

بررسی نسبت سرمی گرلین به آبستاتین و ارتباط آن با اجزای سندروم متابولیک در زنان

ثریا خیروری^۱، آیدا غفاری^۲، میثم براتی^۳، معصومه جبباری^{۴*}

(۱) گروه تغذیه در جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

(۲) واحد سراب، دانشگاه آزاد اسلامی، سراب، ایران

(۳) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

(۴) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۳/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۲۷

چکیده

مقدمه: سندروم متابولیک مجموعه ای از اختلالات متابولیک است که خطر بیماری قلبی و دیابت نوع دو را افزایش می دهد. گرلین و آبستاتین دو هورمون گوارشی با منشاء یکسان هستند که نقش موثری در تنظیم دریافت غذا و متابولیسم انرژی دارند. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین نسبت سرمی گرلین به آبستاتین با اجزای سندروم متابولیک در زنان بود.

مواد و روش ها: ۴۳ زن مبتلا به سندروم متابولیک و ۴۳ زن سالم که از لحاظ BMI با گروه بیمار همسان سازی شده بودند (در محدوده سنی ۳۰ تا ۵۰ سال) به عنوان گروه کنترل به روش نمونه گیری آسان و در دسترس در مطالعه شرکت کردند. اندازه گیری های آنتروپومتریک، فشارخون، سطوح سرمی آبستاتین، گرلین، تری گلیسیرید، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C، قندخون و انسولین در حالت ناشتا و شاخص HOMA-IR اندازه گیری شد. ارتباط بین نسبت سرمی گرلین به آبستاتین با متغیرهای اندازه گیری شده، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته های پژوهش: نسبت گرلین به آبستاتین به طور معناداری در گروه مبتلا به سندروم متابولیک پایین تر از گروه کنترل بود ($P=0.036$). نسبت گرلین به آبستاتین در کل جمعیت مورد بررسی ارتباط مثبت و معنادار با سطوح سرمی HDL-C داشت ($\beta=0.273$, $P=0.016$) در حالی که این نسبت در کل جمعیت با متغیرهای مورد بررسی دیگر هم چون دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن، فشارخون، قندخون ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول تام، LDL-C، انسولین سرمی و شاخص HOMA-IR ارتباطی نداشت ($P>0.05$).

بحث و نتیجه گیری: با توجه به سطوح پایین نسبت گرلین به آبستاتین در زنان مبتلا به سندروم متابولیک و هم چنین ارتباط مثبت بین نسبت گرلین به آبستاتین با سطوح سرمی HDL، به عنوان یکی از اجزای مهم سندروم متابولیک، به نظر می رسد افزایش نسبت گرلین به آبستاتین با افزایش سطوح سرمی HDL می تواند پیشرفت عوارض سندروم متابولیک مانند بیماری های قلبی-عروقی را در زنان کاهش دهد.

واژه های کلیدی: سندروم متابولیک، گرلین، آبستاتین، نسبت گرلین به آبستاتین

*نویسنده مسئول: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Email: tbz.jabbari@gmail.com

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

سندروم متابولیک یک بیماری بسیار پیچیده و چند علیتی زندگی مدرن است که اهمیت روزافزونی از لحاظ پزشکی و سلامت در سراسر جهان پیدا کرده است (۱). بر اساس معیار ATPIII، این سندروم با حضور حداقل سه شاخص از پنج شاخص چاقی مرکزی، اختلال متابولیسم گلوکز، اختلال لیپیدی، فشار بالای شریانی و مقاومت انسولینی شناخته می شود (۲). سندروم متابولیک در ارتباط با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی آترواسکلروتیک، دیابت نوع دو و عوارض ناشی از آن ها در افراد است (۳). میزان شیوع عوامل خطر ساز سندروم متابولیک در کشورهای آسیایی در حال افزایش است و ایران از این نظر در رتبه های بالای این قاره و جهان قرار دارد. میزان شیوع این سندروم در ایران ۲۷ درصد گزارش شده که به تفکیک در زنان ۳۸ درصد و در مردان ۲۵ درصد است (۴). مکانیسم های متعددی در پاتوفیزیولوژی پیچیده این سندروم دخیل می باشند (۵) که از جمله آن ها چاقی شکمی، مقاومت انسولینی، افزایش تری گلیسرید سرمی، استرس مزمن، افزایش دریافت غذاهای پرکالری، کاهش فعالیت فیزیکی، عفونت های مزمن پیش بالینی، سایتوکاین های پیش التهابی و اثرات آدیپوکاین ها یا استرس های روحی-روانی است (۵). در سال های اخیر چشم انداز جدیدی در پاتوفیزیولوژی این سندروم ایجاد شده است ولی علی رغم مطالعات گسترده، عوامل و واسطه گرهای موثر در پاتوفیزیولوژی این سندروم هنوز به خوبی شناخته نشده اند. مطالعات پیشین نشان دهنده آن است که تغییرات سطوح برخی پپتیدهای تولید شده توسط دستگاه گوارش، هم چون گرلین و آبستاتین، با تغییرات متابولیک بدن در سندروم متابولیک در ارتباط است (۶).

گرلین و آبستاتین دو هورمون معدی-روده ای هستند که در نتیجه فرآیند پس از ترجمه یک پیش ساز مشترک-پره پرو گرلین-تولید می شوند (۷). گرلین یک الیگوپپتید ۲۸ آمینواسیدی است که غالباً در موکوس معده تولید و در مقادیر کمتر در روده، پانکراس، کلیه، گنادها، جفت، هیپوفیز و هیپوتالاموس تولید می شود (۸). عملکردهای فیزیولوژیک گسترده ای برای گرلین ذکر شده است که از جمله آن ها می توان به

اثرات تحریک و تنظیم دریافت غذا، تنظیم متابولیسم انرژی، آدیپوژنز، افزایش حرکات معدی-روده ای، تنظیم هموستاز گلوکز، عملکردهای پانکراسی و قلبی-عروقی، رشد سلولی، متابولیسم استخوان و تولید مثل اشاره کرد (۹). مطالعات حیوانی نشان دهنده تاثیر گرلین در بازسازی سلول های بتای پانکراس در رت های دیابتی شده و تاثیر آن در مهار پیشرفت دیابت پس از تخریب سلول های بتا است (۱۰). هم چنین گزارش شده است که سطوح پلاسمایی پایین گرلین با بروز دیابت نوع دو، غلظت انسولین بالا، مقاومت انسولینی و پرفشاری خون در افراد چاق در ارتباط است (۱۱،۱۲).

آبستاتین الیگوپپتیدی با ۲۳ آمینواسید است که اولین بار به عنوان هورمون تنظیم دریافت غذا و انرژی معرفی شد (۱۳). علاوه بر موکوس معده، آبستاتین در دئودنوم، ژژنوم، کولون، پانکراس، طحال، غدد پستانی، شیر مادر، سلول های لیدیگ بیضه، بزاق و پلاسما نیز حضور دارد (۱۴). کاهش در سطوح سرمی آبستاتین می تواند در پاتوژنز چاقی، سندروم متابولیک و عوارض متعدد ناشی از این اختلالات، از جمله عوارض قلبی-عروقی، دخیل باشد (۷). مطالعات نشان داده اند که سطوح آبستاتین در بیماران دچار نقص تنظیم گلوکز، دیابت نوع دو و مقاومت انسولینی، پایین تر از افراد سالم است که می تواند نشان دهنده نقش مهم آبستاتین در پاتوفیزیولوژی این بیماری ها باشد (۱۵). به نظر می رسد ارزش پیشگویی کننده نسبت گرلین به آبستاتین در بیماری ها، می تواند معیار مفیدتری در مقایسه با گزارش سطوح هر یک از این پپتیدها به تنهایی باشد (۷) و این نسبت می تواند به عنوان یک نشانگر در ارزیابی برخی بیماری ها مانند اختلالات خوردن (۱۶) و فشارخون (۱۷) به کار برده شود.

با توجه به این که ارتباط بین نسبت سرمی گرلین به آبستاتین با اجزای سندروم متابولیک تا کنون مورد مطالعه قرار نگرفته و از طرفی نیز به دلیل وجود شواهد متعدد مبنی بر تاثیر جنسیت بر سطوح گرلین سرمی و به منظور همگن سازی نمونه ها از نظر جنس (۱۸) هدف از این مطالعه صرفاً بررسی نسبت سرمی گرلین به آبستاتین و ارتباط آن با اجزای سندروم متابولیک در زنان تعیین شد.

مواد و روش ها

افراد مشارکت کننده در این مطالعه شامل ۸۰ زن در محدوده سنی ۵۰-۳۰ سال بودند که ۴۳ نفر آنان افراد مبتلا به سندروم متابولیک بودند که بر اساس معیارهای ATPIII تشخیص داده شدند که به روش نمونه گیری آسان و در دسترس از میان افرادی که برای اولین بار به متخصص تغذیه مراجعه کرده بودند انتخاب شدند و ۴۳ نفر دیگر افراد سالم که دو یا کمتر از دو معیار ابتلا به سندروم متابولیک را داشتند. این افراد از طریق فراخوان عمومی به مطالعه دعوت شدند و فاقد هر گونه علائم آشکار بیماری در زمان نمونه گیری بوده و هیچ گونه دارویی مصرف نمی کردند. این مشارکت کنندگان از نظر نمایه توده بدنی (BMI) با گروه مورد، همسان سازی شدند. افراد هر دو گروه با لحاظ معیارهای ورود و خروج در مورد آن ها و پس از اطلاع از اهداف و روش اجرای مطالعه و اطمینان از محرمانه ماندن اطلاعات و اختیاری بودن همکاری و امضاء کردن فرم رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند.

این مطالعه بخشی از یک مطالعه بزرگ تر بود که توسط کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق TBZMED.REC.1394.111 به تایید رسید. در ابتدا پرسش نامه اطلاعات فردی (شامل: سن، میزان تحصیلات، شغل، وضعیت تاهل)، پرسش نامه بین المللی سطح فعالیت فیزیکی (۱۹) و پرسش نامه استرس هولمز و راهه (۲۰) به روش مصاحبه حضوری تکمیل شد. نمایه های تن سنجی شامل قد، وزن و دور کمر و دور باسن توسط کارشناس تغذیه اندازه گیری شد. برای این منظور، وزن بیماران بدون کفش و با حداقل لباس با ترازوی seca و قد آن ها با قدسنج متصل به ترازو با دقت ۰/۵ سانتی متر اندازه گیری شد. نمایه توده بدنی از تقسیم وزن بدن (kg) بر مجذور قد (m²) به دست آمد. برای اندازه گیری دور کمر، فاصله بین برآمدگی استخوان ایلیاک تا آخرین دنده توسط متر نواری غیر قابل ارتجاع بدون هیچ گونه فشاری به بدن با دقت ۰/۱ سانتی متر، اندازه گیری شد. برای اندازه گیری دور باسن، بزرگ ترین محیط

دور باسن توسط متر نواری غیر قابل ارتجاع اندازه گرفته شد و نسبت دور کمر به دور باسن محاسبه شد. فشارخون افراد بعد از ۱۵ دقیقه استراحت با استفاده از فشارسنج عقربه ای، برای هر فرد دوبار با فاصله زمانی حداقل ۱۰ دقیقه، در حالت نشسته، از بازوی راست و در سطح قلب اندازه گیری شد و سپس میانگین این دو اندازه گیری به عنوان فشارخون هر بیمار در نظر گرفته شد.

اندازه گیری های بیوشیمیایی: از داوطلبان صبح روز بعد به صورت ناشتا به میزان ۵-۷ میلی لیتر خون گیری به عمل آمد. به منظور جداسازی سرم، نمونه های خونی به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور بر دقیقه در دمای ۴+ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شدند و بلافاصله بعد از جداسازی سرم، تا زمان اندازه گیری متغیرها در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد فریز و نگهداری شدند و در نهایت سطح سرمی در نهایت سطح سرمی گرلین تام (BT Lab, Korea. Cat no: E3091Hu)، آبستاتین (EASTBIOPHARM)، انسولین (Co, USA. Cat no: CK-E90108) و انسولین (Monobind Inc, USA. Cat no: CA 92630) به روش ELISA و پروفایل لیپیدی (Pars azmoon, Iran) و گلوکز (Pars azmoon, Iran) به روش آنزیمی مورد بررسی قرار گرفت. نسبت سرمی گرلین تام به آبستاتین نیز محاسبه شد.

آنالیزهای آماری: ارائه داده های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و ارائه داده های کیفی به صورت فراوانی و درصد بود. برای بررسی چگونگی توزیع متغیرها (نرمال، غیر نرمال) از شواهد توصیفی و آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. جهت مقایسه میانگین ها بین دو گروه مورد و شاهد، در صورت نرمال بودن از آزمون Independent t-test و در صورت غیر نرمال بودن توزیع از آزمون Mann-Whitney و برای تعیین ارتباط بین اجزای سندروم متابولیک (دور کمر، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، پروفایل لیپیدی، مقاومت انسولینی و گلوکز سرم در حالت ناشتا) با نسبت سرمی گرلین به آبستاتین از رگرسیون خطی چندگانه در دو

گروه مورد و شاهد استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ معنادار تلقی شد.

یافته های پژوهش

ویژگی های دموگرافیک و یافته های مربوط به سطح فعالیت فیزیکی و استرس روانی افراد مورد مطالعه: ویژگی های عمومی افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است. طبق این یافته ها و با استفاده از آزمون تی مستقل، افراد دو گروه از نظر سنی تفاوت معناداری با یکدیگر داشتند ($P < 0.05$). این میانگین در افراد گروه مبتلا به سندروم متابولیک بالاتر از گروه شاهد بود. بین دو گروه از نظر وضعیت تاهل و سطح سواد (به عنوان متغیرهای کیفی) از لحاظ آماری تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$). هم چنین بین دو گروه تفاوت معناداری از لحاظ سطح استرس روانی و فعالیت فیزیکی مشاهده نشد ($P > 0.05$) (جدول شماره ۱).

ویژگی های تن سنجی و فشارخون افراد شرکت کننده در مطالعه: ویژگی های آنترپومتریک و فشارخون افراد شرکت کننده در مطالعه با استفاده از آزمون تی مستقل مورد مقایسه قرار گرفت. بین دو گروه از لحاظ نسبت دور کمر به دور باسن، اندازه فشارخون سیستولی و فشارخون دیاستولی تفاوت معنادار وجود داشت ($P < 0.05$) ولی افراد دو گروه از لحاظ شاخص توده بدنی و اندازه دور کمر از نظر آماری با یکدیگر تفاوت آماری معناداری نداشتند ($P > 0.05$) و میانگین اندازه این متغیرها در گروه مبتلا به سندروم متابولیک بالاتر از گروه شاهد بود (جدول شماره ۲).

شاخص های متابولیکی و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه: پارامترهای متابولیکی و بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه شامل سطوح سرمی گرلین، آبتستین،

کلسترول تام، تری گلیسیرید، HDL-C، LDL-C، قند ناشتا، انسولین و شاخص هموستاتیک مقاومت انسولینی، در دو گروه با استفاده از آزمون تی مستقل بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. میانگین سطوح سرمی گرلین، آبتستین، نسبت گرلین به آبتستین و HDL در افراد مبتلا به سندروم متابولیک به ترتیب $1/93$ نانوگرم در میلی لیتر، $3/96$ نانوگرم در میلی لیتر، $41/51$ و $0/49$ میلی گرم در دسی لیتر و در افراد گروه کنترل $2/34$ نانوگرم در میلی لیتر، $4/18$ نانوگرم در میلی لیتر، $52/65$ و $0/56$ میلی گرم در دسی لیتر بود. میانگین سطوح سرمی گرلین و نسبت گرلین به آبتستین و HDL-C در افراد گروه سندروم متابولیک در مقایسه با گروه کنترل بعد از تعدیل اثر متغیر سن به طور معناداری پایین تر بود ($P < 0.05$). هم چنین بعد از تعدیل اثر متغیر سن میانگین سطح سرمی تری گلیسیرید، قند ناشتا، انسولین سرمی و شاخص HOMA-IR در افراد مبتلا به سندروم متابولیک بالاتر از گروه شاهد بود ($P < 0.05$) (جدول شماره ۳).

ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی با نسبت گرلین به آبتستین در جمعیت مورد مطالعه: ارتباط بین متغیرهای کمی دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن، فشار سیستولی، فشار دیاستولی، کلسترول تام، تری گلیسیرید، HDL-C، LDL-C، قند ناشتا، انسولین سرمی و شاخص HOMA-IR با نسبت گرلین به آبتستین در کل جمعیت با استفاده از رگرسیون خطی چندگانه با تعدیل برای متغیر مخدوشگر سن، مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس تنها بین نسبت گرلین به آبتستین با HDL-C سرمی ارتباط مستقیم و معنادار ($\beta = 0.27$, $P = 0.02$) مشاهده شد (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۱. ویژگی های دموگرافیک و یافته های مربوط به سطح فعالیت فیزیکی و استرس روانی افراد مورد مطالعه

P	گروه کنترل (n= ۴۳)	گروه بیمار (n= ۴۳)	
۰/۰۱ ^c	۳۵/۹۱ (۵/۷۱)	۳۸/۷۷ (۶/۵۱)	سن ^a
۰/۴۰ ^d			وضعیت تاهل ^b
	۷۹/۱ (۳۹)	۹۳/۴۱	متاهل
	۲۰/۹ (۴)	۷/۲	مجرد
	.	.	مطلقه / بیوه
۰/۳۷ ^d			سطح سواد ^b
	۱۸ (۴۱/۹)	۲۰ (۴۶/۵)	زیردیپلم
	۱۷ (۳۹/۵)	۱۹ (۴۴/۲)	دیپلم
	۸ (۱۸/۶)	۴ (۹/۳)	لیسانس و بالاتر
۰/۰۸ ^d			فعالیت فیزیکی ^b
	۲۰ (۴۶/۵)	۱۲ (۲۷/۹)	کم
	۲۳ (۵۳/۵)	۳۱ (۷۲/۱)	متوسط
	.	.	بالا
۰/۲۵ ^d			سطح استرس ^b
	۷ (۱۶/۳)	۱۱ (۲۵/۶)	خفیف
	۲۵ (۵۸/۱)	۲۴ (۵۵/۸)	متوسط
	۱۱ (۲۵/۶)	۸ (۱۸/۶)	شدید

^a مقادیر بر حسب میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده اند. ^b مقادیر بر اساس درصد (فراوانی) گزارش شده اند. ^c بر اساس آزمون تی مستقل گزارش شده است. ^d بر اساس آزمون کای دو گزارش شده است.

جدول شماره ۲. ویژگی های تن سنجی و فشارخون افراد شرکت کننده در مطالعه

P**	P*	گروه کنترل (n= ۴۳)	گروه بیمار (n= ۴۳)	
۰/۲۳	۰/۱۰	۳۲/۷۴ (۳/۱۷)	۳۴/۱۳ (۳/۹۹)	BMI (kg/m ²)
۰/۰۹	۰/۱۱	۱۰۶/۰۰ (۱۰/۵۷)	۱۰۹/۷۳ (۱۰/۶۱)	دور کمر (cm)
۰/۰۳	۰/۰۱	۰/۹۳ (۰/۰۷)	۰/۹۶ (۰/۰۶)	نسبت دور کمر به دور باسن
۰/۰۴	۰/۰۱	۱۰۹/۳۰ (۱۷/۹۵)	۱۲۰/۲۳ (۲۰/۷۰)	فشار سیستولی (mmHg)
۰/۰۱	۰/۰۱	۷۲/۷۴ (۱۰/۰۱)	۷۹/۱۹ (۱۲/۳۰)	فشار دیاستولی (mmHg)

مقادیر بر حسب میانگین (انحراف معیار) گزارش شده اند. * بر اساس آزمون تی مستقل گزارش شده است. ** بر اساس آزمون ANCOVA بعد از تعدیل اثر متغیر سن گزارش شده است.

جدول شماره ۳. شاخص های بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه

P**	P*	گروه کنترل (n= ۴۳)	گروه بیمار (n= ۴۳)	متغیرها
۰/۰۰۳	<۰/۰۰۱	۲/۳۴ (۰/۳۹)	۱/۹۳ (۰/۵۴)	گرلین (ng/ml)
۰/۱۱	۰/۰۸	۴/۱۸ (۰/۳۳)	۳/۹۶ (۰/۶۴)	آبستاتین (ng/ml)
<۰/۰۰۱	۰/۰۴	۰/۵۶ (۰/۱۰)	۰/۴۹ (۰/۱۸)	نسبت گرلین به آبستاتین
۰/۰۹	۰/۱۵	۱۸۹/۲۱ (۳۲/۰۴)	۲۰۰/۷۴ (۴۰/۳۰)	کلسترول تام (mg/dl)
۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۱۰۱/۹۱ (۳۹/۶۹)	۱۶۳/۱۵ (۶۳/۴۶)	تری گلیسیرید (mg/dl)
۰/۵۴۶	۰/۱۳	۱۱۷/۹۸ (۲۷/۱۴)	۱۲۷/۴۰ (۳۰/۳۵)	LDL-C (mg/dl)
۰/۰۴	<۰/۰۰۱	۵۲/۶۵ (۸/۹۶)	۴۱/۵۱ (۸/۸۸)	HDL-C (mg/dl)
۰/۰۰۹	<۰/۰۰۱	۹۵/۶۰ (۶/۱۸)	۱۰۶/۳۱ (۹/۰۲)	قند ناشتا (mg/dl)
۰/۰۱۵	۰/۰۰۴	۲۲/۵۲ (۵/۵۰)	۲۶/۲۴ (۶/۰۹)	انسولین (mU/L)
۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۵/۲۹ (۱/۳۷)	۶/۹۲ (۱/۶۸)	HOMA-IR

مقادیر بر حسب میانگین (انحراف معیار) گزارش شده اند. * بر اساس آزمون تی مستقل گزارش شده است. ** بر اساس آزمون ANCOVA بعد از تعدیل اثر متغیر سن گزارش شده است.

جدول شماره ۴. ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی با نسبت سرمی گرلین به آبستاتین در کل جمعیت

متغیرها	نسبت گرلین به آبستاتین	
	p	Beta
دور کمر	۰/۶۵	-۰/۰۵
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۷۰	-۰/۰۵
فشار سیستولی	۰/۴۶	-۰/۰۹
فشار دیاستولی	۰/۵۲	-۰/۰۸
کلسترول تام	۰/۰۹	۰/۰۷
تری گلیسیرید	۰/۴۷	-۰/۰۸
LDL-C	۰/۵۹	-۰/۰۶
HDL-C	۰/۰۲	۰/۳۷
قند ناشتا	۰/۰۹	-۰/۳۰
انسولین	۰/۴۳	-۰/۰۹
HOMA-IR	۰/۲۱	-۰/۱۴

* مقادیر بر اساس رگرسیون خطی چندگانه گزارش شده است.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر به بررسی ارتباط نسبت سرمی گرلین به آبستاتین با اجزای سندروم متابولیک در زنان پرداخته شد. با توجه به وجود شواهدی مبنی بر تاثیر جنسیت بر تغییرات سطوح گرلین در انسان (۱۸)، مطالعه حاضر صرفاً در یک جنس (زنان) به منظور همگن سازی نمونه ها و حذف اثر جنسیت در بررسی ارتباط متغیرها انجام گرفت.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد سطوح سرمی گرلین و نسبت گرلین به آبستاتین در گروه مبتلا به سندروم متابولیک کاهش معناداری در مقایسه با گروه شاهد داشت. هم چنین در مطالعه حاضر یک ارتباط مثبت معنادار بین نسبت گرلین به آبستاتین و سطوح HDL مشاهده شد.

مطالعات زیادی به بررسی سطوح گرلین و نسبت گرلین به آبستاتین در افراد مبتلا به سندروم متابولیک پرداخته شده است. Ukkola و همکاران در یک مطالعه هم گروهی به بررسی سطوح گرلین در افراد مبتلا به سندروم متابولیک پرداختند. نتایج این محققین نشان داد سطوح پایین گرلین معیاری برای سندروم متابولیک است (۲۱). Viccenati و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی به بررسی سطوح گرلین و نسبت گرلین به آبستاتین در زنان چاق پرداختند. نتایج این محققین نشان داد سطوح گرلین و نسبت گرلین به آبستاتین در زنان چاق نسبت به گروه شاهد به شکل معناداری پایین تر بود (۲۲). از طرف دیگر مطالعات مشابهی به

بررسی ارتباط نسبت گرلین به آبستاتین با اجزای سندروم متابولیک پرداختند. Guo و همکاران در یک مطالعه مقطعی به بررسی ارتباط نسبت گرلین به آبستاتین با اجزای سندروم متابولیک در ۱۶ فرد چاق پرداختند. نتایج این محققین نشان داد بین نسبت گرلین به آبستاتین و سطوح HDL سرمی ارتباطی وجود ندارد (۲۳). Purnell و همکاران در یک مطالعه مقطعی به بررسی ارتباط سطوح سرمی گرلین و HDL در ۶۰ زن یائسه پرداختند. نتایج این محققین نشان داد یک ارتباط مثبت معنادار بین سطوح سرمی گرلین و HDL وجود دارد (۲۴).

یافته های مطالعه حاضر مبنی بر میزان سطوح نسبت گرلین به آبستاتین در افراد مبتلا به سندروم متابولیک در راستای نتایج مطالعات مشابه می باشد. ولی وجود تناقض در ارتباط نسبت گرلین به آبستاتین با سطوح HDL سرمی در مطالعه حاضر با مطالعات مشابه می تواند ریشه در تفاوت در حجم نمونه مورد بررسی و نوع بیماری مورد بررسی باشد.

گرلین و آبستاتین با برهم کنش های متقابل، هموستاز انرژی و دریافت غذا را تنظیم می کنند. هر چند داده های کمی درباره مکانیسم این برهم کنش ها در سیستم اعصاب مرکزی وجود دارد (۲۵). نتایج متناقضی در مورد ارتباط دریافت های غذایی با سطوح گرلین و آبستاتین سرمی وجود دارد (۲۵). عدم تعادل در نسبت گرلین به آبستاتین در چاقی، نشان دهنده ضرورت تعادل این نسبت برای تنظیم هموستاز انرژی

و تطابق پاسخ بدن به چالش های تغذیه ای است (۳۳). اگر چه مکانیسم دقیق کاهش مقدار گرلین در افراد مبتلا به سندروم متابولیک مشخص نیست ولی دلایلی در این زمینه پیشنهاد شده است که در ادامه به توضیح آن می پردازیم. مطالعات پیشنهاد می کنند که هایپرانسولینمی (۲۶) و هایپرگلاسمی، مهارکننده ترشح گرلین است (۲۵). روی هم رفته این نتایج نشان می دهد که ممکن است سیستمی در سلول های تولیدکننده گرلین باشد که به غلظت پلاسمایی گلوکز پاسخ می دهد و افزایش گلوکز و دریافت غذا منجر به کاهش و افست سریع در غلظت گرلین در گردش می شود (۲۵). از طرفی دیگر به نظر می رسد کاهش ترشح گرلین پایه در پاسخ به افزایش ذخیره انرژی بدن یک حلقه بازخورد منفی برای کمک به کاهش دریافت بیشتر انرژی باشد. لذا سطح گرلین پس از مصرف غذا در افراد چاق کاهش می یابد (۲۷). نتایج متناقض به دست آمده در زمینه نقش گرلین در اختلالات متابولیک می تواند در نتیجه فاکتورهای مختلفی باشد که بر ترشح گرلین تاثیر می گذارند. این عوامل از جمله تاثیرات مواد مغذی، هورمون ها و نوروترنسمیترها که در تعامل با یکدیگر هستند و نهایتاً غلظت گرلین در گردش را تعیین می کنند (۱۸). از طرف دیگر گرلین از لحاظ نظری ارتباط مثبتی با سطوح HDL دارد (۲۸). HDL در گردش احتمالاً یکی از انتقال دهنده های

گرلین سرمی است (۲۹). البته درک صحیح چگونگی ارتباط بین سطوح گرلین و HDL نیازمند بررسی های دقیق تر است. ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن گرلین با سطوح HDL از جمله عوامل موثر در صحت نتایج است (۳۰). از طرفی اندازه گیری نسبت های گرلین باند شده به HDL و گرلین آزاد و بررسی برهم کنش های احتمالی گرلین با سایر اجزای پلاسما نیز در روشن شدن چگونگی این ارتباط کمک کننده بوده و نیازمند مطالعات دقیق تر و بیشتر است.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر مبنی بر سطوح پایین گرلین و نسبت گرلین به آبستاتین در افراد مبتلا به سندروم متابولیک و هم چنین ارتباط مثبت نسبت گرلین به آبستاتین با سطوح سرمی HDL و وجود پایه نظری برای ارتباط گرلین با سطوح سرمی HDL، سطوح سرمی گرلین و نسبت گرلین به آبستاتین می توانند معیارهایی برای ارزیابی اثر مداخلات تغذیه ای در افراد مبتلا به سندروم متابولیک باشند.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به لحاظ حمایت مالی و هم چنین کلیه بیماران شرکت کننده در این مطالعه تقدیر و تشکر می گردد.

References

- Hristova MG. Metabolic syndrome from the neurotrophic hypothesis to a theory. *Med Hypotheses* 2013; 4: 627-34. doi: 10.1016/j.mehy.2013.07.018
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American heart association/national heart lung and blood institute scientific statement. *Circulation* 2005; 17: 2735-52. doi: 10.1161/circulationaha.105.169404
- Sreekumar B, Jacob BS, Varghese AE, George S. A study of metabolic syndrome in obese patients in a teaching hospital in Kerala. *J Evol Med Dental Sci* 2014; 20: 5534-41.
- Maleki F, Sayehmiri F, Kiani F, Nasiri S. Metabolic syndrome prevalence in Iran a

- systematic review and metaanalysis. *J Kermanshah Uni Med Sci* 2014; 4: 242-50.
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 943162. doi: 10.1155/2014/943162
- Gargantini E, Grande C, Trovato L, Ghigo E, Granata R. The role of obestatin in glucose and lipid metabolism. *Horm Metab Res* 2013; 13: 1002-8. doi: 10.1055/s-0033-1351325
- Seim I, Walpole C, Amorim L, Josh P, Herington A, Chopin L. The expanding roles of the ghrelin-gene derived peptide obestatin in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 1: 111-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.03.018

8. Broglio F, Gottero C, Benso A. Ghrelin and the endocrine pancreas. *Endocrine* 2003; 1: 19-24.
9. Hubina E, Goth M, Korbonits M. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Orv Hetil* 2005; 25: 1345-51.
10. Irako T, Akamizu T, Hosoda H. Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin treated newborn Rats. *Diabetologia* 2006; 6: 1264-73.
11. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 10: 2546-53. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2546
12. Wang WM, Li SM, Du FM, Zhu ZC, Zhang JC, Li YX. Ghrelin and obestatin levels in hypertensive obese patients. *J Int Med Res* 2014; 6: 1202-8. doi: 10.1177/0300060514543040
13. Li JB, Asakawa A, Cheng K. Biological effects of obestatin. *Endocrine* 2011; 3: 205-11.
14. Lacquaniti A, Donato V, Chirico V, Buemi A, Buemi M. Obestatin an interesting but controversial gut hormone. *Ann Nutr Metab* 2011; 2-4: 193-9. doi: 10.1159/000334106
15. Qi X, Li L, Yang G. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 4: 593-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02776.x
16. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Scognamiglio P, Maj M. Plasma obestatin, ghrelin and ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 11: 4418-21. doi: 10.1210/jc.2008-1138
17. Liu W, Yue H, Zhang J, Pu J, Yu Q. Effects of plasma ghrelin, obestatin and ghrelin/obestatin ratio on blood pressure circadian rhythms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J Eng* 2014; 5: 850-5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131425
18. Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin Endocrinol* 2004; 3: 382-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01993.x
19. Silvabattista C, Urso RP, Lima Silva AE, Bertuzzi R. Associations between fitness tests and the international physical activity questionnaire short form in healthy men. *J Strength Cond Res* 2013; 12: 3481-7. doi: 10.1519/JSC.0b013e31828f1efa
20. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967; 2: 213-8.
21. Ukkola O, Poykko SM, Antero Kesaniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med* 2006; 4: 274-9. doi: 10.1080/07853890600622192
22. Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol* 2007; 3: 295-301. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-07-0059
23. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 5: 1875-80. doi: 10.1210/jc.2006-2306
24. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high density lipoprotein cholesterol but not with gender menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 12: 5747-52. doi: 10.1210/jc.2003-030513
25. Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion body composition and food intake. *J Neuroendocrinol* 2010; 7: 793-804. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02019.x
26. Gagnon J, Anini Y. Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a Rat primary stomach cell culture. *Endocrinology* 2012; 8: 3646-56. doi: 10.1210/en.2012-1040
27. Erdmann J, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdzarra V. Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin insulin and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 5: 1371-8. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1371

28. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003; 11: 8877-80.

29. Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins.

Endocrinology 2007; 5: 2355-62. doi: 10.1210/en.2006-1281

30. Hubacek JA, Bohuslavova R, Skodova Z, Adamkova V. Variants within the ghrelin gene--association with HDL-cholesterol, but not with body mass index. *Folia Biol Praha* 2007; 6: 202-6.



The Study of Serum Ghrelin/Obestatin Ratio and Its Association with Metabolic Syndrome Components in Women

Kheirouri S¹, Ghaffari A², Barati M³, Jabbari M^{4*}

(Received: June 17, 2017

Accepted: December 18, 2017)

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is a group of metabolic abnormalities that enhance the risk of heart disease and type 2 diabetes. Ghrelin and obestatin are gut hormones with similar origin that have pivotal roles in food intake and energy metabolism. The aim of present study was to investigate the association between serum ghrelin/obestatin ratio and the components of MetS in women.

Materials & Methods: This study was conducted on the total of 86 women, including 43 female patients with MetS and 43 healthy women as the control group. The participants were selected through convenience sampling method among women with similar body mass index and the age range of 30-50 years. Anthropometric parameters, blood pressure, fasting serum obestatin, ghrelin, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL) cholesterol, low-density lipoproteins (LDL) cholesterol, fasting blood sugar (FBS), insulin, and homeostatic model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) were measured. Moreover, this study investigated the association between serum

levels of ghrelin/obestatin ratio and MetS components.

Findings: Serum levels of ghrelin/obestatin ratio was significantly lower in MetS group than control ($P=0.036$). Moreover, ghrelin/obestatin ratio was positively associated with serum HDL-C levels ($\beta=0.273$, $P=0.016$). However, this ratio was not associated with other measured variables, including waist circumference, waist to hip ratio, blood pressure, FBS, TG, TC, LDL-C, insulin and HOMA-IR ($P>0.05$).

Discussion & Conclusions: Considering lower levels of ghrelin/obestatin ratio in women with MetS and also positive association of ghrelin/obestatin ratio and serum levels of HDL, as an important component of MetS diagnosis. Accordingly, it seems the increase in ratio can lessen the progression of MetS complications, such as cardio-vascular disease by HDL increment in women.

Keywords: Metabolic syndrome, Ghrelin, Obestatin, Ghrelin/Obestatin ratio

1. Dept of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Sarab Branch, Islamic Azad University, Sarab, Iran.

3. Student Research Committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* Corresponding author Email: tbz.jabbari@gmail.com