

Associations of Adipocytokines with Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Review Study

Masoumeh Nezhadali*¹

1. Department of Biology, IsI.C., Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

Abstract

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and inadequate insulin secretion by pancreatic beta cells. Insulin resistance is the most important characteristic of T2DM, in which the peripheral tissues, including the liver, skeletal muscles, and adipose tissue, shows a lower response to the presence of insulin and insulin function is impaired. Adipose tissue, in addition to storing fat, synthesizes and secretes several bioactive peptides called adipokine and cytokine, which play an important role in regulating metabolism, inflammation, obesity and diabetes.

Methods: In the present study, searches were conducted in the Persian and Latin databases PubMed, Science Direct, Google Scholar, SID, and Magiran using keywords such as Diabetes, Insulin Resistance, Adipokine, Adiponectin, Leptin, Resistin, TNF- α , IL-6, RBP-4, Chemerin, Vaspin, Visfatin, Omentin, and Aplin to retrieve articles published from 2011 to 2024.

Results: The results indicated that adiponectin levels are reduced in patients with T2DM and insulin resistance. Elevated levels of leptin and retinol-binding protein-4 play a crucial role in the development of insulin resistance and T2DM. According to the evidence, adiponectin, resistin, TNF- α , interleukin-6, vaspin, and visfatin are associated with insulin resistance and T2DM. Contradictory results were found regarding the associations of omentin, apelin, and chemerin with insulin resistance and T2DM.

Conclusion: Adipocytokines may serve as biomarkers for predicting and early diagnosis of insulin resistance and T2DM.

Keywords: Diabetes, Adipokine, Cytokines, Insulin Resistance

Please cite this article as:

Nezhadali M. Associations of Adipocytokines with Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Review Study. *ijdl*. 2025; 25(3):171-182.

*Corresponding Author: Masoumeh Nezhadali. Email: Masoumeh.Nezhadali@iau.ac.ir

Sayyad-e-Shirazi Street, Islamic Azad University, Eslamshahr, Tehran, Iran. Postal code: 67653-33147, Tel: +982156367073-7, +989123875493

ارتباط آدیپوسیتوکین‌ها با مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو: یک مطالعه مروری

معصومه نژادعلی*

۱- گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

چکیده

مقدمه: دیابت شیرین نوع دو (T2DM) یک بیماری متابولیک مزمن است که با مقاومت به انسولین و ترشح ناکافی انسولین توسط سلول‌های بتای پانکراس مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین مهم‌ترین ویژگی T2DM است که در آن بافت‌های محیطی از جمله کبد، عضلات اسکلتی و بافت چربی پاسخ کمتری به حضور انسولین نشان می‌دهند و عملکرد انسولین مختل می‌شود. بافت چربی، علاوه بر ذخیره چربی، چندین پپتید زیست فعال بنام آدیپوکین و سیتوکین را سنتز و ترشح می‌کند که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم، التهاب، چاقی و دیابت دارند.

روش‌ها: در مطالعه حاضر جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و لاتین PubMed، Science Direct، SID، Google scholar، Magiran با استفاده از کلیدی مانند دیابت، مقاومت به انسولین، آدیپوکین، آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، TNF- α ، IL-6، RBP-4، کمرین، واسپین، ویسفاتین، آمنتین، آپلین برای بازایی مقالات منتشر شده از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۴ انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد سطح آدیپونکتین در بیماران مبتلا به T2DM و مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد. سطوح بالای لپتین و پروتئین-متصل شونده به ریتول ۴ نقش مهمی در مقاومت به انسولین و T2DM دارند. براساس شواهد آدیپونکتین، رزیستین، TNF- α ، اینترلوکین ۶، واسپین و ویسفاتین با مقاومت به انسولین و T2DM ارتباط دارند. نتایج متناقض از ارتباط کمرین، آمنتین، آپلین با مقاومت به انسولین و T2DM یافت شد.

نتیجه‌گیری: آدیپوسیتوکین‌ها ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش‌بینی و تشخیص زودهنگام مقاومت به انسولین و T2DM عمل کنند.

واژگان کلیدی: دیابت، آدیپوکین، سیتوکین، مقاومت به انسولین

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۳۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۴

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Nezhadali M. Associations of Adipocytokines with Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Review Study. *ijldl*. 2025; 25(3):171-182.

* نویسنده مسئول: معصومه نژادعلی، آدرس: تهران، اسلامشهر، خیابان صیاد شیرازی، دانشگاه آزاد اسلامی، کدپستی: ۳۳۱۴۷-۶۷۶۵۳.

تلفن: ۰۲۱-۵۶۳۶۷۰۷۳، پست الکترونیک: Masoumeh.Nezhadali@iau.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع شیرین دو^۱ (T2DM) از علل اصلی مرگ‌ومیر در بسیاری از کشورها است که هر ساله حدود ۵/۱ میلیون مرگ در جهان را به خود اختصاص می‌دهد. این اختلال متابولیک موجب افزایش ناتوانی، کاهش کیفیت زندگی و بروز مشکلات و عوارضی مانند نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری *آترواسکلروز* می‌شود [۱]. عدم تحمل گلوکز، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و چاقی همراه با مقاومت به انسولین از اجزای سندرم متابولیک و از عوامل خطر ابتلا به T2DM هستند. دیابت یک بیماری مزمن و پیشرونده است که با افزایش گلوکز خون شناخته می‌شود و موجب آسیب جدی به قلب، رگ‌های خونی، چشم‌ها، کلیه‌ها و اعصاب می‌شود [۲]. انسولین تنها هورمون کاهش دهنده قند خون است که در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی نقش دارد. هورمون انسولین توسط سلول‌های بتای پانکراس ترشح می‌شود و سطح گلوکز را در محدوده طبیعی نگه می‌دارد. در شرایطی که بافت‌های محیطی مانند ماهیچه‌های اسکلتی، کبد و بافت چربی پاسخ کمتری به حضور انسولین نشان دهند و حساسیت خود را به انسولین کاهش دهند، مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود [۳]. بیش از ۹۰ درصد مقاومت اولیه به انسولین به جهش‌های ژنتیکی نسبت داده می‌شود، اما مقاومت ثانویه به انسولین عمدتاً تحت تأثیر عوامل محیطی است که چاقی یکی از مهم‌ترین آنها است [۴]. مقاومت به انسولین^۲ (IR) یک عامل مهم در پاتوژنز T2DM شناخته شده است و معمولاً قبل از شروع این بیماری رخ می‌دهد [۵]. مقاومت به انسولین مهم‌ترین ویژگی T2DM است که در آن عملکرد انسولین در بافت‌های هدف از جمله کبد، ماهیچه‌های اسکلتی و بافت چربی مختل می‌شود [۶]. در مراحل اولیه بیماری دیابت، با افزایش تعداد و عملکرد سلول‌های بتا پانکراس، با مقاومت به انسولین مقابله می‌شود و بروز دیابت چند سال با تأخیر بروز می‌کند، اما سلول بتا در نهایت تسلیم افزایش مقاومت به انسولین می‌شود و هیپرگلیسمی ایجاد می‌شود [۷].

بافت چربی، علاوه بر ذخیره چربی، چندین پپتید و پروتئین فعال زیستی را سنتز و ترشح می‌کند که مجموعاً آدیپوکین نامیده می‌شوند [۱]. آدیپوکین‌ها مولکول‌هایی هستند که متابولیسم گلوکز و لیپید، اشتها، التهاب، عملکرد قلبی-عروقی، ایمنی و

سایر فرایندهای فیزیولوژیکی را تنظیم می‌کنند. نوع و مقدار آدیپوکین‌های تولید شده توسط بافت چربی به نوع سلول‌های چربی (سفید یا قهوه‌ای)، اندازه، تعداد، محل و تعامل آن با سلول‌های دیگر بستگی دارد. سلول‌های چربی سفید سیتوکین‌های مختلفی را می‌سازد که عبارتند از: لپتین، آدیپسین، آدیپونکتین، امنتین، فاکتور نکروز تومور آلفا^۳ (TNF- α)، اینترلوکین-۶^۴ (IL-6)، پروتئین-۱ جاذب شیمیایی مونوسیت‌ها^۵ (MCP-1)، مهار کننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱^۶ (PAI-1)، رزیستین، ویسفاتین، و پروتئین متصل شونده به رتینول^۷ (RBP4). سلول‌های چربی قهوه‌ای سیتوکین‌هایی مانند فاکتور رشد فیبروبلاست^{۲۱} (FGF21)، پروتئین مورفوژنتیک استخوان^۷ (BMP-7)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، نسفاتین-۱، کمرین، اینترلوکین-۶^۶ (IL-6)، اینترلوکین-۸^۸ (IL-8)، اینترلوکین-۱۰^۹ (IL-10) را ترشح می‌کنند [۸]. لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و نشانگرهای مولکولی التهابی مانند TNF- α و IL-6، به‌طور قابل توجهی در افراد مبتلا به چاقی و مقاومت به انسولین افزایش می‌یابند. این نشانگرها می‌توانند بروز و توسعه T2DM را پیش‌بینی کنند [۹].

آدیپوسیتوکین‌ها با اثر بر بافت‌های مختلف مانند کبد، ماهیچه، پانکراس و خود بافت چربی منجر به تغییر هموستاز گلوکز، حساسیت به انسولین، لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شوند [۱۰]. برخی از این مولکول‌ها در شروع و ارتقای وضعیت پیش التهابی نقش دارند و به IR کمک می‌کنند. علاوه بر این در تنظیم حساسیت، ترشح انسولین [۵] و اختلالات متابولیکی مانند بیماری کبد چرب غیر الکلی^{۱۰} (NAFLD)، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک^{۱۱} (PCOS) و سندرم آپنه خواب^{۱۲} (SAS) [۱۱]، چاقی، مقاومت به انسولین و T2DM نقش دارند [۱۲]. در بررسی حاضر، مروری بر دخالت آدیپوسیتوکین‌ها در دیابت و مقاومت به انسولین ارائه شده است.

روش‌ها

روش بررسی مطالعات

در تحقیق حاضر مقالات منتشر شده در سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۴ که در زمینه آدیپوکین‌ها، سیتوکین‌ها و ارتباط آنها با دیابت و مقاومت به انسولین بودند مورد بررسی قرار گرفت. برای

⁷ Retinol Binding Protein 4⁸ Interleukin-8⁹ Interleukin-10¹⁰ Non-alcoholic fatty liver disease¹¹ Polycystic ovary syndrome¹² Sleep Apnea Syndrome¹ Type 2 diabetes mellitus² Insulin resistance³ Tumor Necrosis Factor alpha⁴ Interleukin-6⁵ Monocyte chemoattractant protein-1⁶ Plasminogen Activator Inhibitor-1

می‌شود. بافت چربی، علاوه بر اینکه محل ذخیره چربی است، تعدادی هورمون و پروتئین ترشح می‌کند که در مجموع آدیپوکین نامیده می‌شوند که این مولکول‌ها در T2DM، چاقی، دیس‌لیپیدمی، فشار خون بالا و سایر اختلالات متابولیک مؤثر هستند [۱].

آدیپونکتین

آدیپونکتین (Adiponectin) یک پروتئین کلاژن مانند با ۲۴۴ اسید آمینه است که عمدتاً در سلول‌های چربی تولید می‌شود. آدیپونکتین با مهار بیان آنزیم‌های گلوکونئوزنیک [۴] موجب سرکوب گلوکونئوزنر [۱] و در نتیجه کاهش تولید گلوکز از کبد [۶] می‌شود، همچنین با تحریک فسفوریلاسیون استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز [۱۳]، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، جذب گلوکز در عضلات اسکلتی و تحریک ترشح انسولین، خطر ابتلا به T2DM را کاهش داده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد [۶، ۱]. شواهد قابل توجهی از اثرات آدیپونکتین بر عملکرد و بقای سلول‌های بتا پانکراس وجود دارد [۷]. مطالعات نشان داده است ترشح آدیپونکتین توسط انسولین تنظیم می‌شود و ارتباط نزدیکی بین IR و کاهش سطح آدیپونکتین وجود دارد، بنابراین آدیپونکتین نقش مهمی در مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک ایفا می‌کند و به نظر می‌رسد سطح آدیپونکتین بتواند نشانگر IR باشد. ژن آدیپونکتین در جایگاه ژنی با موقعیت کروموزومی 3q27 قرار دارد [۱] و ۱۷ کیلو بایت را پوشش می‌دهد که شامل ۳ اگزون و ۲ اینترون است [۱۳]. این ژن در سلول‌های چربی به میزان زیاد بیان می‌شود و با غلظت‌های بالا در خون گردش می‌کند که در انسان، سطوح پلاسمایی آن بین ۳ تا ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر است [۱]. میزان تولید آدیپونکتین تحت اثر اندازه سلول‌های چربی و حساسیت به انسولین است، سلول‌های چربی بزرگ‌تر و مقاوم به انسولین، آدیپونکتین کمتری تولید می‌کنند [۵]. بنابراین مقاومت به انسولین با سطح آدیپونکتین ارتباط منفی دارد [۳] آدیپونکتین دارای اثرات مفیدی در بهبود حساسیت به انسولین و عملکرد عروقی است، بنابراین هم ضد دیابت و هم ضد آتروژن است. افزایش چاقی با کاهش ترشح آدیپونکتین همراه است، ظاهراً به این دلیل که سلول‌های چربی هیپرتروفیک مقدار کمتری آدیپوکین آزاد می‌کنند [۷]. آدیپونکتین روی فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF- α) مؤثر بوده و مانع بیان، ترشح و عمل آن می‌شود. TNF- α یک سیتوکین پیش التهابی است که باعث ایجاد التهاب، لیپولیز و تخریب عمل انسولین می‌شود. بنابراین آدیپونکتین بر

استخراج مقالات، جستجو در پایگاه‌های فارسی و لاتین Magiran, SID, NCBI, Science Direct, PubMed انجام شد که برای مقالات انگلیسی از کلمات کلیدی Insulin, Diabetes, Resistance, Adipokine, Adiponectin, Leptin, Vaspin, Chemerin, RBP-4, IL-6, TNF- α , Resistin, Aplin, Omentin, Visfatin و برای مقالات فارسی از کلمات کلیدی دیابت، مقاومت به انسولین، آدیپوکین، آدیپونکتین، لپتین، رزیستین، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا، اینترلوکین ۶، پروتئین-متصل شونده به رتینول، کمرین، واسپین، ویسفاتین، امتن و آپلین استفاده شد. فهرست منابع مقالات استخراج شده و همچنین مقالات استناد شده به صورت دستی در Google scholar مورد بررسی قرار گرفت.

معیارهای ورود به تحقیق و خروج از تحقیق

معیارهای ورود مقالات در پژوهش حاضر شامل موارد زیر بود:
۱- مقالات اصیل علمی و پژوهشی ۲- مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی و فارسی ۳- مطالعات انجام شده در افراد بزرگسال و در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال ۴- مقالاتی که از نمونه‌های انسانی استفاده شده است. ۵- مطالعاتی که داده‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون آدیپونکتین، لپتین و... سرمی را گزارش کند. معیارهای خروج شامل ۱- چکیده مقالات یا مطالعات ارائه شده در همایش‌ها ۲- مقالات چاپ شده در مجلات مروری ۳- پایان‌نامه‌ها ۴- پژوهش‌هایی که نمونه‌های حیوانی بررسی شده بود. ۵- مطالعاتی که به صورت نظام‌مند و فراتحلیل انجام شده بود.

استخراج داده‌ها

در جستجوی اولیه ۱۰۰ مقاله استخراج شد و پس از بررسی جامع تمام مقالات، اطلاعات کامل مقالات به دست آمد و در نهایت با توجه به معیارهای ورود و خروج، عنوان و چکیده مقالات، ۵۳ مقاله برای ارزیابی متن کامل مقالات انتخاب شد.

یافته‌ها

دیابت نوع دو ۹۵ درصد از انواع دیابت را تشکیل می‌دهد که شیوع آن در کشورهای توسعه یافته ۱/۲ درصد است، در حالی که در کشورهای در حال توسعه شیوع آن چهار برابر بیشتر است. پاتوژن T2DM به دلیل مقاومت به انسولین و اختلال در تولید انسولین است که منجر به ناتوانی در تنظیم سطح گلوکز خون

غلظت لپتین با توده چربی مرتبط است و نشان دهنده چاقی است. مطالعات استفاده از سطح لپتین سرم را به عنوان یک شاخص چاقی پیشنهاد کرده‌اند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که لپتین ترشح انسولین را مهار می‌کند و اثراتی برخلاف انسولین بر روی کبد و بافت چربی دارد، بنابراین سطح بالای لپتین بالا نقش مهمی در مقاومت به انسولین چاقی و T2DM دارد [۱۶].

رزیستین

رزیستین (Resistin) پروتئین ۱۲ کیلو دالتونی است که از سلول‌های تک هسته‌ای و سلول‌های چربی ترشح می‌شود [۷]. این پروتئین که فاکتور ترشحي ویژه بافت چربی^۵ (ADSF) نیز نامیده می‌شود، توسط Mitchell A. Lazar در سال ۲۰۰۱ کشف شد [۱۷]. رزیستین انسانی یک پروتئین دیمری حاوی ۱۰۸ اسید آمینه است. ژن رزیستین در جایگاه ژنی با موقعیت کروموزومی 19 p13.3 و در فاصله کمی از گیرنده انسولین قرار دارد. این پروتئین دارای یک ژن کوچک است که شامل چهار اگزون و سه اینترون است [۱۳]. این آدیپوکین غنی از سیستمین است و به شکل هگزامر و تریمر در خون وجود دارد. شکل هگزامر آن فراوانتر است و شکل تریمر آن مقاومت شدید به انسولین را القا می‌کند. رزیستین باعث فعال شدن سرکوبگر سیتوکین سیگنالینگ-۳^۶ (SOCS-3) می‌شود و سیگنالینگ انسولین را در سلول‌های چربی کاهش می‌دهد، در نتیجه مقاومت به انسولین را القا می‌کند. رزیستین در هیپوتالاموس مستقیماً به TLR-4 متصل می‌شود و مسیرهای سیگنالینگ را از طریق تحریک تجمع پروتئین‌های MyD88 و TIRAP سرکوب می‌کند و پاسخ انسولین را با فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، AKT و ERK1/2 تضعیف می‌کند. فعال شدن مسیر Resistin/TLR-4، فعالیت SOCS-3 و پروتئین تیروزین فسفاتاز B1 (PTP1B)^۷ را افزایش داده و در نتیجه مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد [۱۷]. به عبارت دیگر رزیستین اثرات انسولین را مهار می‌کند و در نتیجه مقاومت به انسولین را تقویت می‌کند و همبستگی مثبتی با ارزیابی مدل هومئوستاز مقاومت به انسولین^۸ (HOMA-IR) دارد [۱۸]. مطالعات نشان داده است سطوح بالای این آدیپوکین در پلاسما با ایجاد برخی از حالات پاتولوژیک مانند چاقی احشایی، بیماری عروق کرونر، بیماری ریوی، بدخیمی‌های مختلف و بحرانی مرتبط است [۱۹].

درجات مختلف التهاب کبدی و دیابت نوع دو مؤثر است [۱۴].

لپتین

لپتین (Leptin) پروتئین ۱۶ کیلو دالتونی است. ژن لپتین در جایگاه ژنی با موقعیت کروموزومی 7q31.3 قرار دارد [۱۳]. لپتین محصول ژن چاقی (ob) است [۱]، که توسط بافت چربی تولید می‌شود. اشتها، مصرف انرژی، متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند. لپتین از سد خونی مغزی عبور می‌کند و با اثر بر هیپوتالاموس و سرکوب اشتها و تحریک مصرف انرژی در کنترل مصرف غذا و تنظیم وزن بدن نقش دارد. همچنین، نورون‌های نوروپپتید Y را مهار می‌کند [۱، ۵]. لپتین به روش پاراکرین روی سلول‌های چربی اثر می‌گذارد. بیان و ترشح لپتین در سلول‌های چربی تحت اثر IL-6 القا و توسط TNF- α مهار می‌شود [۱۳]. لپتین با داشتن تعامل مثبت با انسولین، نقش مهمی در تنظیم گلوکز خون دارد [۱]. این پروتئین استفاده از گلوکز را تسهیل می‌کند، آزادسازی گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد و با مهار گلوکوکورتیزول حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد [۱۳]. لپتین جذب گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را در ماهیچه‌های اسکلتی تحریک می‌کند، در نتیجه مانع تجمع چربی در ماهیچه‌های اسکلتی، کبد و سلول‌های بتا پانکراس می‌شود و ترشح انسولین را با اثر برگیرنده‌های لپتین روی سلول‌های بتا پانکراس مهار می‌کند [۱] لذا در تنظیم حساسیت به انسولین نقش دارد [۱۳]. لپتین و انسولین هر دو نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز دارند. لپتین ترشح انسولین را محدود می‌کند و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و در عین حال تولید گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد [۱۵]. لپتین به چند روش در مهار ترشح انسولین نقش دارند: سرکوب mRNA پیش پروانسولین، مهار تولید انسولین ناشی از GLP-1^۱، اختلال در انتقال گلوکز از طریق GLUT2^۲ و تنظیم کانال‌های پتاسیم حساس به ATP. در عضلات اسکلتی، لپتین می‌تواند انتقال GLUT4^۳ را مختل کند و به مقاومت به انسولین کمک کند. مقاومت به انسولین با افزایش سطح لپتین پلاسما مرتبط است از این رو کاهش وزن بدن در بیماران دیابتی به عنوان یک راهبرد در حفظ اثربخشی انسولین مهم است [۵]. لپتین به صورت ضربانی ترشح می‌شود. این الگوی ضربانی ترشح لپتین هم در افراد چاق و هم در افراد لاغر دیده شده است، با این حال، دامنه انتشار در افراد چاق بیشتر است.

¹ Glucagon-like peptide-1

² Glucose transporter 2

³ Glucose transporter type 4

⁴ adipose tissue-specific secretory factor

⁵ Suppressor of Cytokine Signaling 3

⁶ Protein Tyrosine Phosphatase 1B

⁷ Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

TNF- α

فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) به دو شکل محلول و غشایی وجود دارد. این پروتئین به شکل یک پروتئین ترانس ممبران ۲۶ کیلودالتونی سنتز شده، سپس توسط آنزیم متالوپروتیناز متصل به غشاء پردازش شده و به شکل محلول ۱۷ کیلو دالتون و فعال تبدیل می‌شود [۱۳، ۲۰]. TNF- α عمدتاً توسط ماکروفاژهای فعال، لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی تولید می‌شود [۲۰]. تحقیقات افزایش سطح TNF- α را در افراد دیابتی مبتلا به نوروپاتی در مقایسه با افراد بدون نوروپاتی نشان داده است و پتانسیل TNF- α را به عنوان یک نشانگر زیستی و کمک کننده به نوروپاتی دیابتی تأیید می‌کند. به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی، نقش مهمی در شروع و تداوم آبشارهای التهابی منجر به آسیب عصبی، دمیله شدن و کاهش هدایت عصبی دارد [۲۱]. التهاب سیستمیک مزمن باعث افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF- α می‌شود [۲۲]. TNF- α سبب ایجاد یک سری مولکول‌های التهابی مختلف، از جمله سایر سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها می‌شود [۲۰]. فرآیندهای التهابی نقش مهمی در پاتوژنز T2DM ایفا می‌کند. اولین سیتوکین پیش التهابی که دخالت آن در پاتوژنز مقاومت به انسولین و T2DM تأیید شد مولکول TNF- α بود. این مولکول سیگنال‌دهی انسولین را در سلول‌های چربی و سلول‌های کبدی از طریق فعال‌سازی پروتئین کینازهای مرتبط با استرس و فعال‌سازی مسیر IKK/NF- κ B، مختل می‌کند. TNF- α به دلیل کاهش بیان GLUT4، همچنین کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و افزایش بیان لیپاز حساس به هورمون، ترشح آدیپونکتین را کاهش می‌دهد و مقاومت به انسولین را القا می‌کند [۴]. TNF- α با القای فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین-۱ به عنوان یک مهارکننده عملکرد انسولین و با سرکوب کردن بیان ژن GLUT4 (ناقل گلوکز تنظیم شده با انسولین) منجر به مقاومت به انسولین می‌شود. براساس گزارشات هنوز نقش TNF- α در دیابت به طور کامل مشخص نیست و مطالعات قبلی نتایج متناقضی را نشان داده است [۱۲].

IL-6

اینترلوکین ۶ توسط ژن IL-6 که در موقعیت کروموزومی 7p21 قرار گرفته کُد می‌شود. پس از اتصال IL-6 به گیرنده IL-6 (6R)، کمپلکس IL-6/IL-6R، با استفاده از گلیکوپروتئین ۱۳۰ کیلودالتونی (gp130) یک کمپلکس هگزامری IL-6/IL-6R/gp130 را می‌سازد که متشکل از دو زیرواحد IL-6، دو گیرنده اینترلوکین (IL-6R) و دو زیرواحد gp130 است که

سیگنال‌دهی پایین دست را آغاز می‌کند. از زیر واحد گلیکوپروتئین ۱۳۰ کیلو دالتونی (gp130) برای سیگنال‌دهی استفاده می‌کند [۲۳]. IL-6 اثرات گسترده‌ای بر تنظیم ایمنی، پاسخ فاز حاد و غیره دارد. IL-6 ابتدا به گیرنده غیر سیگنالینگ خود متصل می‌شود. رسپتور IL-6 سپس توسط gp130 شناسایی می‌شود تا آبشار سیگنالینگ را آغاز کند [۲۴]. IL-6 یک سیتوکین چند عملکردی با خواص ضد التهابی و پیش التهابی است که چندین عملکرد خود را از طریق دو مسیر اصلی انتقال سیگنال اعمال می‌کند. در مسیر سیگنال‌دهی کلاسیک، IL-6 به گیرنده IL-6 متصل به غشاء (IL-6R) متصل می‌شود و کمپلکسی را تشکیل می‌دهد که سپس به گلیکوپروتئین غشایی gp130 متصل می‌شود و باعث ایجاد همودایمر شدن آن و شروع سیگنال‌دهی داخل سلولی می‌شود. این نوع سیگنال‌دهی محدود به سلول‌هایی است که رسپتور IL-6 را در سطح خود بیان می‌کنند، مانند سلول‌های کبدی، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های T. سلول‌هایی که گیرنده IL-6 را بیان نمی‌کنند، مانند سلول‌های استرومایی و اپیتلیال، از طریق گیرنده فرم محلول (sIL-6R) به IL-6 پاسخ می‌دهند که این گیرنده (sIL-6R) در خون به IL-6 متصل می‌شود و سپس به gp130 متصل به غشاء متصل شده و مسیر انتقال سیگنال آغاز می‌گردد [۲۵]. اینترلوکین ۶ (IL-6)، یک سیتوکین چند عملکردی است که در پاتوفیزیولوژی T2DM نقش دارد. سطح بالای IL-6 در خون یک پیش‌بینی کننده مستقل T2DM است که در ایجاد التهاب، مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول بتا نقش دارد. از سوی دیگر، شواهد زیادی نشان می‌دهد که IL-6 نقش ضد التهابی دارد و متابولیسم گلوکز را بهبود می‌بخشد [۲۶].

IL-6 ممکن است لیپولیز چربی را در سلول‌های چربی انسان تحریک کند و در نتیجه منجر به افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون شود. شواهد نشان می‌دهد، IL-6 بیان رزیستین را در خون محیطی انسان افزایش می‌دهد [۱۳] و ظاهراً سیگنال‌دهی IL-6 کبدی التهاب کبد را افزایش می‌دهد. هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی ممکن است مستقیماً بر سیگنال‌دهی IL-6 تأثیر گذاشته و به طور بالقوه در افزایش شدت NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نقش داشته باشد. در مدل‌های حیوانی افزایش بیان کبدی IL-6 در بیماران مبتلا به NAFLD مشاهده شده است و به نظر می‌رسد که IL-6 می‌تواند به عنوان یک پیش‌بینی کننده پیشرفت NAFLD عمل کند [۲۲]. اینترلوکین-۶ یک سیتوکین محوری در بیماری‌های کبدی مرتبط با التهاب است. شواهد نشان می‌دهد که این مولکول هم اثرات

پیش‌تهابی و هم اثرات ضد التهابی دارد. IL-6 آزاد شده از چاقی التهاب را افزایش می‌دهد و IL-6 مشتق شده از ماهیچه التهاب را بهبود می‌بخشد. بنابراین، IL-6 دارای اثرات محافظتی در آسیب حاد کبدی است و می‌تواند التهاب مرتبط با NAFLD را کاهش دهد. علاوه بر این، مواجهه مزمن با سطوح بالای IL-6 می‌تواند گلوکونئوزنز کبدی را افزایش داده و همچنین منجر به اختلال در متابولیسم لیپید شود [۲۷].

پروتئین-متصل شونده به رتینول ۴ (RBP-4)

پروتئین-متصل شونده به رتینول ۴ (RBP4) یکی از آدیپوکین‌های مهم است که در سلول‌های چربی، کبد و ماکروفاژها بیان می‌شود [۱۷]. RBP4 بر روی کروموزوم ۱۰ (q23-q24) قرار دارد. این ژن پروتئینی با وزن مولکولی ۲۱ کیلو دالتون و شامل ۲۰۱ اسید آمینه را کُد می‌کند. پروتئین متصل شونده به رتینول ۴ (RBP4) در ابتدا به‌عنوان تنها ناقل ویتامین A در خون شناخته شد. این پروتئین مسئول انتقال رتینول ذخیره شده در کبد به بافت‌های هدف است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که سطح RBP4 در خون با بیماری‌های متابولیک مانند چاقی، مقاومت به انسولین، هیپرلیپیدمی، فشار خون بالا، بیماری‌های مزمن کبدی، تصلب شرایین و بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط دارد [۲۸]. افزایش بیان RBP4 در بافت چربی، تولید بیشتر مولکول‌های چسبان مانند مولکول چسبان عروقی-۱ (VCAM)، مولکول چسبان سلولی-۱ (ICAM) و E-سلکتین را در سلول‌های اندوتلیال تحریک کرده و در نتیجه باعث ایجاد بیماری قلبی و عروقی مرتبط با آترواسکلروز و فشار خون بالا می‌شود [۱۷]. پژوهش‌ها شواهدی را ارائه می‌دهند که در خون بیماران مبتلا به NAFLD سطوح بالاتری از RBP4 نسبت به گروه کنترل وجود دارد، بنابراین، سطح بالای RBP4 احتمالاً یک عامل خطر بالقوه برای NAFLD است [۲۹]. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح سرمی RBP4 نقش مهمی در ایجاد T2DM ایفا می‌کند و ممکن است نشانگر جدیدی برای T2DM باشد و در پیشرفت آن نقش داشته باشد [۲۸].

اختلال در مقاومت به انسولین و عملکرد سلول‌های بتا، دو معیار اصلی پاتوفیزیولوژیک برای T2DM هستند [۲۸]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند RBP4 با فسفوریلاسیون سوبسترای ۱ (IRS-1) گیرنده انسولین، مسیر سیگنالینگ انسولین را مهار کرده و می‌تواند به مقاومت به انسولین کمک کند [۱۷]. بنابراین بیان

بالای ژن RBP4 می‌تواند مقاومت به انسولین را القا کند و باعث توسعه T2DM شود. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که سطح RBP4 با عملکرد سلول β مرتبط است و بیان بیش از حد ژن RBP4 به‌طور قابل توجهی عملکرد ترشحی انسولین از سلول‌های β را مهار می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد بین RBP4 و T2DM با مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد سلول β جزایر لانگرهانس ارتباط وجود دارد. در بسیاری از مطالعات انسانی، همبستگی مثبت در بزرگسالان چاق بین سطوح RBP4 و گلوکز ناشتا و HOMA-IR مشاهده شده است [۲۹]. بنابراین، بررسی رابطه بین RBP4 و T2DM و سازگار اثر آن برای پیشگیری، تشخیص، درمان و تخمین پیش‌آگهی T2DM اهمیت زیادی دارد [۲۸].

کمرین

کمرین (Chemerin) به‌عنوان یک پیش‌ساز (chem163S) و با فعالیت کم ترشح می‌شود، اما chem157S کاملاً فعال است و chem156F دارای فعالیت جزئی است. کمرین پیش‌ساز (chem163S) بعد پردازش پروتئولیتیک به اشکال فعال تبدیل می‌شود. بسیاری از آزمون‌های سیستم‌های انعقادی، فیبرینولیتیک و التهابی کمرین (chem163S) را به شکل‌های فعال پردازش می‌کنند و همچنین آن اشکال را غیرفعال می‌کنند. کمرین محصول ژن RARRES2 است که به شکل پیش‌ساز ترشح می‌شود. این پیش‌ساز غیرفعال است. پروتئازها، انتهای C مولکول کمرین را پردازش کرده و به فرم فعال تبدیل شود. کمرین می‌تواند از طریق اتصال به دو گیرنده جفت شده با پروتئین G، chem1 و chem2 تولید سیگنال کند، همچنین به گیرنده سوم غیر سیگنالینگ، CCRL2 متصل شود. کمرین توسط کبد تولید و به‌عنوان یک پیش ماده در گردش خون ترشح می‌شود، اما در برخی بافت‌ها نیز بیان می‌شود که می‌تواند به‌صورت موضعی فعال شود [۳۰]. کمرین حاصل از بافت چربی به‌عنوان یک کمرین پیش پرو غیرفعال شامل ۱۶۳ اسید آمینه، ترشح می‌شود. پس از برش هیدرولیتیکی N ترمینال، به پرو پروتئین غیرفعال ۱۸ کیلو دالتونی و به‌دنبال آن با برش قسمت C ترمینال توسط سرین پروتئاز به کمرین فعال ۱۶ کیلو دالتونی تبدیل می‌شود. بیان بیش از حد کمرین در بافت چربی باعث مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی انسان می‌شود [۱۵]. مطالعات نشان داده است افزایش سطح کمرین با چاقی و T2DM مرتبط است. براساس شواهد بین سطوح کمرین و نمایه

عادی بالاتر است. شواهد نشان می‌دهد بیان ژن واسپین تحت تأثیر سن و جنسیت قرار دارد و تجویز حساس‌کننده‌های انسولین سطح آن را تغییر می‌دهد [۳۵]. واسپین به‌عنوان یک حساس‌کننده به انسولین در پاسخ به کاهش حساسیت به انسولین عمل می‌کند [۳۳]. ارتباط واسپین با چاقی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و مقاومت به انسولین [۳۶-۳۹] و دیابت در برخی جمعیت‌ها تأیید شده است [۴۰، ۴۱]. همچنین برخی تحقیقات نشان می‌دهد واسپین یک عامل بالقوه حساس‌کننده به انسولین و دارای اثرات ضد التهابی است که با آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط است [۳۹].

ویسفاتین

ویسفاتین (Visfatin) یکی از آدیپوکین‌ها است که خاصیت پیش‌التهابی دارد [۴۲]. این پروتئین دارای وزن مولکولی ۵۲ کیلو دالتون و شامل ۴۹۱ اسید آمینه است. ژن ویسفاتین بین q22.1 و q31.33 و بر روی کروموزوم ۷ قرار دارد که حاوی ۱۰ اینترون و ۱۱ اگزون است [۴۳]، اولین بار توسط Fukuhara و همکاران در سال ۲۰۰۵ شناسایی شد [۴۴]. ویسفاتین قبلاً با نام نیکوتین آمید فسفر ریپوزیل ترانسفراز (NAMPT) یا فاکتور تقویت‌کننده کلنی سلول‌های B (PBEF) معرفی می‌شد [۴۴، ۴۵] این هورمون به وفور در سیستم اسکلتی-عضلانی (عضله، استخوان، سینوویوم و غضروف) تولید می‌شود، اما عمده‌ترین منبع تولید این هورمون در انسان چربی احشایی و زیر جلدی است [۴۵]. ویسفاتین با سیگنال‌دهی و مسیرهای انسولین تداخل دارد، بنابراین ژن‌هایی که این سیتوکین را تنظیم می‌کنند با مقاومت به انسولین، التهاب، T2DM و چاقی مرتبط هستند. تحقیقات نشان داده است ویسفاتین با قند خون ناشتا، تری‌گلیسیرید، پروفایل لیپیدی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد [۴۳]. محققان گزارش کردند سطح ویسفاتین در افراد مبتلا به بیماری‌های مرتبط با مقاومت به انسولین، مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بیماری کبد چرب افزایش می‌یابد [۴۶]. ویسفاتین با سیگنالینگ انسولین تداخل دارد، بنابراین ژن‌هایی که این آدیپوکین را تنظیم می‌کنند با مقاومت به انسولین و T2DM ارتباط دارند. در بسیاری از تحقیقات سطح ویسفاتین در بیماران مبتلا به T2DM، پره دیابت و دیابت بارداری نسبت به افراد سالم بیشتر بود اگرچه در مطالعاتی سطح ویسفاتین در بیماران دیابتی کاهش نشان داد یا تغییری در سطح آدیپونکتین مشاهده نشد. مطالعات نشان می‌دهد

توده بدنی^۱ (BMI) در افراد چاق و افراد مبتلا به دیابت نوع دو ارتباط وجود دارد. علاوه بر این، براساس برخی شواهد کمترین به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی برای T2DM شناخته شده است که ممکن است به‌عنوان واسطه مقاومت به انسولین عمل کند. [۳۱]. اگرچه در بسیاری از تحقیقات سطح کمترین در بیماران T2DM و سندرم متابولیک افزایش یافته است اما در برخی از مطالعات داده‌هایی به‌دست آمده که با این ایده، همخوانی ندارد. به‌عنوان مثال، در مطالعه‌ای که در آن ژاپنی‌های مبتلا به T2DM یا سندرم متابولیک با افراد کنترل مقایسه شدند، مردان مبتلا به سندرم متابولیک سطح کمترین پایین‌تری نسبت به افراد کنترل داشتند [۳۰]. کمترین جذب گلوکز و مسیر سیگنال‌دهی گیرنده انسولین را مختل می‌کند. براساس مطالعات قبلی، سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز تومورآلفا و IL-6 بیان ژن رزیستین و کمترین را القا می‌کنند و برعکس، یعنی سیتوکین‌های رزیستین و کمترین منجر به تنظیم مثبت IL-6 و TNF- α می‌شوند. از آنجا که، TNF- α بیان سیتوکین سیگنالینگ-3 (SOCS-3) را افزایش می‌دهد و SOCS-3 یک تنظیم‌کننده منفی مسیر سیگنال‌دهی انسولین است لذا کمترین یک مهارکننده سیگنالینگ انسولین است. [۳۲].

واسپین

واسپین (Vaspin) عضوی از خانواده مهارکننده سرین پروتئازها است که اثرات ضد التهابی دارد. این پروتئین اولین بار توسط Hida و همکاران شناسایی شد. این مولکول در ابتدا در چربی احشایی موش (OLET: Otsuka LongEvans Tokushima Fatty) یافت شد [۳۳]. واسپین یکی از آدیپوکین‌ها با ۳۹۵ اسید آمینه است که در سلول‌های بافت چربی احشایی ساخته می‌شود. این آدیپوکین هموستاز گلوکز و تمایز آدیپوسیت‌ها را تنظیم می‌کند. ژن واسپین روی کروموزوم ۱۴ قرار دارد و از ۶ اگزون و ۵ اینترون تشکیل شده است [۳۴]. سطح واسپین با نمایه توده بدنی مرتبط است و بیان آن مختص سلول‌های چربی در بافت‌های چربی احشایی است. واسپین تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد و اثرات حساس‌کننده به انسولین بر روی سلول‌های چربی دارد که علت آن احتمالاً اثرات ضد التهابی آن یا توانایی در مهار پروتئازهایی است که مولکول‌های ضد هیپرگلیسمی و ضد اشتها را تجزیه می‌کنند [۳۳]. مطالعات نشان داده است که سطح واسپین در بیماران دیابتی و پیش‌دیابتی در مقایسه با افراد

¹ Body mass index

ویسفاتین نقش مهمی در پاتوژنز T2DM دارد [۴۷].

امنتین

در سال‌های اخیر، بافت چربی احشایی و آدیپوکین‌ها توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. امنتین (Omentin) آدیپوکین جدیدی است که به عنوان یک نشانگر زیستی برای بیماری‌های متابولیک پیشنهاد شده است [۴۹] وزن مولکولی امنتین ۴۰-۳۸ کیلودالتون است که در بافت چربی امتال تولید و ترشح می‌شود. ژن امنتین بر روی کروموزوم شماره ۲۳-۲۲q قرار دارد [۴۸] ابتدا امنتین به عنوان لکتین محلول متصل شونده به گالکتوفورانوز ایتلکتین شناسایی شد [۴۹]. امنتین سرم با عوامل خطر متابولیک ارتباط منفی دارد. براساس مطالعات امنتین ممکن است به عنوان یک عامل ضد التهابی و حساس کننده به انسولین نقش داشته باشد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است امنتین به عنوان هورمون پل پتیدی سطح حساسیت به انسولین و جذب گلوکز و همچنین سیگنالینگ Akt را در سلول‌های چربی افزایش می‌دهد. اختلال در تنظیم مسیر Akt منجر به افزایش فعالیت پیام‌رسانی و T2DM می‌شود [۵۰].

آپلین

آپلین یک هورمون پتیدی است که اخیراً کشف شده که از سلول‌های چربی آزاد می‌شود [۵۱]. این آدیپوکین پتیدی است که از ۱۲ اسید آمینه ساخته شده است که توسط ژن APLN کُدگذاری شده و در سلول‌های چربی انسان بیان می‌شود [۵۲]. گیرنده آپلین یک گیرنده جفت شده با پروتئین G است که از طریق فعال‌سازی Gi/Go عمل می‌کند. فعال‌سازی این مسیر از طریق مسیر سیگنال‌دهی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز و پروتئین کیناز B برای بهبود استفاده از گلوکز عمل می‌کند [۵۱]. آپلین در بسیاری از تظاهرات اجزای MetS مرتبط با چاقی نقش دارد [۵۲]. براساس شواهد سطح آپلین در بیماران مقاوم به انسولین مبتلا به T2DM دو افزایش می‌یابد [۵۱]. برخی محققان گزارش کرده‌اند این پتید ترشح سیستم‌های پلاسمایی انسولین را سرکوب می‌کند و همچنین لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تعدیل می‌کند، جذب گلوکز را تقویت می‌کند و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. تجویز آپلین می‌تواند به درمان عوارض مرتبط با دیابت کمک کند. در نتیجه، دیابت و عوارض مرتبط با آن را می‌توان با هدف قرار دادن سیستم آپلین درمان کرد [۵۳]. مطالعات نشان داده است آپلین حساسیت و

ترشح انسولین را در حیوانات کنترل می‌کند و یک هدف درمانی آینده‌نگر برای اختلالات متابولیک مختلف مانند دیابت قندی، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین است. آپلین نقش مهمی در ترشح انسولین و تنظیم هموستاز گلوکز دارد. بیشتر مطالعات نتایج بحث برانگیزی را در مورد سطوح آپلین و ارتباط آن با اختلالات متابولیک نشان می‌دهد [۵۲].

بحث

انسولین سطح گلوکز را در محدوده طبیعی نگه می‌دارد. عدم گردش مناسب انسولین در بدن منجر به برخی اختلالات متابولیکی مانند T2DM می‌شود [۳]. مقاومت به انسولین (IR) یک عامل مهم در پاتوژنز T2DM شناخته شده است و معمولاً قبل از شروع این بیماری رخ می‌دهد [۵]. بافت چربی به عنوان یک غدد درون‌ریز بسیار فعال، طیف وسیعی از هورمون‌ها به نام آدیپوکین را ترشح می‌کند. در چند سال گذشته، چندین آدیپوکین (لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و غیره) کشف شده که پیامدهای متابولیکی در رابطه با مقاومت به انسولین (IR)، چاقی و دیابت نشان داده است [۵]. آدیپوکین‌ها نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی ایفا می‌کنند [۱۳]. همچنین، ثابت شده است که سطح برخی از هورمون‌های آدیپوکین حساسیت به انسولین را تعدیل کرده و بر مقاومت به انسولین تأثیر می‌گذارد [۳]. بنابراین، اختلال در تولید آدیپوکین‌ها در پاتوژنز دیابت نقش دارند [۵]. آدیپونکتین یکی از آدیپوکین‌ها است که تنظیم‌کننده منفی التهاب و واسطه تنظیم گلوکز است. مطالعات نشان داده است آدیپونکتین، دارای خواص حساس‌کننده به انسولین بوده و همبستگی منفی قوی با HOMA-IR و نقش محافظتی در برابر مقاومت به انسولین دارد [۱۸].

آدیپونکتین با مهار بیان و ترشح سیتوکین پیش التهابی مانند TNF- α (تخریب‌کننده عمل انسولین) بر T2DM مؤثر است [۱۴]. لپتین آدیپوکین دیگری است که جذب گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را در ماهیچه‌های اسکلتی تحریک می‌کند، در نتیجه مانع تجمع چربی در ماهیچه‌های اسکلتی، کبد و سلول‌های بتا پانکراس می‌شود و ترشح انسولین را با اثر بر گیرنده‌های لپتین روی سلول‌های بتا پانکراس مهار می‌کند [۱]. لذا در تنظیم حساسیت به انسولین نقش دارد [۱۳]. مطالعات اخیر نشان داده است لپتین ترشح انسولین را مهار می‌کند و اثراتی برخلاف انسولین بر روی کبد و بافت چربی دارد، بنابراین سطح بالای لپتین نقش مهمی در مقاومت به انسولین چاقی و T2DM

دارد [۱۶]. رزیستین پروتئینی است که با فعال کردن سرکوبگر سیگنالینگ سیتوکین-۳ (SOCS-3)، سیگنالینگ انسولین-آریترا را در سلول‌های چربی کاهش می‌دهد. در هیپوتالاموس، رزیستین مستقیماً به TLR-4 متصل می‌شود و مسیرهای سیگنالینگ را از طریق تحریک MyD88 و تجمع پروتئین آداپتور TIRAP سرکوب می‌کند و پاسخ انسولین را در هیپوتالاموس با فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، AKT و ERK1/2 تضعیف می‌کند، همچنین فعالیت SOCS-3 و پروتئین-تیروزین فسفاتاز B1 (PTP1B) را افزایش می‌دهد [۱۷]، و در نتیجه با مهار اثرات انسولین مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد [۱۸].

TNF- α سیتوکینی است که سیگنال‌دهی انسولین را در سلول‌های چربی و سلول‌های کبدی از طریق فعال‌سازی پروتئین کینازهای مرتبط با استرس و فعال‌سازی مسیر IKKB/NF-kB، مختل می‌کند. TNF α ترشح آدیپونکتین را کاهش داده و مقاومت به انسولین را القا می‌کند [۴]. TNF- α ، همچنین از طریق کاهش فعالیت تیروزین کیناز گیرنده انسولین منجر به تغییر مسیرهای سیگنالینگ می‌شود و مقاومت به انسولین و بیماری‌های مرتبط را القا می‌کند [۱۷].

مطالعات نشان داده است اینترلوکین ۶ (IL-6)، در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع دو نقش دارد. سطح بالای IL-6 یک پیش‌بینی کننده مستقل T2DM است که در ایجاد التهاب، مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول بتا نقش دارد. از سوی دیگر، شواهد زیادی نشان می‌دهد که IL-6 نقش ضد التهابی دارد و متابولیسم گلوکز را بهبود می‌بخشد [۲۶]. RBP-4 سیتوکینی است که علاوه بر آدیپوسیت، در کبد و ماکروفاژها نیز بیان می‌شود. بیان بالای این سیتوکین در آدیپوسیت با بیان GLUT-4 در آدیپوسیت رابطه معکوس دارد. بنابراین، کاهش GLUT-4 در آدیپوسیت‌ها، بیان بالای RBP-4 را افزایش داده، فسفوریلاسیون سوسترای گیرنده انسولین-۱ (IRS-1) را مهار کرده و می‌تواند در مقاومت به انسولین نقش داشته باشد [۱۷].

کمترین آدیپوگنی است که براساس شواهد با نمایه توده بدنی (BMI) در افراد چاق و افراد مبتلا به دیابت نوع دو ارتباط دارد و به عنوان یک نشانگر پیش آگهی برای T2DM شناخته شده است که ممکن است به عنوان واسطه مقاومت به انسولین عمل کند [۳۱]. مطالعات نشان داده است بیان بیش از حد کمترین در بافت چربی باعث مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی انسان می‌شود [۱۷]. واسپین آدیپوگین دیگری است که تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد و اثرات حساس کننده به انسولین بر روی

سلول‌های چربی دارد که علت آن احتمالاً اثرات ضد التهابی آن یا توانایی در مهار پروتئازهایی است که مولکول‌های ضد هیپرگلیسمی و ضد اشتها را تجزیه می‌کنند. واسپین به عنوان یک حساس کننده به انسولین در پاسخ به کاهش حساسیت به انسولین عمل می‌کند [۳۳]. مطالعات نشان داده است که سطح واسپین در بیماران دیابتی و پیش دیابتی در مقایسه با افراد عادی بالاتر است [۳۵].

ویسفاتین پروتئین ترشح شده از بافت چربی است که در بسیاری از تحقیقات سطح آن در بیماران مبتلا به T2DM، پره دیابت و دیابت بارداری نسبت به افراد سالم بیشتر بود، اگرچه در مطالعاتی سطح ویسفاتین در بیماران دیابتی کاهش نشان داد یا تغییری در سطح آدیپونکتین مشاهده نشد. مطالعات نشان می‌دهد ویسفاتین نقش مهمی در پاتوژنز T2DM دارد [۴۷]. امتن آدیپوگین دیگری است که به عنوان یک عامل ضد التهابی و حساس کننده به انسولین شناخته شده است [۵۰]. آپلین مولکول دیگری است که براساس شواهد در بیماران مقاوم به انسولین مبتلا به T2DM افزایش می‌یابد [۵۱].

برخی محققان گزارش کرده‌اند این پپتید ترشح سیستم‌های پلاسمایی انسولین را سرکوب می‌کند و همچنین لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تعدیل می‌کند، جذب گلوکز را تقویت می‌کند و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. تجویز آپلین می‌تواند به درمان عوارض مرتبط با دیابت کمک کند [۵۳]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد بسیاری از آدیپوگین‌ها با مقاومت به انسولین و T2DM ارتباط دارند.

نتیجه گیری

دیابت شایع‌ترین اختلال متابولیک است که منجر به عوارضی مانند نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و بیماری آترواسکلروز می‌شود. مقاومت به انسولین از مهم‌ترین ویژگی T2DM است که در آن عملکرد انسولین در بافت‌های هدف از جمله کبد، ماهیچه‌های اسکلتی و بافت چربی مختل شده و موجب بروز هیپرگلیسمی می‌شود. بافت چربی، علاوه بر ذخیره چربی تعداد زیادی از هورمون‌ها و عوامل فعال به نام آدیپوگین‌ها را سنتز و ترشح می‌کنند که نقش مهمی در متابولیسم گلوکز و لیپید دارند و اختلال در سطح آنها موجب بروز بیماری‌های متابولیک مانند سندرم متابولیک و T2DM و مقاومت به انسولین می‌گردد. براساس شواهد و یافته‌هایی که اکنون در دسترس است ممکن است از آدیپوگین‌هایی مانند آدیپونکتین، TNF- α ، اینترلوکین ۶،

سپاسگزاری

از همه دوستانی که در انجام این مطالعه کمک کردند صمیمانه سپاسگزارم.

کمرین، واسپین ویسفاتین، رزیستین و... به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش‌بینی و درمان دیابت استفاده نمود. بنابراین نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه است، تا رویکردهای درمانی جدید برای بهبود این بیماری رو به رشد یافت شود.

References

- Eltahir HB, Mohamed Ali Ei, Osman Mohamed A. Association of Serum Adipokines Levels with Glycemic Control and Metabolic Dyslipidemia in Sudanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2020, (This is a preprint; it has not been peer reviewed by a journal).
- Chen W, Han Y, Wang Y, Chen X, Qiu X, Li W, Yao Y, Zhu T. Associations between changes in adipokines and exposure to fine and ultrafine particulate matter in ambient air in Beijing residents with and without prediabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020; 8(2):e001215.
- Karimi H, Nezhadali M, Hedayati M, Mahdavi M, Sheikholeslami S. The impact of adiponectin gene polymorphisms on the insulin resistance index in patients with diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes. *International Journal of Diabetes and Metabolism*. 2020; 25(3-4):106-12.
- Marušić M, Pačić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 2021(1):6613827.
- Freitas Lima LC, Braga VD, do Socorro de França Silva M, Cruz JD, Sousa Santos SH, de Oliveira Monteiro MM, Balarini CD. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Frontiers in physiology*. 2015; 6:304.
- Bineesh CP, Vimal MV, Viswanath V, et al. Association of adipokine levels and insulin resistance in prediabetes: hospital-based descriptive study in a tertiary care hospital in North Kerala. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2024; 44:373-378.
- Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013; 216(1):37-45.
- Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, Laborde-Cárdenas CC, Tornero-Aguilera JF. The role of adipokines in health and disease. *Biomedicine*. 2023; 11(5):1290.
- Luo Y, Luo D, Li M, Tang B. Insulin Resistance in Pediatric Obesity: From Mechanisms to Treatment Strategies. *Pediatric Diabetes*. 2024; 2024(1):2298306.
- Sahu B, Bal NC. Adipokines from White Adipose Tissue in Regulation of Whole Body Energy Homeostasis. *Biochimie*. 2023; 204, 92-107.
- Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a Key Adipokine in Obesity Related Liver Diseases. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17: 2801-2811.
- Alzamil H. Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *Journal of obesity*. 2020; 1:5076858.
- Gupta A, Gupta P, Singh AK, Gupta V. Association of adipokines with insulin resistance and metabolic syndrome including obesity and diabetes. *GHM Open*. 2023; 3(1):7-19.
- Rezaei F, Nezhadali M, Hedayati M. Association of adiponectin rs17300539 gene polymorphism with a non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Feyz Medical Sciences Journal*. 2018; 22(4):379-86.
- Chandrasekaran P, Weiskirchen R. Cellular and molecular mechanisms of insulin resistance. *Current Tissue Microenvironment Reports*. 2024; 21:1-2.
- Manglani K, Anika NN, Patel D, Jhaveri S, Avanthika C, Sudan S, Alimohamed Z, Tiwari K. Correlation of Leptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024;16(4).
- Dongre UJ. Adipokines in insulin resistance: current updates. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2021;18(2):357-366.
- Abudalo R, Alqudah A, Qnais E, Athamneh RY, Oqal M, Alnajjar R. Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis. *Pharmacica*. 2024; 71:1-8.
- Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Curr. Obes. Rep*. 2018; 7, 260-275.
- Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(5):2719.
- Sen A, Mohanraj PS, Ranjan A, Rajendran V, Arulvijaya Vani S, Balan Y, Bansal A. Unraveling the Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(12): e49926.
- Rafaqat S, Gluscevic S, Mercantepe F, Rafaqat S, Klisic A. Interleukins: pathogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolites*. 2024; 14(3):153.
- Aliheydari E, Amoli MM, Panah EY. Alteration of IL-6 Gene Expression in Patients with Type 2 Diabetes and Depression. *Jentashapir Journal of Cellular and Molecular Biology*. 2022; 13(1).
- Wang M, Chen L, He J, Xia W, Ye Z, She J. Structural insights into IL-6 signaling inhibition by therapeutic antibodies. *Cell Reports*. 2024; 43(3).
- Di Spigna G, Covelli B, Vargas M, Di Caprio R, Rubino V, Iacovazzo C, Napolitano F, Servillo G, Postiglione L. The Behaviour of IL-6 and Its Soluble Receptor Complex during Different Waves of the COVID-19 Pandemic. *Life*. 2024; 14(7):814.
- Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018; 26: 685-98.
- Li S, Chen L, Lv G. Interleukin-6 receptor blockade can increase the risk of nonalcoholic fatty liver disease: Indications from mendelian randomization. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13:905936.
- Fan J, Hu J. Retinol binding protein 4 and type 2 diabetes: from insulin resistance to pancreatic β -cell function. *Endocrine*. 2024; 85(3):1020-1034.
- Hu R, Yang X, He X, Song G. The relationship between NAFLD and retinol-binding protein 4-an updated

- systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2023; 22(1):8.
30. Zhao L, Leung LL, Morser J. Chemerin forms: their generation and activity. *Biomedicines*. 2022; 10(8):2018.
 31. Mukherji AB, Idowu V, Zhao L, Leung LL, Shen S, Palaniappan L, Morser J. Chemerin Levels in Individuals with Type 2 Diabetes and a Normal Weight versus Individuals with Type 2 Diabetes and Obesity: An Observational, Cross-Sectional Study. *Biomedicines*. 2024; 12(5):983.
 32. Souha SP, Mahmoudi F, Noorizadeh E, Panahi A. Down regulation of chemerin and resistin in type II diabetic rats treated with silver nanoparticles synthesized using *Eryngium thyrsoideum* boiss extract. *International Journal of Basic Science in Medicine*. 2021; 6(4):132-8.
 33. Alnory A, Gad H, Hegazy G, Shaker O. The association of vaspin rs2236242 and leptin rs7799039 polymorphism with metabolic syndrome in Egyptian women. *Turkish J Med Sci*. 2016; 46(5): 1335–1340.
 34. Ehtesham R, Hedayati M. Correlation of vaspin levels with anthropometric and biochemical parameters in patients with Non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Yafteh*. 2021; 23(3).
 35. Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *BioMed research international*. 2015; 2015(1):823481.
 36. Lal KK, Jarwar R, Farhat S, Fatima SS, J Pak Med Assoc. Association of Vaspin levels and its SNP rs2236242 with Gestational Diabetes at a tertiary care setting research article. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68(11):1736–1740.
 37. Noshad S, Esteghamati A, Mousavizadeh M, Zandie A. Association of Vaspin with Metabolic Syndrome: The Pivotal Role of Insulin Resistance. *J Diabetes Metab*. 2014; 38(2): 143–9.
 38. 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. *Journal of Medical Biochemistry*. 2021; 40(1):33.
 39. Wang HH, Wang QF. Low vaspin levels are related to endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016; 49(7):e5231.
 40. Asnim F, Faruque O, Hassan Z, Ali L. Serum vaspin levels are associated with decreased insulin sensitivity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *J Taibah Uni Med Sci*. 2015; 10(3): 327–332.
 41. Sathyaseelan AJ, Adole PS, Wyawahare M, Saya RP. Assessment of Serum Vaspin Levels among Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Acute Coronary Syndrome. *J Clin Diag Res*. 2016; 10(12): BC07–BC10.
 42. Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Rowicka G, Klemarczyk W, Strucińska M, Gajewska J. AntiInflammatory and Pro-Inflammatory Adipokine Profiles in Children on Vegetarian and Omnivorous Diets. *Nutrients*. 2018; 10(9):1241.
 43. 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. *Iranian Journal of Public Health*. 2022; 51(5):1143.
 44. Zheng LY, Xu X, Wan RH, Xia S, Lu J. Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2019; 11: 69.
 45. Franco-Trepat, E, Guillán-Fresco M, Alonso-Pérez A, Jorge-Mora A, Francisco V, Gualill O, et al. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(8):1178.
 46. Huang YL, Chen YL, Lin JD, Pei D, Pitrone P, Chen JS, Wu CZ. Visfatin and Retinol Binding Protein-4 in Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicina*. 2023; 59(7):1278.
 47. Soltanzadeh F, Nezhadali M, Pishkar L. The effect of Visfatin rs61330082 gene polymorphism on serum level of visfatin, type 2 diabetes and insulin resistance in an Iranian population. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2023; 23(3):151-9.
 48. Yan Z, Bo Z, Caixia H. Omentin-A, Novel Adipokine in Respiratory Disease. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 73.
 49. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015; 21:57–74.
 50. As Habi A, Sadeghi M, Arab A, Hajianfar H. The association between omentin and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12: 1277–1286.
 51. Mund C, Kellellu CK, Rattan R, Mahapatra S, Lamare AA, Jena S. Study of serum apelin and Insulin Resistance in type 2 diabetes Mellitus patients with or without obesity. *Cureus*. 2023;15(8).
 52. Saadi HA, Safarzar M, Poursharifi N, Tatari M, Marjani A. Serum Apelin Level in Type 2 Diabetic Mellitus Patients and Its Association with Metabolic Syndrome Components. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2023; 13(2):81-7.
 53. Li C, Cheng H, Adhikari BK, Wang S, Yang N, Liu W, Sun J, Wang Y. The role of apelin-APJ system in diabetes and obesity. *Frontiers in endocrinology*. 2022; 13:820002.