

# سطح سرمی رزیستین در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی در یک جمعیت ایرانی

الهه داوودی<sup>۱</sup>، معصومه نژادعلی<sup>\*</sup>، صبا طاهری<sup>۱</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** بیماری کبدچربغیرالکلی (NAFLD) یکی از مشکلات اصلی سلامت جهانی است، در این بیماری چربی کبد از ۵ درصد وزن کبدی فراتر می‌رود، بدون اینکه دلایل ثانویه تجمع چربی یا مصرف بیش از حد الکل وجود داشته باشد. رزیستین نقش کلیدی در هموستاز انرژی، مقاومت به انسولین، التهاب و اختلالات متابولیک دارد. این پژوهش با هدف بررسی ارتباط سطح رزیستین (RETN) و NAFLD انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی تحلیلی ۸۰ بیمار مبتلا به کبدچربغیرالکلی و ۸۰ فرد سالم به عنوان کنترل، مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای بیوشیمیایی، آنزیم‌های کبدی، انسولین و رزیستین اندازه‌گیری شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS version 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** متغیرهای کلسترول، انسولین، تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)، نمایه توده بدنی، سن، آنزیم‌های کبدی در دو گروه بیماران مبتلا به بیماری کبدچرب غیرالکلی و افراد سالم تفاوت معنی‌دار نشان دادند ( $p < 0.05$ ). در افراد بیمار رزیستین با تری‌گلیسرید ارتباط نشان داد ( $r = 0.243$ ،  $p = 0.045$ ). ارتباطی بین سطح رزیستین با درجات کبدچرب یافت نشد ( $p \geq 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این پژوهش نشان داد بین رزیستین و NAFLD رابطه وجود دارد. ارتباطی بین سطح رزیستین و درجه NAFLD وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری کبدچربغیرالکلی، رزیستین، تری‌گلیسرید، مقاومت به انسولین

**ارجاع:** داوودی الهه، علی معصومه نژاد، طاهری صبا. سطح سرمی رزیستین در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی در یک جمعیت ایرانی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۵): ۷۸۱۷-۲۶.

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۳۸۷۵۴۹۳، پست الکترونیکی: ma.nezhadali@gmail.com، صندوق پستی: ۳۳۱۴۷-۶۷۶۵۳

## مقدمه

بیماری کبدچرب غیرالکلی (NAFLD) یک بیماری مزمن کبدی است که در غیاب مصرف بیش از حد الکل، میزان چربی کبد از ۵ درصد سلول‌های کبدی فراتر می‌رود (۱). کبد در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و لیپوپروتئین‌ها نقش کلیدی دارد (۲). مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی مهم‌ترین عواملی هستند که منجر به تجمع بیش از حد تری‌گلیسیرید در سلول‌های کبدی می‌شود (۳). NAFLD خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری مزمن کلیوی را افزایش می‌دهد (۴). بیماری کبدچرب غیرالکلی یک بیماری متابولیک کبدی است که در بسیاری از کشورها همه گیر است (۵). اخیراً یک مطالعه متآنالیز براساس داده‌های ۱۹۸۹ تا ۲۰۲۰، شیوع NAFLD را در جهان ۳۰/۹٪ گزارش کرده است، که بیشترین شیوع آن ۴۲/۶٪ در شمال آفریقا و مناطق خاورمیانه، سپس آمریکای لاتین با ۳۴/۵٪ و آسیا با ۳۰/۸ درصد است (۶). پیش‌بینی می‌شود که شیوع NAFLD در دهه آینده بیشتر شود (۴). NAFLD، طیف وسیعی از اختلالات کبدی را شامل می‌شود که از استئاتوز ساده (SS) تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) را شامل می‌شود و ممکن است به سیروز تبدیل شود (۱،۷). علت NAFLD هنوز به طور کامل مشخص نشده است اما مطالعات نشان می‌دهد مقاومت به انسولین (IR) و چاقی در پاتوژنز NAFLD نقش دارند (۴). اصلی‌ترین راه برای تشخیص NAFLD بیوپسی کبد است که یک روش تهاجمی است، از این رو توسعه نشانگر زیستی جدید برای پیش‌بینی و تشخیص دقیق NAFLD نیاز فوری و ضروری است (۴). بافت چربی سفید خانواده‌ای از پپتیدهای زیست‌فعال (آدیپوکین‌ها) با وزن مولکولی کم و دارای عملکرد متنوع را ترشح می‌کند که دارای فعالیت‌های پرو و ضد التهابی هستند، هم‌چنین نقش اساسی در متابولیسم انرژی، لیپوژنز کبدی و حساسیت به انسولین دارند. رزیستین یکی از سیتوکین‌هاست که دارای اثرات پلی‌تروپیک از جمله تنظیم سطح گلوکز خون، متابولیسم لیپید و القای ترشح

سیتوکین‌های پیش‌التهابی است (۸). رزیستین عمدتاً توسط بافت چربی، سلول‌های التهابی مانند ماکروفاژها و مونوسیت‌ها و سلول‌های ستاره‌ای کبدی تولید می‌شود (۴)، این پروتئین اثرات پیش‌التهابی دارد و باعث آزاد شدن بسیاری از سیتوکین‌ها می‌شود (۹). رزیستین توسط سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$  تنظیم می‌شود و مسیر سیگنالینگ فاکتور کاپا B هسته‌ای (NF-kB) را فعال و سنتز  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  و سایر عوامل پیش‌التهابی را تقویت می‌کند (۴). رزیستین نقش کلیدی در هموستاز انرژی، التهاب و پاتوژنز NAFLD دارد. رزیستین با حساسیت‌زدایی سلول‌های چربی، سلول‌های ماهیچه‌ای اسکلتی و سلول‌های کبدی به انسولین، IR کبدی را القا می‌کند (۱) و مقاومت به انسولین و اختلال در پاسخ به تزریق انسولین را افزایش می‌دهد (۱۰،۱۱). ژن انسانی رمزکننده رزیستین (RETN) بر روی کروموزوم شماره ۱۹ (p13.2۱۹) قرار دارد و شامل ۴ اگزون و ۳ اینترون است که ۱۰۸ اسید آمینه را کد می‌کند (۱۲). در برخی جمعیت‌ها ارتباط معنی‌دار بین رزیستین با متغیرهای  $HDL$  (High-density lipoprotein)،  $LDL$  (low-density lipoprotein) (۱۳،۱۴) تری‌گلیسرید، کلسترول و نمایه توده‌بدنی مشاهده شده است (۱۰). همبستگی رزیستین با مقاومت به انسولین در برخی مطالعات دیده می‌شود (۱۱) اما در برخی پژوهش‌ها ارتباطی بین رزیستین با مقاومت به انسولین یافت نشده است (۱۵،۱۶). در زمینه ارتباط سطح سرمی رزیستین با NAFLD یافته‌های متناقضی ارائه شده است. بر اساس برخی مطالعات سطح سرمی رزیستین در بیماران مبتلا به SS یا NASH بالاتر از گروه شاهد است، در حالیکه در مطالعات دیگر هیچ تفاوتی در سطوح رزیستین بین افراد مبتلا به SS، NASH و افراد سالم یافت نشد، هم‌چنین ارتباطی بین سطوح رزیستین با توسعه و پیشرفت NAFLD مشاهده نشده است. در مجموع از پژوهش‌های انجام شده بر روی ارتباط رزیستین و متغیرهای بیوشیمیایی و آنزیم‌های کبدی در افراد مبتلا به NAFLD نتایج متفاوتی گزارش شده است (۹). مطالعه حاضر جهت

تام (TC)، استرکلسترول توسط آنزیم کلسترول استرهدیرولاز به کلسترول و اسید چرب آزاد تبدیل گردید سپس کلسترول توسط آنزیم کلسترول اکسیداز به cholest-4-en-3-one و H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> تبدیل شود. سطح تری‌گلیسیرید (TG) نیز با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری تری‌گلیسیرید، آنزیم لیپوپروتئین لیپاز تری‌گلیسیرید را به گلیسرول و اسیدهای چرب آزاد تبدیل می‌کند، سپس آنزیم گلیسرولکیناز، گلیسرول را به گلیسرول فسفات تبدیل کرده و آنزیم گلیسرول فسفات اکسیداز، گلیسرول فسفات را به دی‌هیدروکسی استون فسفات و H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> تبدیل می‌کند. مقدار C-HDL با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی تعیین شد. قبل از اندازه‌گیری لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) آپولیپوپروتئین B توسط یون‌های منیزم و اسید فسفوتنگستتیک رسوب داده و جدا شد. شاخص رنگ‌سنجی در کلیه آنالیزهای فوق کینونیمین بود که از H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>، چهار آمینو آنتی پیرین و فنل تهیه شده و در ۵۴۶ نانومتر اندازه‌گیری گردید. غلظت LDL-C (لیپوپروتئین - کلسترول با چگالی پایین) با استفاده از معادله Friedewald محاسبه شد (۱۷،۱۸). اندازه‌گیری هورمون انسولین نیز توسط کیت‌های ELISA (مرکوبیا، سوئد) انجام و توسط الایزا ریدر خوانده شد. مقاومت به انسولین (HOMA-IR) بر اساس فرمول  $HOMA-IR = \text{glucose} \times \text{insulin}$  (mmol/L) × انسولین ناشتا سرم (mU/L) / ۲۲/۵ محاسبه گردید (۱۹). مقدار آنزیم‌های آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) به روش فتومتریک توسط کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری سطح رزیستین با استفاده از کیت الایزا ZellBio آلمان انجام و نتیجه توسط الایزا ریدر در ۴۵۰ نانومتر خوانده شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

در مطالعه حاضر از نرم‌افزار آماری SPSS version 16 برای تجزیه و تحلیل داده‌های آماری استفاده شد. ابتدا نرمال بودن متغیرهای کمی با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرنوف بررسی شد. در بررسی متغیرها میان دو گروه مورد و شاهد در حالت نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون تی مستقل و

بررسی ارتباط سطح رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی و آنزیم‌های کبدی و مقاومت به انسولین در جمعیت ایرانی انجام شد.

### روش بررسی

این پژوهش به روش مقطعی تحلیلی انجام شد. در این مطالعه ۱۶۰ نفر شرکت کردند که ۸۰ بیمار مبتلا به بیماری کبدچرب غیرالکلی بودند که بیماری آنان با سونوگرافی تأیید شده بود، هم‌چنین ۸۰ نفر که سونوگرافی، کبد آنان را در وضعیت طبیعی نشان داد و به عنوان فرد سالم در گروه کنترل قرار گرفتند. داوطلبان از مراجعه کنندگان به بیمارستان بوعلی و بیمارستان امیرالمومنین شهر تهران انتخاب شدند. شرط ورود در این مطالعه عدم مصرف الکل و داروهای متابولیکی بود، معیار خروج از مطالعه سابقه مصرف داروی متابولیکی، مصرف الکل، مصرف مواد مخدر، بیماری حاد، حاملگی، بیماری کلیوی، سایر بیماری‌های کبد، بیماری قلبی، سرطان، بیماری‌های ایمنی، عفونت و فشارخون بالا و سایر بیماری‌های شناخته شده بود. ابتدا، اهداف طرح برای داوطلبان توضیح داده شد و پس از رضایت کتبی پرسشنامه در مورد اطلاعات شخصی، رژیم غذایی، فعالیت بدنی و اطلاعات دیگر توسط هر فرد پر شد. پس از رضایت کتبی، قد و وزن هر فرد اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدنی (BMI) از طریق تقسیم وزن (کیلوگرم) به قد (بر اساس متر مربع، در حالت ایستاده بدون کفش) محاسبه شد. افراد بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی به آزمایشگاه مراجعه کردند و نمونه‌های خونی (۵ میلی‌لیتر) از ورید مدین کوبیتال دست در حالت نشسته گرفته شد. نمونه‌های خونی گرفته شده به لوله بدون EDTA (*Ethylenediaminetetraacetic acid*) برای تهیه سرم منتقل شدند، حدود ۵ دقیقه بعد از لخته شدن خون در دمای اتاق، لوله فاقد ضد انعقاد خون سانتریفوژ (۱۰ دقیقه ۳۰۰ rpm) و سرم جدا شد و در دمای ۸۰- نگه‌داری شد.

**بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی:** برای اندازه‌گیری گلوکز ناشتا (FBS)، مولکول گلوکز توسط آنزیم گلوکز اکسیداز، به اسید گلوکورونیک و H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> اکسید شد. برای اندازه‌گیری کلسترول

(/۰۰۱) و ۴۳ مرد (۰/۵۳/۸) و گروه سالم شامل ۴۸ زن (۰/۶۰) و ۳۲ مرد (۰/۴۰) بود، که تفاوت معنی‌دار در فراوانی زن و مرد بین دو گروه سالم و بیمار یافت نشد. مقایسه متغیرها در دو گروه سالم و بیمار نشان داد که سن ( $P < 0/001$ )، نمایه توده بدنی ( $P < 0/001$ )، سطوح رزیستین HDL ( $P < 0/001$ )، تری‌گلیسرید ( $P < 0/001$ )، انسولین ( $P = 0/002$ )، HOMA-IR ( $P = 0/002$ ) و آنزیم‌های کبدی ( $P < 0/001$ ) در دو گروه بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و سالم با هم تفاوت معنی‌دار دارند اما LDL، کلسترول و قند ناشتا اختلاف معنی‌داری نشان نداد ( $P \geq 0/05$ ).

ANOVA و در صورت عدم پیروی داده‌ها از توزیع نرمال از آزمون من‌ویتنی و کراسکال‌والیس استفاده شد. ارتباط رزیستین با متغیرها با استفاده از آنالیز اسپیرمن بررسی شد.

### نتایج

مشخصات بیوشیمیایی، آنترپومتریکی و آنزیم‌های کبدی افراد مبتلا به NAFLD و افراد سالم در جدول ۱ آمده است. مقایسه متغیرها در دو گروه بیمار و کنترل با استفاده از آزمون‌های تی مستقل و من‌ویتنی انجام شد. بر اساس نتایج میانگین سنی بیماران  $46/4 \pm 9/7$  سال و افراد سالم  $36/4 \pm 8/5$  سال بود که اختلاف معنی‌دار شده است ( $P < 0/000$ ). شرکت‌کنندگان در گروه بیمار شامل ۳۷ زن

جدول ۱: مقایسه میانگین‌ها در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و سالم

متغیرها	بیمار	کنترل	P
سن (سال)	۴۶/۴±۹/۷	۳۶/۴±۸/۵	<۰/۰۰۱
نمایه توده‌بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۸±۴/۶	۲۳/۶±۲/۹	<۰/۰۰۱
رزیستین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱۱/۸(۸/۰ - ۱۶/۱)	۶/۷(۱/۸ - ۸/۱)	<۰/۰۰۱
HDL (میلی‌گرم بردسی لیتر)	۳۵/۳±۱۲/۷	۴۸/۸±۱۳/۱	<۰/۰۰۱
LDL (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۹۳/۸±۳۰/۹	۸۹/۲۲±۲۲/۶	۰/۲۶۷
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۱۵/۳±۴۲	۱۰۴/۳±۲۳/۲	<۰/۰۰۱
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۷۰/۳±۴۳/۵	۱۶۵/۷±۲۵/۰	۰/۴۱۴
قند ناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۹۲/۱±۱۳/۸	۹۲±۸	۰/۹۸۳
انسولین (میلی‌یونیت بر لیتر)	۱۲/۷(۷/۲ - ۲۱/۵)	۹/۲(۵/۵ - ۱۳/۸)	۰/۰۰۲
HOMA-IR	۴/۵۲±۴/۷۲	۲/۴۴±۲/۴۵	۰/۰۰۲
آسپارات آمینوترانسفراز (IU/L)	۲۵/۰(۲۱/۱ - ۳۱/۵)	۱۶/۰(۱۴/۱ - ۱۹/۱)	<۰/۰۰۱
آلانین آمینوترانسفراز (IU/L)	۳۲/۵(۲۰/۱ - ۴۴/۵)	۱۶/۰(۱۳/۱ - ۲۲/۵)	<۰/۰۰۱

مدل هموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance)

برای مقایسه میانگین داده‌های نرمال از  $t$  مستقل و داده‌های غیرنرمال از آزمون من‌ویتنی استفاده شد.

سطح معنی‌داری ( $p < 0/05$ ) در نظر گرفته شد.

همبستگی رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی، آنترپومتریکی و آنزیم‌های کبدی در افراد سالم و بیمار با استفاده از آزمون اسپیرمن انجام شد، نتایج در جدول ۲ آمده است. یافته‌ها نشان می‌دهد ارتباط معنی‌دار فقط در گروه بیمار بین رزیستین و تری‌گلیسرید وجود دارد و ارتباطی بین رزیستین با سایر متغیرها در افراد سالم یافت نشد.

جدول ۲: ارتباط رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی در افراد سالم و بیمار

متغیر کمی	بیمار	ضریب همبستگی	سالم	ضریب همبستگی
	P	R	P	r
سن (سال)	۰/۲۹۴	-۰/۱۲۹	۰/۵۷۳	۰/۰۸۲
نمایه توده‌بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۰/۱۸۵	-۰/۱۶۳	۰/۳۳۲	۰/۱۴۲
HDL (میلی‌گرم بر دستی لیتر)	۰/۶۳۷	۰/۰۵۸	۰/۴۳۶	۰/۱۴۴
LDL (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۰/۷۱۳	-۰/۰۴۵	۰/۰۹۷	۰/۲۴۰

الهه داوودی و همکاران

تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۰۴۵	-۰/۲۴۳	۰/۷۱۷	-۰/۰۵۳
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۹۹۲	۰/۰۰۱	۰/۰۶۹	۰/۲۶۲
قند ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۲۹۰	۰/۱۳۰	۰/۷۳۷	-۰/۰۴۹
انسولین (میلی یونیت بر لیتر)	۰/۶۰۴	-۰/۰۶۴	۰/۹۱۷	-۰/۰۱۵
HOMA-IR	۰/۷۵۷	-۰/۰۳۸	۰/۸۵۷	-۰/۰۲۶
آسپارات آمینوترانسفراز	۰/۱۵۹	-۰/۰۶۷	۰/۸۶۷	۰/۰۲۵
آلانین آمینوترانسفراز	۰/۵۸۷	۰/۰۸۵	۰/۹۴۱	-۰/۰۱۱

برای بررسی ارتباط رزیستین با متغیرهای تن سنجی و از آزمون همبستگی اسپیرمن استفاده شد. سطح معنی داری ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد.

جدول ۳: ارتباط رزیستین با درجات مختلف کبدچرب

متغیر کمی	(درصد) تعداد	رزیستین	P-value
کبدچرب درجه ۱	۵۵(۶۸/۷۵)	۱۲/۰(۷/۵ - ۱۵/۷)	
کبدچرب درجه ۲	۱۸(۲۲/۵)	۹/۸(۷/۴ - ۱۶/۳)	۰/۵۹۴
کبدچرب درجه ۳	۷(۸/۷۵)	۱۳/۲(۱۰/۷ - ۲۲/۵)	

برای مقایسه میانگین سطح رزیستین در درجات کبدچرب از آزمون کراسکالولیس استفاده شد. سطح معنی داری ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد.

نتایج مربوط به درجه بندی (گریدبندی) کبدچرب غیرالکلی که از سونوگرافی بدست آمد، در جدول ۳ آمده است. در مطالعه حاضر ۵۵ نفر دارای کبد چرب گرید یک، ۱۸ نفر دارای کبد چرب گرید دو و ۷ نفر دارای گرید سه بودند. مقایسه سطح رزیستین در سه گروه طبقه بندی گرید با استفاده از آزمون کراسکال والیس انجام شد که تفاوت معنی داری در سطح رزیستین بین سه گروه یافت نشد ( $P \geq 0.05$ ).

جدول ۴: تحلیل رگرسیونی رزیستین و متغیرهای بیوشیمیایی با بیماری کبدچرب غیرالکلی

متغیرها	B	P-value	OR (95%CI)
سن (سال)	۰/۰۹۵	۰/۰۴۵	۱/۱۰(۱/۱-۱/۲۰)
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۰/۱۰۵	۰/۳۴۶	۱/۱۱(۰/۱-۸۹/۳۸)
رزیستین (نانوگرم بر میلی لیتر)	۰/۵۵۱	۰/۰۰۸	۱/۷۳(۱/۲-۱۵/۵۹)
HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	-۰/۱۲۶	۰/۰۱۰	۰/۸۸(۰/۰-۸۰/۹۷)
LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	-۰/۰۳۴	۰/۰۸۶	۰/۹۶(۰/۱-۹۳/۰۰)
تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۰۰۲	۰/۸۰۲	۱/۰۰(۰/۱-۹۸/۰۱)
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۰۱۷	۰/۳۳۸	۱/۰۲(۰/۱-۹۸/۰۵)
قند ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۰۳۷	۰/۳۷۲	۱/۰۴(۰/۱-۹۶/۱۳)
انسولین (میلی یونیت بر لیتر)	۰/۰۹۷	۰/۵۷۸	۱/۰۲(۰/۱-۷۸/۵۵)
HOMA-IR	-۰/۴۰۲	۰/۶۳۱	۰/۶۷(۰/۳-۱۳/۴۶)

نتایج تحلیل رگرسیونی نشان داد نسبت شانس (OR)، سن، رزیستین و HDL با بیماری کبدچرب غیرالکلی معنی دار است ( $P < 0.05$ ). نسبت شانس سن و رزیستین بزرگتر از ۱ و به ترتیب ۱/۱۰ و ۱/۷۳ است، که این نسبت شانس نشان می دهد سن و رزیستین موجب افزایش ریسک کبدچرب غیرالکلی می شود. OR متغیر HDL کمتر از ۱ و مساوی ۰/۸۸ و مقدار B منفی است که نشان می دهد افزایش سطح HDL باعث کاهش بروز بیماری کبدچرب غیرالکلی می شود و HDL نقش محافظت کننده برای بیماری کبدچرب غیرالکلی دارد.

## بحث

رزیستین یک آدیپوکین پیش‌التهابی است که نقش آن در بیماران مبتلا به NAFLD بحث برانگیز است (۴). در مطالعه حاضر اختلاف معنی‌دار در سطح رزیستین، سن، نمایه توده‌بدنی، HDL، تری‌گلیسرید، انسولین، HOMA-IR، آنزیم‌های کبدی بین دو گروه سالم و مبتلا به NAFLD یافت شد. مطالعات El-Sayed MM و همکاران در سال ۲۰۲۴، در جمعیت مصر و بر روی ۱۲۶ نفر (۶۳ سالم، ۶۳ نفر مبتلا به NAFLD) انجام شد و مشابه نتایج ما افزایش معنی‌دار در سطح متغیرهای ALT، AST، FBS، TG، انسولین و HOMA-IR در بیماران مبتلا به NAFLD نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (۱۲). پژوهشی در افراد مبتلا به NASH و استئاتوز ساده در جمعیت چین انجام شد که سطح ALT، AST، گلوکز، انسولین، HOMA-IR، تری‌گلیسرید و LDL-C به‌طور معنی‌داری افزایش داشت و HLD-C به‌طور قابل توجهی در افراد مبتلا به NASH و استئاتوز ساده در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد و مشابه پژوهش ما تفاوت معنی‌داری در کلسترول سرم یافت نشد (۲۰). هم‌چنین نتایج مشابه در عربستان یافت شد که سطح گلوکز سرم، انسولین، آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز، سطح سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)، در بیماران مبتلا به NAFLD در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل توجهی بالاتر و سطح HDL-C کمتر بود (۲۱). بررسی سطح رزیستین در جمعیت‌های مختلف بر روی بیماران کبدی انجام شد که نتایج متناقضی به‌دست آمد. برخی پژوهش‌ها مشابه یافته ما در بیماران مبتلا به SS، NASH و NAFLD سطح سرمی رزیستین بالاتری را نسبت به گروه شاهد نشان داد (۴،۹،۲۲) اما محققان دیگر هیچ تفاوتی بین سطوح رزیستین در افراد مبتلا به SS، NASH در مقایسه با افراد سالم مشاهده نکردند (۲۳، ۹). در مطالعات دیگر سطوح سرمی رزیستین در بیماران مبتلا به NAFLD کمتر از افراد سالم بود (۲۴)، Magalhaes و همکاران سطوح سرمی رزیستین را در بیماران چاق مبتلا به NAFLD و گروه کنترل بررسی نمودند و گزارش کردند سطوح سرمی رزیستین با خطر ابتلا به

NAFLD ارتباط منفی داشته یعنی سطح رزیستین سرم در بیماران NAFLD در مقایسه با کنترل پایین‌تر بوده است (۲۵). به جز گزارش‌های فوق، بسیاری تحقیقات یافته‌هایی را گزارش کردند که مانع از نتیجه‌گیری قطعی در مورد ارتباط رزیستین با کبد چرب غیرالکلی می‌شود (۴). در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌دار در سطح انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در افراد بیمار مبتلا به NAFLD نسبت به شاهد مشاهده شد اما همبستگی بین رزیستین و مقاومت به انسولین یافت نشد. بسیاری از مطالعات نشان داده است رزیستین در پاتوژنز مقاومت به انسولین کبدی نقش داشته و تغییرات پاتولوژیک در کبد بیماران مبتلا به NAFLD را تشدید می‌کند (۲۶). رزیستین سرکوب‌کننده سیگنالینگ انسولین، در سلول‌های چربی است. همبستگی مثبت بین رزیستین و IR (*Insulin resistance*)، در مدل‌های موش و سلولی ثابت شده است. (۲۷)، اگرچه داده‌ها در بیماران مبتلا به NAFLD انسانی متناقض است (۹). در پژوهش حاضر در بررسی همبستگی رزیستین با متغیرها فقط همبستگی رزیستین و تری‌گلیسرید در بیماران دیده شد، در تحقیقات دیگر همبستگی رزیستین با سطح ALT، AST، شاخص HOMA، گلوکز، HbA1c، انسولین، تری‌گلیسرید (۸،۲۶) و BMI گزارش شده است (۸). در پژوهش حاضر ارتباطی بین رزیستین و درجات کبد چرب یافت نشد که مشابه نتایج ما مطالعه آینده نگر ۷ ساله Musso و همکاران نیز نشان داد سطح رزیستین با توسعه و پیشرفت NAFLD مرتبط نیست (۹،۲۷). اما در جمعیت سوماترا بین سطح رزیستین و درجات NAFLD هم‌چنین بین سطوح رزیستین و درجه نمره فیروز NAFLD ارتباط معنی‌داری یافت شد (۲۸). برخی گزارش کرده‌اند هر چه پیشرفت درجه NAFLD بالاتر باشد، سطح رزیستین بالاتر است در این راستا پاگانو و همکاران تفاوت معنی‌دار در سطوح رزیستین در بیماران با زیرگروه NAFLD مشاهده کردند که در آن بیماران NASH رزیستین بالاتری نسبت به بیماران غیر NASH داشتند (۲۲) برخلاف نتایج پژوهش پاگانو و همکاران در پژوهش Shen و همکاران، سطح رزیستین در گروه NASH بیشتر از گروه NAFLD بود، اما تفاوت معنی‌داری در زیرگروه



تری گلیسرید در افراد بیمار ارتباط معنی‌دار نشان داد. ارتباطی بین سطح رزیستین با درجات کبدچرب مشاهده نشد.

### سپاس‌گزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد است که منابع مالی آن توسط دانشجو تامین شده است. از تمام داوطلبانی که در این مطالعه شرکت کردند کمال تشکر را دارم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

### ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه واحد پرند بررسی و با شناسه اخلاق IR.IAU.PIAU.REC.1400.002 مصوب گردید

### مشارکت نویسندگان

معصومه نژادعلی در ارائه ایده و طراحی مطالعه و الهه داوودی در جمع‌آوری داده‌ها، صبا طاهری در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهمیم هستند.

NAFLD وجود نداشت (۲۹). در پژوهشی بر روی جمعیت ۶۴۸ نفری مبتلا به NAFLD سطح رزیستین در بیماران با تشخیص قطعی NASH نسبت به افراد سالم مشابه بود، اما سطح رزیستین در بیماران مبتلا به فیروز مرحله ۲ تا ۴ بالاتر بود (۹). دلیل نتایج متفاوت در مطالعات، حجم نمونه، تفاوت در BMI افراد شرکت کننده (۲۸)، عدم بیوپسی کبد برای تشخیص قطعی (۳۰)، جنسیت افراد (۱۲) معرفی شده است. اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی در سرم، ممکن است در تشخیص درجات و گرید NAFLD و انتخاب روش درمانی موثر باشد (۳۰). از محدودیت‌های مطالعه حاضر، حجم کم نمونه و همسان نبودن‌های نمونه‌های مورد بررسی از نظر سن و جنس، شاخص توده‌بدنی و درجات کبدچرب، بود. علی‌رغم تحقیقات گسترده‌ای که تاکنون انجام شده است، بسیاری از نتایج بحث برانگیز باقی مانده است، از این‌رو مطالعات بیشتر و در حجم‌های بزرگتر مورد نیاز است تا شناخت ابزارهای تشخیصی و درمانی غیرتهاجمی فراهم شود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر سطح رزیستین در بین افراد سالم و بیمار تفاوت معنی‌دار داشت. سطح رزیستین با

### References:

- 1- Tabaeian SP, Mahmoudi T, Rezamand G, Nobakht H, Dabiri R, Farahani H, et al. *Resistin Gene Polymorphism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk*. *Arquivos De Gastroenterologia* 2022; 14(59): 483-7.
- 2- Rizzo M, Colletti A, Penson PE, Katsiki N, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. *Nutraceutical Approaches to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Position Paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP)*. *Pharmacol Res* 2023; 189: 106679.
- 3- Shi T, Wu L, Ma W, Ju L, Bai M, Chen X, et al. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Treatment in Traditional Chinese Medicine and Western Medicine*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 8749564.
- 4- Han D, Chen J, Liu S, Zhang Z, Zhao Z, Jin W, et al. *Serum Resistin Levels in Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J transl Hepatol* 2021; 9(4): 484.

- 5- Hashemi M, Bojd HH, Nasab EE, Bahari A, Hashemzahi NA, Shafieipour S, et al. *Association of Adiponectin Rs1501299 and Rs266729 Gene Polymorphisms with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Hepat Mon 2013; 13(5): e9527.
- 6- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. *The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review*. Hepatology 2023; 77(4): 1335-47.
- 7- Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. *Current Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review with Comparative Analysis*. World J Gastroenterol 2018; 24(30): 3361-73.
- 8- Francisco V, Sanz MJ, Real JT, Marques P, Capuozzo M, Ait Eldjoudi D, et al. *Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road Toward New Biomarkers and Therapeutic Targets?* Biology 2022; 11(8): 1237.
- 9- Boutari C, Perakakis N, Mantzoros CS. *Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Endocrinol Metab 2018; 33(1): 33-43.
- 10- Zhang J, KHO P, Kuliesh OV, Chenghe Sh. *Adiponectin, Resistin and Leptin: Possible Markers of Metabolic Syndrome*. Endocrinol Metab Syndr 2015; 4(4): 1-4.
- 11- Abdel Monem SM, Fathy T, Shalaby SM, Wahab EA. *Serum Resistin Level as a Diagnostic Marker in Non-Alcoholic Steatohepatitis*. Afro Egypt J Infect Enem Dis 2018; 8(3): 140-8.
- 12- El-Sayed MM, Hamdy SM, Abo-Agwa SH, Sayed ON. *The Influence of Resistin (Rs1862513) Gene Single Nucleotide Polymorphism in Egyptian Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Egypt Journal Chem 2024; 67(2): 295-310.
- 13- Bednarska-Makaruk M, Graban A, Wiśniewska A, Łojkowska W, Bochyńska A, Gugala-Iwaniuk M, et al. *Association of Adiponectin, Leptin and Resistin with Inflammatory Markers and Obesity in Dementia*. Biogerontology 2017; 18(4): 561-80.
- 14- Zare Z, Meshkibaf M, Hamaitkhah V, Ranjbaran R, Takhshid M. *Positive Correlation of Resistin with Blood Lipids in Gestational Diabetes*. JABS 2013; 3(4): 330-5.
- 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): 235-45.
- 16- Sayar N, Nezhadali M, Hedayati M, Mahdavi M, Akbarzadeh M, Zarkesh M. *Correlation of Serum Resistin Level with Insulin Resistance and Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes and Prediabetes*. IJABS 2020, 10(2): 2362-70. [Persian]
- 17- Marjani S, Nezhadali M, Hekmat A, Yeganeh MZ. *Investigating Visfatin Gene Polymorphism Rs4730153 with Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Iranian Population*. Iran J Public Health 2022; 51(5): 1143-51.
- 18- Hosseini M, Nezhadali M, Hedayati M. *Association of Vaspin Rs2236242 Gene Polymorphism with Serum Vaspin Level, Insulin Resistance and Diabetes in an*



- Iranian Diabetic/Pre-Diabetic Population.** J Med Biochem 2021; 40(1): 33-40.
- 19-Qu H-Q, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning.** PloS one 2011; 6(6): e21041.
- 20-Shen C, Zhao CY, Wang W, Wang YD, Sun H, Cao W, et al. The Relationship between Hepatic Resistin Overexpression and Inflammation in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis.** BMC Gastroenterol 2014; 14:1-8.
- 21-Al-Jiffri OH, Alsharif FM. Levels of Circulating Adipokines and their Relation with Glycemic Control and Insulin Resistance in Saudi Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** European Journal of General Medicine 2017; 14(4): 99-102.
- 22-Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, et al. Increased Serum Resistin in Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Related to Liver Disease Severity and Not to Insulin Resistance.** J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(3): 1081-86.
- 23-Cho YK, Lee WY, Oh SY, Park JH, Kim HJ, Park DI, et al. Factors Affecting The Serum Levels of Adipokines in Korean Male Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.** Hepatogastroenterology 2007; 54(77): 1512-6.
- 24-Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ntali G, Esposito A, Burska A, et al. Serum Resistin and Hepatic Fat Content in Nondiabetic Individuals.** J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(12): 5122-5.
- 25-Magalhães GC, Feitoza FM, Moreira SB, Carmo AV, Souto FJ, Reis SR, et al. Hypoadiponectinaemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Obese Women is Associated with Infrequent Intake of Dietary Sucrose and Fatty Foods.** J Hum Nutr Diet 2014; 27(Suppl 2): 301-12.
- 26-Gierej P, Gierej B, Kalinowski P, Wróblewski T, Paluszkiwicz R, Kobryń K, et al. Expression of Resistin in the Liver of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** Pol J Pathol 2017; 68(3): 225-33.
- 27-Musso G, Bo S, Cassader M, De Michieli F, Gambino R. Impact of Sterol Regulatory Element-Binding Factor-1c Polymorphism on Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and on the Severity of Liver Disease and of Glucose and Lipid Dysmetabolism.** Am J Clin Nutr 2013; 98: 895-906.
- 28-Fitri C, Siregar GA, Lindarto D. The Relationship between Resistin Level and the Degree of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** Int J Res Rev 2021; 8(7): 192-98.
- 29-Shen C, Zhao CY, Wang W, Wang YD, Sun H, Cao W, et al. The Relationship between Hepatic Resistin Overexpression and Inflammation in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis.** BMC Gastroenterol 2014; 14(39): 1-8.
- 30-Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, et al. Novel Plasma Biomarkers Associated with Liver Disease Severity in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.** Hepatol 2017; 65: 65-77.

## Serum Resistin Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Iranian Population

Elahe Davoudi<sup>1</sup>, Masoumeh Nezhadali<sup>\*1</sup>, Saba Taheri<sup>1</sup>

### Original Article

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a major global health problem, in which liver fat exceeds 5% of the liver weight, without secondary causes of fat accumulation or excessive alcohol consumption. Resistin plays a key role in energy homeostasis, insulin resistance, inflammation, and metabolic disorders. This study aimed to investigate the relationship between resistin (RETN) level and NAFLD.

**Methods:** In this cross-sectional study, 80 patients with NAFLD and 80 healthy individuals as controls were evaluated. Biochemical variables, liver enzymes, insulin, and resistin were measured. Data were analyzed using SPSS version 16 software.

**Results:** The variables of cholesterol, insulin, triglyceride, HDL, body mass index, age, and liver enzymes were significantly different between the two groups of patients with NAFLD and healthy individuals ( $p < 0.05$ ). In patients, resistin was associated with triglyceride ( $r = 0.243$ ,  $p = 0.045$ ). No association was found between resistin level and NAFLD grades ( $p \geq 0.05$ ).

**Conclusion:** The results of this study indicate that there is a relationship between resistin and NAFLD. There is no association between resistin level and the degree of NAFLD.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Resistin, Triglyceride, Insulin Resistance.

**Citation:** Davoudi D, Nezhadali M, Taheri S. Serum Resistin Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Iranian Population. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(5): 7817-26.

<sup>1</sup>Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09123875493, email: ma.nezhadali@gmail.com