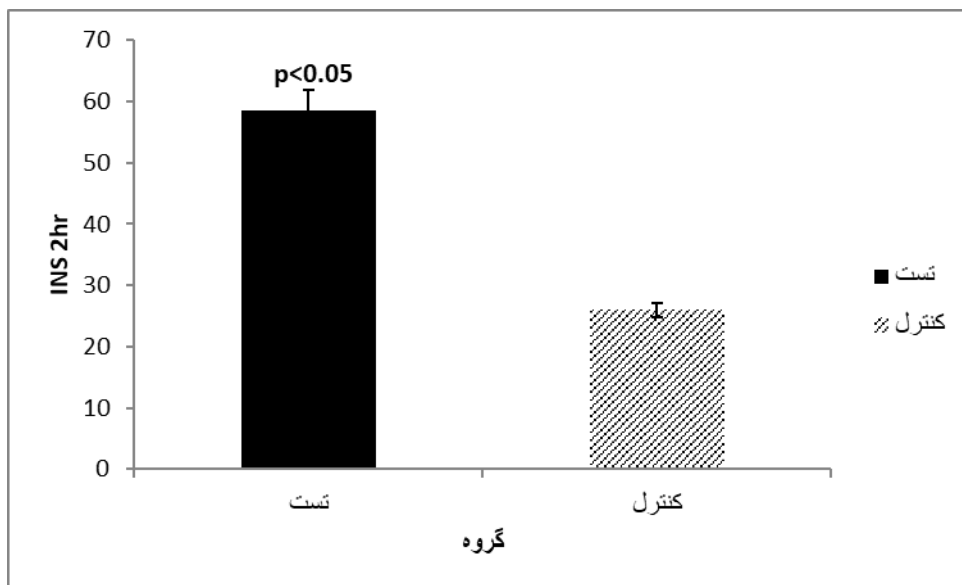


نمودار ۴-۷- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار BMI گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

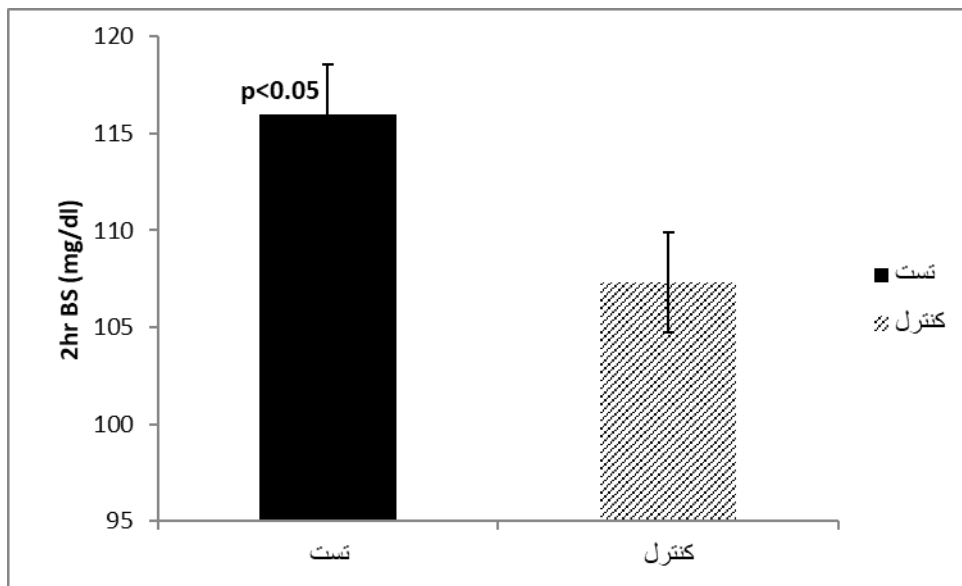
طبق این نمودار مقدار BMI در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۳۵.۳ درصد افزایش داشته است.



نمودار ۴-۸- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار HOME index گروه تست و کنترل در $P < 0.05$ طبق این نمودار مقدار HOME index در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۸۴ درصد افزایش داشته است.

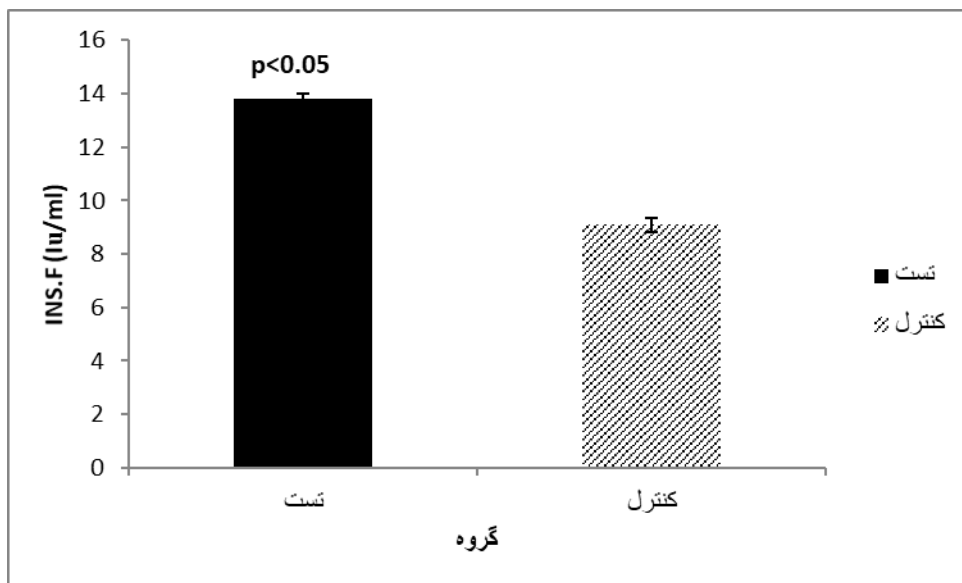


نمودار ۴-۹- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار INS 2hr گروه تست و کنترل در $P < 0.05$ طبق این نمودار مقدار INS 2hr در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۸۱.۷ درصد افزایش داشته است.



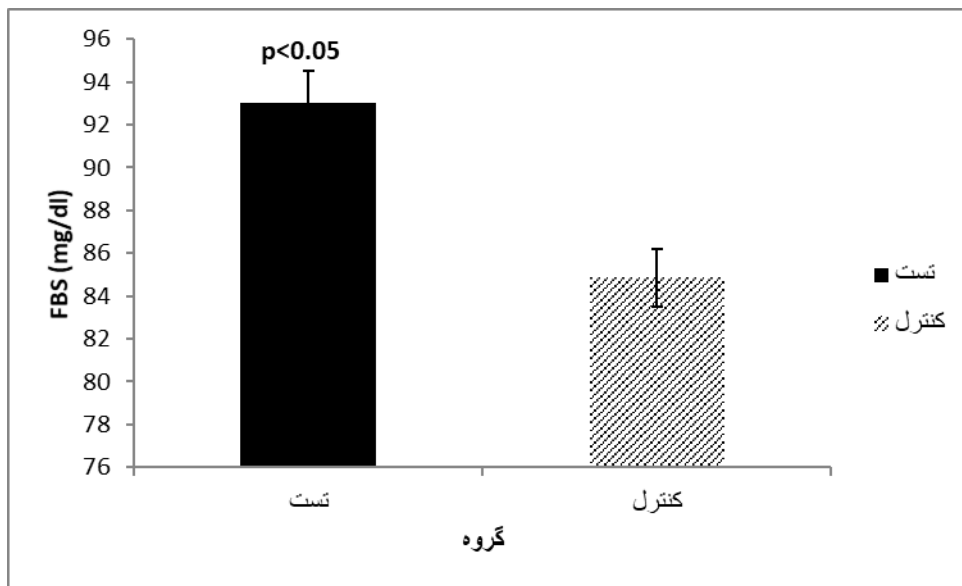
نمودار ۴-۱۰- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار 2hr BS گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

طبق این نمودار مقدار 2hr BS در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۸ درصد افزایش داشته است.



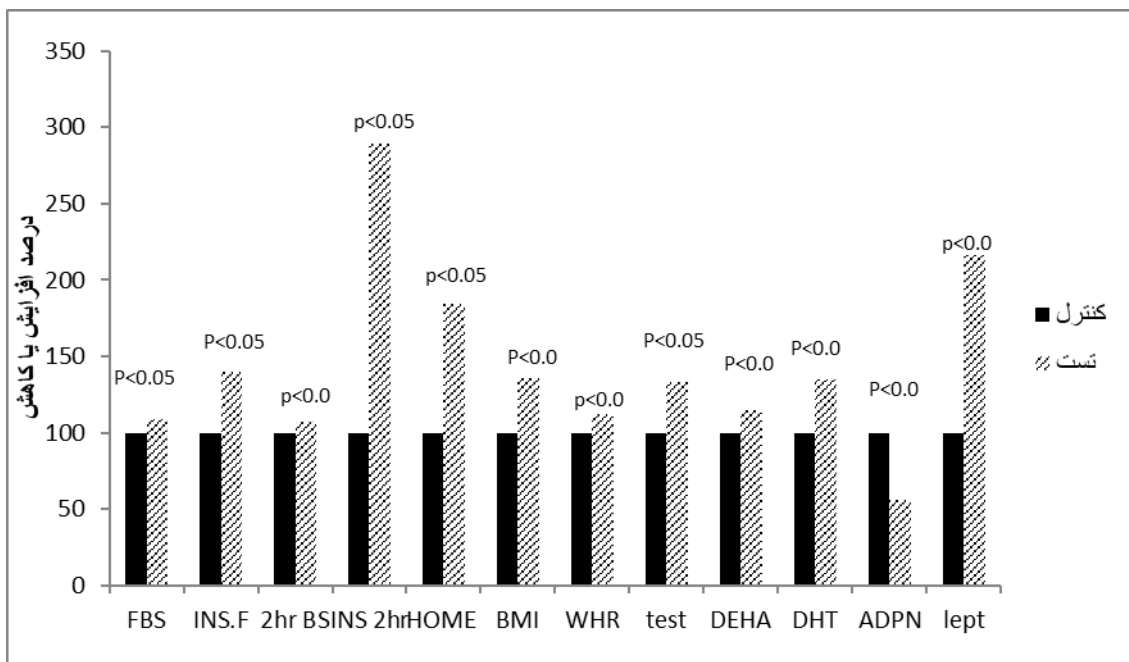
نمودار ۴-۱۱- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار INS.F گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

طبق این نمودار مقدار INS.F در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۵۱.۸ درصد افزایش داشته است.



نمودار ۴-۱۲- مقایسه تغییرات میانگین و خطای انحراف معیار FBS گروه تست و کنترل در $P < 0.05$

طبق این نمودار مقدار FBS در گروه تست نسبت به گروه کنترل حدود ۱۰ درصد افزایش داشته است.



نمودار ۴-۱۳- مقایسه میزان درصد افزایش یا کاهش فاکتورهای مورد نظر در گروه کنترل و تست را به صورت

یکجا با و به صورت درصدی

طبق این نمودار در گروه تست هر فاکتور در مقایسه با فاکتور مشابه در گروه کنترل میزان درصد افزایش در ستون های مورد نظر مشخص شده است.

همچنین همبستگی های مثبت و معنی دار در گروه های تست و کنترل بین بعضی از فاکتورها مورد نظر بدست آمده در زیر شرح داده شده:

در گروه کنترل بین WHR و تستوسترون در $P < 0.05$ همبستگی مثبت ۰.۲۴ وجود دارد.
 در گروه تست بین BMI و دی هیدروتستوسترون در $P < 0.05$ همبستگی مثبت ۰.۲۷ وجود دارد.
 در گروه تست بین WHR و دی هیدروتستوسترون در $P < 0.05$ همبستگی مثبت ۰.۳۶ وجود دارد.
 در گروه تست بین BMI و ادیپونکتین در $P < 0.01$ همبستگی مثبت ۰.۳۳ وجود دارد.
 در گروه تست بین HOMA index و ادیپونکتین در $P < 0.05$ همبستگی مثبت ۰.۲۷ وجود دارد.
 در گروه تست بین 2hr BS و ادیپونکتین در $P < 0.05$ همبستگی مثبت ۰.۲۳ وجود دارد.

نتیجه گیری:

چاقی و مقاومت به انسولین از ویژگی‌های اصلی بیماران دیابتی نوع ۲ می باشد (karimi et al, 2005). در این بیماران مقاومت به انسولین زمانی اتفاق می افتد که به دنبال جبران هموستاز گلوکز، سطوح انسولین بالا رفته ولی نمی تواند به گیرنده‌هایش متصل شود. هیپرانسولینمی همچنین یک فاکتور شناخته شده در سندرم تخمدان پلی کیستیک است. سندرم تخمدان پلی کیستیک شایعترین علت اندوکرینولوژی است که در ۱۵/۲٪ از زنان ایرانی که به سن تولید مثل رسیده‌اند یافت شده و احتمال نازائی را در آنها افزایش می دهد مطالعاتی که در زمینه ارتباط هورمونهای آندروژنی با چاقی و خصوصاً توزیع چربی در زنان صورت گرفته است نتایج متناقضی را نشان می دهد به طوریکه بین نمایه بدن (BMI) با مقدار چربی اندازه گیری شده و سطوح تستوسترون سرم ارتباط منفی و نیز ارتباط مثبت یافت شده است. میلر و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که بین غلظت های پلاسمایی هورمون لپتین با انسولین و فاکتور های شبه انسولین همبستگی بالایی وجود دارد و کاهش در ترشح لپتین در اثر محدودیت تغذیه، کاهش ترشح انسولین و فاکتور رشد شبه انسولینی را در پی داشته و بروز سیگنال های لازم در مورد وضعیت تغذیه را به مرکز هورمون های تولید مثلی در مغز ارسال می کند و موجب کاهش آزاد سازی LH می شود (Miller et al, 2002).

در این پژوهش مقدار لپتین و انسولین در گروه تست نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده است که با یافته های میلر و همکارانش همخوانی مشابهی دارند. لیندسی و همکاران در سال ۲۰۰۵ در یک مطالعه بر روی افراد Pima indian که شیوع بالایی از چاقی مفرط و دیابت نوع ۲ را در جهان تشکیل می دهند، ثابت نمودند که افراد دارای غلظت های بالاتر ادیپونکتین سرمی ۴۰ درصد کمتر از افراد با ادیپونکتین سرمی پایین تر به دیابت نوع ۲ مبتلا می شوند. همچنین جهشهای نقطه ای در ژن ادیپونکتین که مانع از تشکیل انواع با وزن مولکولی بالای ادیپونکتین می شوند در برخی از افراد در ارتباط با دیابت نوع ۲ شناسایی شده است.

در این پژوهش مقدار ادیپونکتین در گروه تست نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است که به پژوهش لیندسی و همکارانش شباهت دارد با این تفاوت که این مقدار کاهش ادیپونکتین در پژوهش لیندسی ۴۰ درصد بوده و در پژوهش ما حدود ۴۲ درصد می باشد.

همچنین لیندسی و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که غلظت پایین ادیپونکتین پلازما ارتباط قوی با کاهش حساسیت به انسولین داشته و اشخاص با غلظت بالای ادیپونکتین احتمال کمتری برای دیابت نوع II نسبت به افراد با غلظت پایین ادیپونکتین دارند همچنین توتا و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که ادیپونکتین پلازما قبل از شروع دیابت به موازات کاهش حساسیت به انسولین کاهش می یابد. ادیپونکتین هورمونی است که از طریق اثر بر گیرنده های خود

(AdipoR1&R2) و فعال سازی AMPK سبب افزایش حساسیت به انسولین می شود و کاهش وزن به طور معنی داری با افزایش ادیپونکتین پلاسما در ارتباط است.

گیاهی و همکاران در سال ۲۰۰۶ مشاهده نمودند که در مردان ایرانی دارای اضافه وزن، علاوه بر مقاومت به انسولین، کاهش سطح سرمی ادیپونکتین نیز دیده می شود. همچنین تحقیقاتی که توسط چندین محقق دیگر انجام گرفته نشان دهنده رابطه عکس بین مقدار انسولین و ادیپونکتین است که با نتیجه تحقیق ما مطابقت دارد. کارمینا و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که ادیپونکتین سبب مهار تولید آندروژنها توسط سلول های تکا می شود و کاهش این هورمون در بیماران مبتلا به سندروم پلی کیستیک تخمدان (PCOS) سبب برداشت اثر مهاری ادیپونکتین بر تولید آندروژنها و افزایش تولید آندروژنها در افرا مبتلا به این بیماری می شود.

در این پژوهش مقدار ادیپونکتین و آندروژن ها نسبت به هم رابطه عکس نشان می دهند که در گروه کنترل با کاهش ادیپونکتین میزان آندروژن ها افزایش می یابد که مطابق با یافته های کارمینا و همکارانش می باشد. محسن مداح و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که هیپرانسولینمی در چاقی نقش مهمی در افزایش تستوسترون آزاد دارد. شواهد موجود نشان می دهد انسولین مستقیماً ساخته شدن تستوسترون در تخمدان را افزایش می دهد (محسن مداح و همکاران، ۲۰۰۵). در این پژوهش بین میزان انسولین (و در نتیجه HOMA-index) و میزان تستوسترون رابطه مستقیم وجود دارد که پژوهش محسن مداح و همکارانش این گفته را تأیید می کند.

پیشنهادات:

- ۱- بررسی تاثیر ادیپونکتین بر میزان فعالیت آنزیم $\alpha 5$ -ردوکتاز و بیان ژن آن
- ۲- بررسی تاثیر لپتین بر میزان فعالیت آنزیم $\alpha 5$ -ردوکتاز و بیان ژن آن
- ۳- بررسی ارتباط بیان ژن ادیپونکتین و گیرنده های آن با بیان ژن $\alpha 5$ -ردوکتاز
- ۴- بررسی بیان فعالیت ژن انواع واریته های آنزیم $\alpha 5$ -ردوکتاز تحت تاثیر ادیپونکتین و لپتین

منابع:

۱. چاقی مرکزی در زنان و ارتباط آن با غلظت تستوسترون و استرادیول سرم. فصلنامه باروری و ناباروری، (۱۳۸۱)، ۱۵-۲۱.
۲. دکتر گیتی صادقیان و همکاران، (۱۳۸۴)، مقایسه مقاومت به انسولین در زنان چاق مبتلا و غیر مبتلا به آکانتوزیس نیگریکانس. فصلنامه بیماریهای پوست، ۸ (۶): ۴۶۶-۴۷۰.
۳. محسن مداح (PH.D.)، (۱۳۸۱)، چاقی مرکزی در زنان و ارتباط آن با غلظت تستوسترون و استرادیول سرم. فصلنامه باروری و ناباروری.

4. ADAMCZAK, M., WICEK, A., FUNAHASHI, T., CHUDEK, J., KOKOT, F. & MATSUZAWA, Y. (2003). Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension 1. *American journal of hypertension* 16, 72-75.

5. AHANGARPOUR, A., ET AL., THE EFFECT OF BOSWELLIA SERRATE ON BLOOD GLUCOSE, INSULIN LEVEL AND INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETIC. DANESHVAR, 2013. 20 (103):P. 11-18.

6. AHIMA RS, DUSHAY J, FLIER SN, PRABAKARAN D AND FLIER JS (1997). LEPTIN ACCELERATT OF PUBERTY IN NORMAL FEMALE MICE. J CIIN INVEST. 99: 391- 395.
7. AHIMA RS, PRABANKARAN D, MOTZOROS C, QU, LOWELL B, MARATOS-FILER E AND FLIER JS (1996). THE ROLE OF LEPTIN IN THE NEUROENDOCRINE RESPONSE TO FASTING NAT. 383: 250- 252.
8. AHIMA, R., SAPER, C., FLIER, J. & ELMQUIST, J. (2000). Leptin Regulation of Neuroendocrine Systems 1. *Frontiers in Neuroendocrinology* 21, 263-307.
9. AKBARZADEH, A., NOROUZIAN, D., MEHRABI, M. R., JAMSHIDI, S., FARHANGI, A., VERDI, A. A., MOFIDIAN, S. M. A. & RAD, B. L. (2007) Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22, 60-64.
10. ARITA, Y., KIHARA, S., OUCHI, N., MAEDA, K., KURIYAMA, H., OKAMOTO, Y., KUMADA, M., HOTTA, K., NISHIDA, M. & TAKAHASHI, M. (2002). Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 105, 2893-2898.
11. ASO, Y., YAMAMOTO, R., WAKABAYASHI, S., UCHIDA, T., TAKAYANAGI, K., TAKEBAYASHI, K., OKUNO, T., INOUE, T., NODE, K. & TOBE, T. (2006). COMPARISON OF SERUM HIGH-MOLECULAR WEIGHT (HMW) ADIPONECTIN WITH TOTAL ADIPONECTIN CONCENTRATIONS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE USING A NOVEL ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY TO DETECT HMW ADIPONECTIN. *DIABETES* 55, 1954-1960.
12. BARASH IA, CHEUNG CC AND WEIGLE DS (1996). LEPTIN IS A METABOLIC SIGNAL TO THE REPRODUCTIVE SYSTEM. *ENDOCRINOL.* 137: 3177- 3147.
13. BARB C R.; HAUSMANA G J AND CZAJA K. LEPTIN: A METABOLIC SIGNAL AFFECTING CENTRAL REGULATION OF REPRODUCTION IN THE PIG. *DOMEST ANIM ENDOCRIN.* 2005:29: 186-192.
14. BARD C AND KRAELING R R. ROLE OF LEPTIN IN THE REGULATION OF GONADOTROPIN SECRETION IN FARM ANIMALS. *ANIM REPROD SCI.* 2004:82-83:155-167.
15. BARNES, M., CURRAN EVERETT, D., HAMMAN, R., MAAHS, D., MAYER DAVIS, E., D'AGOSTINO JR, R., WEST, N. & DABELEA, D. (2008). Determinants of adiponectin levels in young people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 25, 365-369.
16. BARTA T, SAYED-AHMED A AND RUDASE P (2005). EXPRESSION OF LEPTIN AND ITS RECEPTORS IN VARIOUS TISSUES OF RUMINANT. *J. DOM. ANIM. ENDOCRINOL.* 29 (1): 193- 202.
17. WONG, T., CHEUNG, N. & WAN TING, T. (2008). Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 115, 1869-1875.
18. WORDA, C., LEIPOLD, H., GRUBER, C., KAUTZKY-WILLER, A., KNÖFLER, M. & BANCHER-TODESCA, D. (2004). Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology* 191, 2120-2124.
19. Yilmaz MI., Sonmez A., Caglar K.) 2004 (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) agonist increases plasma adiponectin levels in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Endocrin.:25:207-214.*

20. ZHANG, Y., PROENCA, R., MAFFEI, M., BARONE, M., LEOPOLD, L. & FRIEDMAN, J. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-430.
21. ZHOU, H., SONG, X., BRIGGS, M., VIOLAND, B., SALSGIVER, W., GULVE, E. A. & LUO, Y. (2005) Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 338, 793-799.
22. ZIEBA, D., AMSTALDEN, M. & WILLIAMS, G. (2005). Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. *Domestic animal endocrinology* 29, 166-170.

The Survey on Some Androgenic Hormones Changes in Women with Insulin Resistance and its Relationship to Serum Levels of Leptin and Adiponectin

Mohsen Dashti¹, Mehdi Saeb², Mohammad Fazheyi³

1- Master's Degree, Biochemistry, Department of Biology, Payam Noor University, Isfahan Center, Iran.

2- Faculty of Biochemistry, Department of Biology, Payam Noor University, Isfahan Center, Iran.

3- Faculty of Biochemistry, Department of Biology, Payam Noor University, Isfahan Center, Iran.

Abstract

usually with increased fat mass and obesity, high blood pressure and type 2 diabetes is associated as a result, the risk of coronary artery disease and mortality increases. the main characteristics of obesity and type 2 diabetes is insulin resistance. thus, understanding the mechanisms involved in the pathogenesis of diabetes in recent years has been a priority. since the relationship between adipocytokines such as leptin and adiponectin hormone and hipofiz are still not clearly defined hyperinsulinemia and the effect of androgens can stimulate the hipofiz androgenic hormones such as testosterone seems profiling, s-dhea and DHT in individuals with insulin resistance, such as adiponectin and leptin and its relationship with adipocytokines is important. hormones derived from fat tissue and secreted into the blood as adipocytokin that through their effects on peripheral tissues settings. adiponectin is a hormone that is through its effect on receptors (adipo R1 & R2) increased sensitivity to insulin. leptin is secreted primarily by fat cells, reduce calorie intake and increase energy use. we are specialized in the research laboratory of professor saeb (shiraz) of the test group and control group of 60 individuals were sampled and the desired parameters (leptin, adiponectin, insulin, testosterone, dihydrotestosterone (DHT) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA -s) sandvichy elisa and competitive elisa using an elisa reader Hipperion mr4 + model were measured to evaluate the differences between the two groups using t-test statistical analysis was done using spss statistical software the result was that the parameters of leptin, insulin, testosterone, dihydrotestosterone(DHT) and dehydro epi andstron sulfate (DHEA-s) and the only parameter associated with increased adiponectin with insulin reduced.

Keywords: Leptin, Adiponectin, Androgenic Hormones, Insulin Resistance
