بررسی مقاومت انسولینی در افراد چاق و بروز اجزاء سندروم X

کیوان گوهری مقدم (M.D.) * **شکوفه ساوج** (M.D.) * **علیرضا خلیلیان** (Ph.D.) **

علیرضا مهدوی (M.Sc.) *** **آرمان ایزدی** (M.D.) **** **کیوان اختر کاوان** (M.D.) ****

چکیده

سابقه و هدف : ۳۳درصد جمعیت کشورهای پیشرفته را افراد چاق تشکیل می دهند. علاوه بر عوارضی چون استئوآرتروز و سنگهای صفراوی، احتمال بروز بیشتر برخی از سرطان ها، چاقی با اختلالات متابولیک که مجموعاً به عنوان سندروم X عنوان می شود، همراه است. این اختلالات شامل هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون، هیپراوریسمی، دیابت و بیماری ایسکمی می باشند. هر یک از این اختلالات به تنهایی می توانند موجب گرفتاری یا مرگ و میر افراد چاق شوند. این مطالعه با توجه به کمبود مطالعات در مورد رابطه چاقی با مقاومت انسولینی در کشور انجام شد. هیپرانسولینیسم ناشی از مقاومت انسولینی توجیه کننده همراهی این عوارض متابولیک می باشد.

مواد و روش ها: مجموعاً ۵۶ مرد و زن در چهار گروه چاق و لاغر بر اساس شاخص جرم بدن (BMI) انتخاب شدند. مطالعه از نوع مورد- شاهدی بود. نمونه سرم ناشتا برای سنجش انسولین سرم، قند، اسیداوریک و چربی گرفته شد. فشار خون افراد نیز در همان وضعیت ناشتا در دو نوبت اندازه گیری شد. اطلاعات استخراج شده به وسیله روش آماری Students non paired t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج : انسولین ناشتای سرم در گروه چاق ۶/۵ μI/ml ± ۵/۴ و در گروه لاغر ۱/۲ μI/ml ± ۲/۲ بود که تفاوت معنی داری را نشان می داد (P<0.02). فشار خون سیستولیک در افراد چاق ۱۲/۸ mmHg ± ۱۲۳/۸ و در افراد لاغر ۳ mmHg ۸/ ± ۱۱۵/۳ بود که تفاوت آماری معنی داری را نشان داد (P<0.01). فشار خون دیاستولیک در افراد چاق ۹/۵ mmHg ± ۸۱/۴ و در افراد لاغر ۷ mmHg ± ۷۴ بود که تفاوت آماری معنی داری را نشان می داد (P<0.01). قند، اسید اوریک و لیپیدهای سرم تفاوت معنی داری را نشان ندادند.

استنتاج : این مطالعه مانند مطالعات اولیه هیپرانسولینیسم (مقاومت انسولینی) را در افراد چاق نشان داد. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک نیز به عنوان یکی از اجزاء سندروم X در افراد چاق بیش از افراد لاغر بود لیکن در تعریف هیپرتانسیون قرار نمی گرفت.

واژه های کلیدی : سندروم X ، مقاومت انسولینی، چاقی، هیپرانسولینیسم

☜ این تحقیق طی شماره ۶-۷۷ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده، با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* استادیار و متخصص داخلی – دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری- بلوار خزر- دانشکده پزشکی

** استادیار آمار حیاتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران *** دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی

**** دکترای عمومی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

مقدمه

در ایالات متحده ۳۳درصد افراد بالای ۲۰ سال چاق می باشند. چاقی با بیماری قلبی- عروقی، اختلالات لیپیدی، دیابت، هیپراوریسمی، سنگهای صفراوی و افزایش برخی از سرطان ها و استئوآرتروز زودرس همراه است. از این میان شایع ترین علت گرفتاری افراد چاق بیماری های قلبی- عروقی می باشد.مجموعه بیماریهای قلبی-عروقی،دیابت،هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون و هیپراوریسمی به کرات در افراد چاق مشاهده می شود. مرگ و میر افراد چاق در ۳۵-۲۵ سالگی، ۱۲ بار بیشتر از افراد همان گروه سنی اما با وزن نرمال است. در سن ۷۵-۶۵ سالگی این نسبت به ۲ برابر تقلیل می یابد. علت چاقی صرفنظر از مکانیسم های متعدد آن عدم توازن بین مصرف انرژی و تولید آن است. مقاومت انسولینی در افراد چاق توجیه کننده اختلالات متابولیک سندروم X _هیپرلیپیدمی و دیابت، هیپرتانسیون، هیپراوریسمی) می باشد. با توجه به کم بودن مطالعات در ایران نیاز به انجام این تحقیق ضروری به نظر می رسید. مقاومت انسولینی به عنوان یک عامل تشدید یا ایجاد کننده عوارض متابولیک چاقی مطرح است. بدیهی است شدت این گرفتاریها به عوامل محیطی و ژنتیک بستگی دارد. به عنوان مثال زنان سیاهپوست آفریقای جنوبی در مقایسه با زنان سفید پوست نسبت به بروز هیپرتانسیون، عدم تحمل گلوکز و دیس لیپیدمی مقاوم تر می باشند. اولین بار در سال ۱۹۸۸، ریاون (Reaven) نام سندروم X را برای مجموعه اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی بکار برد. طبق نظریه او مقاومت انسولینی در افراد چاق سبب افزایش انسولین سرم می شود که به نوبه خود اختلالات متابولیک مثل هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، دیابت هیپراوریسمی درافرادچاق که۹۰درصد جمعیت مقاومت انسولینی را تشکیل می دهند را همراه دارد (۱، ۲، ۳). این ارتباط از جنبه درمانی نیز حائز اهمیت است. به عنوان مثال استفاده از برخی از داروهای ضد فشار خون منجر به هیپرلیپیدمی، دیابت و هیپراوریسمی خواهد شد و یا در درمان دیابت، در افراد چاق افزایش دوز انسولین جهت کنترل بهتر قند خون ممکن است منجر به تشدید هیپرتانسیون یا هیپرلیپیدمی شود (۴، ۵).

هدف از انجام این مطالعه تعیین وجود و یا نبودن مقاومت انسولینی در افراد چاق بوده است که به صورت هیپرانسولینیسم نشان داده می شود. دومین هدف اثبات یا نفی اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی بوده است.

روش مطالعه

مطالعه از نوع مورد- شاهدی (Case- control) بود. از اواسط خرداد لغایت شهریور ۷۷ به روش نمونه گیری در دسترس (آماده) از میان حدود ۴۰۰ نفر از پرسنل دانشگاه و بیمارستانهای وابسته به دانشکده پزشکی ساری، ۵۶ زن و مرد ۶۵-۳۰ ساله سالم شامل ۲۸ مرد و ۲۸ زن در دو گروه مساوی چاق و لاغر انتخاب شدند. معیار شاخص جرم بدن (BMI)[1] بود که BMI ۳۰ kg/m^2 < چاق و BMI < ۲۵ kg/m^2 لاغر محسوب می شد. افرادی که در طی یک ماه اخیر دارو، سیگار و الکل استفاده کرده بودند از مطالعه حذف شدند. تمام افراد حتی الامکان از لحاظ سن، جنس، شغل، میزان فعالیت روزانه، همگن سازی شدند. کلیه اندازه گیریها، پرکردن پرسشنامه توسط انترن مجری طرح انجام می شد. پس از ۱۰ دقیقه استراحت در وضعیت دراز کشیده، فشار خون افراد با یک دستگاه در دو نوبت گرفته و ثبت می شد. پس از آن با وضعیت ۱۴ ساعت ناشتا به آزمایشگاه معرفی و خونگیری انجام می شد. پس از جداسازی سرم نیمی از آن بلافاصله در برودت ۲۰- درجه سانتی گراد

۱. Body Mass Index = BMI از تقسیم وزن (کیلوگرم) به قد (متر) به توان ۲ بدست می آید.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

منجمد شده و نیم دیگر بلافاصله جهت سنجش اسیداوریک، قند، تری گلیسیرید، کلسترول و HDL مورد استفاده قرار میگرفت. پس از جمع آوری، کل نمونه‌های منجمد شده با حفظ زنجیره سرد به آزمایشگاه مرکزی انتقال خون تهران ارسال شد و به وسیله کیت DSL-1600 Insulin RIA KIT.

Method A. Minimal detction level 95%.

Confidence value 1.3µIu/ml

(specific guinapig. Antibody to human insulin.

انسولین سره برای هر نمونه دو بار اندازه گیری شد. مطابق دستورالعمل کیت، موارد لیز شده و یا لیپمیک خون حذف شدند. (۲مورد). نتایج حاصله به وسیله روش آماری Students nonpaired t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

نتایج حاصل نشان داد انسولین سرم ناشتا در افراد چاق بطور معنی داری بیشتر از افراد لاغر بود(۶/۵µIum ± ۵/۴)، (۲/۲ ± ۱/۲ µIum) vs.(P<0.02). این افزایش به عنوان هیپرانسولینیسم تلقی شد. در هیچکدام از مراجع و منابع حد نرمالی از انسولین و حداکثر آن به عنوان هیپرانسولینیسم ذکر نشده است؛ بلکه از مقایسه آن با قند خون ناشتای نرمال، افزایش انسولین، هیپرانسولینیسم محسوب می شود. هیپرانسولینیسم معیار غیر مستقیمی از مقاومت انسولینی می باشد. این مطالعه نشان داد فشار خون سیستولیک و دیاستولیک افراد چاق بطور معنی داری بیش از افراد لاغر است.

SBP: ۱۲۳/۸ ± ۱۲/۸ mm Hg vs. ۱۱۵/۷ ± ۸/۳ mm Hg

D.BP: ۸۱/۴ ± ۹/۵ mm Hg vs. ۷۴ ± ۷ mm Hg

همانطورکه ملاحظه می‌شود صرفاً افزایش فشارخون نسبت به گروه لاغر مشاهده می شود. اما به تعریف حد هیپرتانسیون ($\frac{140}{90}$) نرسیده است. سایر متغیرها چون تری گلیسیرید، قندسرم، HDL ، LDL ، کلسترول تام، اسید اوریک تفاوت معنی داری را در دو گروه نشان نداد. جدول شماره(۱)میانگین وانحراف معیار سن و شاخص جرم بدن افراد مورد مطالعه را نشان می دهد.

جدول شماره۱: میانگین وانحراف معیارسنBMIدرافرادموردمطالعه

تعداد	چاق	لاغر
مذکر / مونث	۱۴/۱۳	۱۴/۱۳
سن (سال)	۴۰ ± ۸/۵	۳۹/۵ ± ۸/۲
BMI(kg/m^2)	۳۲/۸ ± ۳	۲۳/۴ ± ۱/۷

جدول شماره ۲ : میانگین و انحراف معیار انسولین سرم، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، قند، تری گلیسرید واسیداوریک سرم درافرادموردمطالعه رانشان می دهد.

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار سرم، فشار خون، قند، تری گلیسرید و کلسترول و اسید اوریک ناشتا در افراد مورد مطالعه

متغیر	چاق	لاغر	
فشارخون سیستولیک(mmHg)	۱۲۳/۸ ± ۱۲/۸	۱۱۵/۳ ± ۸/۳	P< 0.01
فشارخون سیستولیک(mmHg)	۸۱/۴ ± ۹/۵	۷۴ ± ۷	P< 0.01
انسولین سرم (mg/dl)	۵/۴ ± ۶/۵	۲/۲ ± ۱/۲	P< 0.02
قند سرم (mg/dl)	۹۹/۷ ± ۳۵/۵	۸۶/۹ ± ۸/۴	P< 0.1
کلسترول تام (mg/dl)	۱۹۸ ± ۴۰	۲۰۱/۳ ± ۴۴/۲	P< 0.1
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۰۷/۲ ± ۱۵۷/۲	۱۷۰/۲ ± ۱۲۸/۲	P< 0.1
(mg/dl) HDL	۴۵/۷ ± ۸/۲	۴۵/۶ ± ۱۰/۸	P< 0.1
اسید اوریک (mg/dl)	۵/۵ ± ۰/۹	۵/۳ ± ۰/۹	P< 0.1

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

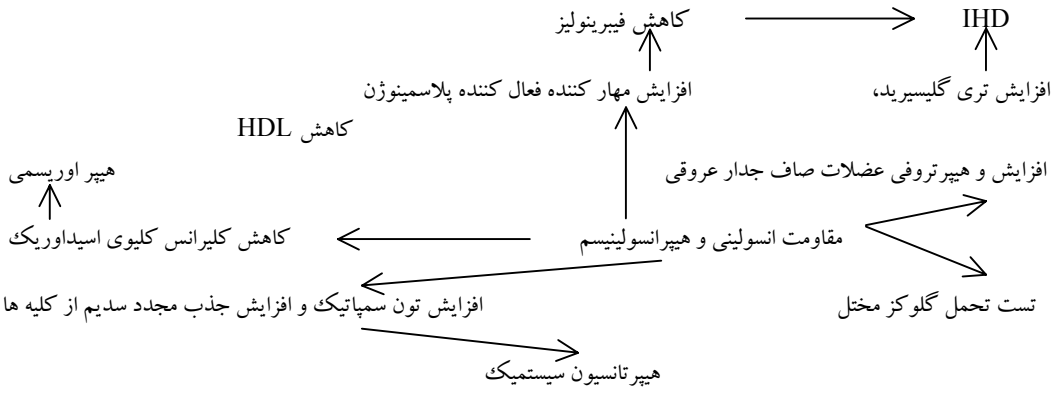
بحث

این مطالعه مقاومت انسولینی را در افراد چاق نشان داد. در حال حاضر برای نشان دادن مقاومت انسولینی از روشهای مستقیمی چون روش گیره(clamp technique) و روش گلوکز پلاسما در وضعیت ثابت استفاده می شود که به علت پیچیده بودن این روش ها کمتر مورد استفاده قرار می گیرند. در اکثر تحقیقات انجام شده مقاومت انسولینی به وسیله افزایش انسولین سرم ناشتا یا پس از تست تحمل گلوکز و یا C-peptide نشان داده می شود که روش متداول تر و ساده تری می باشد.

این مطالعه مانند مطالعات قبلی ریاون (Reaven) ، لودویک(Ludvik) و کمبل(Campbell) هیپرانسولینیسم را در افراد چاق نشان داد. مطالعه نشان داد که میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک افراد چاق بیشتر از افراد لاغر می‌باشد اگرچه این افزایش در حد هیپرتانسیون سیستمیک تلقی نمی شد. علت زمینه ای سندروم X در افراد چاق و تظاهرات آن مقاومت انسولینی و هیپرانسولینیسم می باشد. ۹۰درصد موارد مقاومت انسولینی در افراد چاق مشاهده شده است. یافتن ارتباطی بین چاقی و هیپرانسولینیسم می‌تواند بروز مجموعه سندروم X (هیپرتانسیون، دیابت، هیپرلیپیدمی، هیپراوریسمی و ایسکمی میکرو وسکولر) (۶، ۷) را در کنار چاقی توجیه کند.

چاقی←مقاومت انسولینی← هیپرانسولینیسم ← سندروم X

اگرچه چاقی نقش مهمی در مقاومت انسولینی دارد (۸)، اما به تنهایی نمی تواند توجیه کننده تمام مقاومت انسولینی باشد. به عنوان مثال به علت وجود عوامل ژنتیک، افراد چاق دیابتی غیر وابسته به انسولین، مقاومت انسولینی بسیار شدیدتری نسبت به افراد چاق غیر دیابتی دارند(۹، ۱۰، ۱۱). عوامل متعددی چون اختلالات رسپتوری، اختلالات پس از رسپتور، مقاومت نسبی رسپتور سطح کبد که منجر به کاهش کاتابولیسم انسولین و افزایش تولید گلوکز از کبد می شود. اختلال در سنتز گلیکوژن و کاهش بستر عروقی در عضلات اسکلتی افراد چاق منجر به بروز مقاومت انسولینی می شود (۱، ۴، ۶). به دنبال ایجاد مقاومت انسولینی پانکراس تولید و ترشح انسولین را افزایش می دهد که این هیپرانسولینیسم منجر به مجموعه سندروم X در طول زمان می شود (شکل۱). این اختلالات به وسیله واسطه های شیمیایی چون اسیدهای چرب آزاد (FFA) و عامل نکروز تومور α ، (TNF α) در سطح سلولی باعث بروز مقاومت می شود. آستانه بروز مقاومت انسولینی وزن ۱۲۰درصد ایده آل است (۱۲)؛ که به دنبال آن هیپرانسولینیسم جبرانی بوجود می آید تا بتواند به مقاومت انسولینی غلبه کند.



شکل ۱: چگونگی مکانیسم ایجاد اجزاء مختلف سندروم X

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

در این مطالعه اجزاء دیگر سندروم X در افراد چاق نشان داده نشد که سه دلیل برای آن وجود داشت. اول آنکه تمام افراد مورد مطالعه باید سالم می بودند و سابقه هیچگونه بیماری از جمله دیابت و هیپرلیپیدمی را نمی داشتند در غیر اینصورت به عنوان مداخله گر تلقی می شد. تنها متغیر اصلی وزن افراد بود که باعث جداسازی افراد می‌شد. دوم اینکه تمام اجزاء سندروم X ممکن است تا پایان عمر در یک فرد چاق مشاهده نشود و فقط یک یا تعدادی از آنها مشاهده شود. این اجزاء در طول سالیان به تدریج به تابلوی بیماری اضافه می‌شود. بنابراین بررسی در یک مقطع زمانی در یک فرد خاص ممکن است علائم و اجزاء سندروم X را نشان ندهد و نیاز به مطالعه آینده نگر داشته باشد. تعداد مطالعات آینده نگر نسبت به مطالعات مورد- شاهدی بسیار محدودتر است (۹). سوم اینکه با توجه به جمعیت محدود مورد مطالعه امکان بسط دادن آن به جامعه وجود ندارد اما اگر این مطالعه مانند مطالعهٔ ایمامورا (Imamura) در ژاپن در جمعیت بزرگی از یک شهر انجام می شد شاید می توانست شیوع واقعی مقاومت انسولینی در کل جمعیت و هر یک از اجزاء سندروم X را نشان دهد (۱۰). بنابراین محدودیت های اپیدمیولوژیک، آینده نگر نبودن مطالعه و انتخاب تنها یک متغیر (وزن) باعث شد که در این مقطع زمانی بقیه اجزاء سندروم X بجز فشار خون در افراد چاق مورد مطالعه مشاهده نشود.

با توجه به دسترسی نسبتاً آسان به جمعیت مورد مطالعه در صورتی که این مطالعه چند سال بعد مجدداً صورت پذیرد می توان با قاطعیت بیشتری در مورد اجزای سندروم X در افراد چاق بحث کرد.

سپاسگزاری

با تشکر از کارکنان حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که با همکاری فراوان، ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند.

فهرست منابع

1. Reaven GM, Syndrome X byears later, J. intern. Med. 1999; 236 (supplement 736): 13- 22.
2. Zavaron: I et al. Hyperinsulinemia obesty and synolronex. J. Intern. Med. 1999; 235: 51- 56.
3. Santcci Insulin resistance and essential hypertension. Pathophysiology and therapeutic implications. J. Hyperten. Soppl. 1992 Apr; 10(2): 39-45.
4. Karam JH. Type II diabeter and syndromex: pathogenein and glyoeemic control. Endoc. Metabol. Clin. N. Am. 1992-jun; 21(2): 324- 501.
5. Heneir J.et al.Clinical manifestations of insulin resistance. Vnitr. Hek. 1992 May; 38(5): 426- 37.
6. Fachini F.et al.Relationship between resistance to insulin mediatel glucose uptake urinaryuric acid clearerce and plosrc uric Acid concertration. JAMA 1991 Dec; 4.226(21): 308-11.
7. Kato H. Urine C-peptide and a therogenic Risk factors in diabetes mellitm Relevance to sqndrone X. J. Vascufor dis. 1995, vol; 46 No 10: 915-21.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

8. Klimes I. et al. The importance of diet therepy in the preven from and treatment of manifestations of metabolic syndrome X. Vintr. Lek. 1995,fed; 41(2): 136-40.
9. Haffner SM. Prospective analysis of insulin resistence (syndrome x) Diabetoo. 1992, Jun; 41: 715-22.
10. Imamura M. et al. Epidemiological investigation of insulin resistance syndrome in a city of japon. Finic. Exp. Pharmacol. Physiol. 1995; Dec. 22.
11. Peivis AN, Struve MF, Mueller RA. Et al. "Glucose Metabolism in obesity, influence of body fat distvibution."J. Clin. Endocrin. & Met. 1988; vol 61 no 4: 760- 766.
12. Fliev. J.S, F. ster D.W. "Eating Disorders" Wilson in Williams textbook of End. Crinology 9th ed. 1998:1061- 89.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]