مقاله پژوهشی

# ارتباط پلی‌مورفیسم ژن رزیستین با سطح سرمی رزیستین، مقاومت به انسولین و بیماری کبد چرب غیرالکلی در یک جمعیت ایرانی

پوری بیات[1]، معصومه نژادعلی[2*]، بهناز اسفندیاری[3]

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۷/۱۴ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۰/۲۴

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** رزیستین آدیپوکین مترشحه از بافت چربی است که موجب مقاومت به انسولین و بیماری کبد چرب می‌گردد. این مطالعه باهدف تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs3745368 ژن رزیستین (RETN) با سطح سرمی رزیستین، شاخص مقاومت به انسولین و بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) انجام شد.

**مواد و روش کار:** این مطالعه توصیفی بر روی ۱۶۰ نفر (۸۰ فرد سالم و ۸۰ فرد مبتلا به (NAFLD) از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان‌های بوعلی و امیرالمؤمنین (ع) تهران در سال ۱۴۰۱ انجام شد. تعیین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs3745368 با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز- چندشکلی طول قطعه محدود (PCR-RFLP)[4] انجام شد. سطح رزیستین و انسولین سرم با روش الایزا و سایر پارامترها با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ ) و آزمون‌های t مستقل، Mann-Whitney، Kruskal-Wallis، ANOVA، همبستگی Spearman و رگرسیون لجستیک تجزیه‌وتحلیل شد.

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر، اختلاف معنی‌داری در میانگین لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)[5] (High density lipoprotein)، تری‌گلیسرید، انسولین، رزیستین، آنزیم‌های کبدی و متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، فشارخون سیستولیک و مقاومت به انسولین بین دو گروه مشاهده شد (P<۰/۰۵). سطح رزیستین با شاخص توده بدنی در گروه سالم و با تری‌گلیسرید در بیماران مبتلا به NAFLD ارتباط معنی‌دار نشان داد (P<۰/۰۵). در مطالعه حاضر پلی‌مورفیسم rs3745368 در ژن رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی، سطح رزیستین، مقاومت به انسولین و کبد چرب غیرالکلی ارتباط معنی‌داری نداشت (مقادیر P بالاتر از ۰/۰۵).

**بحث و نتیجه‌گیری:** سطح رزیستین با NAFLD ارتباط معنی‌دار دارد ولی پلی‌مورفیسم rs374536 ژن رزیستین با سطح رزیستین، NAFLD و مقاومت به انسولین ارتباط معنی‌دار ندارد.

**کلیدواژه‌ها:** آدیپوکین، بیماری کبد چرب غیرالکلی، پلی‌مورفیسم، رزیستین

**مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره دهم، ص ٦٤٢-٦٣٢، دی ١٤٠٢**

**آدرس مکاتبه:** گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران، تلفن: ۰۹۱۲۳۸۷۵۴۹۳

Email: ma_nejadali@yahoo.com

## مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی و چالش بزرگ سال‌های اخیر است (۱) که شیوع آن در کودکان و نوجوانان افزایش یافته است و در بزرگسالان ۱۰ تا ۴۰ درصد تخمین زده می‌شود (۲). در سال‌های اخیر بیماری کبد چرب غیرالکلی در جمعیت ایران نیز گسترش قابل‌توجهی یافته است (۳) بااینکه علت NAFLD هنوز به‌طور کامل مشخص نشده، اما به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین و چاقی در پاتوژنز NAFLD مؤثر باشند (۴). بیماری کبد چرب غیرالکلی شامل طیفی از علائم بالینی و پاتولوژیکی از استئاتوز کبدی ساده، استئاتو-هپاتیت غیرالکلی (NASH)[6]، فیبروز، سیروز و کارسینوم کبدی است (۵). بیماری کبد چرب غیرالکلی با اختلال در متابولیسم چربی، دیابت نوع ۲

[1] کارشناسی ارشد زیست شناسی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

[2] استادیار بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران (نویسنده مسئول)

[3] استادیار تکوین جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

[4] Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

[5] High density lipoprotein

[6] Nonalcoholic steatohepatitis

(T2D)[1]، فشارخون بالا و افزایش آنزیم‌های کبدی همراه است (۱) بیوپسی کبد یکی از راه‌های تشخیصی کبد چرب غیرالکلی است که برای بسیاری از بیماران مناسب نیست، بنابراین، توجه به آزمون‌های غیرتهاجمی قابل‌اعتماد افزایش یافته است (۴). بافت چربی عملکردهایی غیر از ذخیره‌سازی چربی دارد که مهم‌ترین آن‌ها ترشح پروتئین‌هایی بنام آدیپوسیتوکین یا آدیپوکین است که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های متابولیسم عمل می‌کنند (۶). بسیاری از محققان ارتباط آدیپوکین‌ها را با کبد چرب غیرالکلی نشان داده و این پروتئین‌ها را مارکری برای پیگیری و تشخیص روند درمان معرفی کرده‌اند (۷). رزیستین (Resistin) یکی از آدیپوکین‌ها است که توسط بافت چربی ترشح می‌شود (۸). رزیستین پروتئین غنی از سیستئین با وزن مولکولی ۱۲ کیلو دالتون است (۹). نام‌گذاری این پروتئین به نام رزیستین به دلیل تداخل آن با هورمون انسولین و توانایی ایجاد مقاومت به انسولین است (۱۰). بر اساس مطالعات، رزیستین با کاهش عملکرد انتقال‌دهنده‌های گلوکز در سطح سلول، متابولیسم گلوکز را کاهش می‌دهد یا با القا سرکوبگر سیگنالینگ سیتوکین - ۳، سیگنالینگ انسولین را مهار کرده و در هموستاز طبیعی گلوکز (۸) و مقاومت به انسولین نقش دارد (۱۱). مطالعات نشان داده است بیان رزیستین انسانی توسط محرک‌های التهابی تحریک‌شده (۱۲) و در بیماری‌های مرتبط با التهاب افزایش می‌یابد (۱۳).

ژن رزیستین (RETN) بر روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد (۱۴). بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن رزیستین به‌عنوان عوامل خطر بالقوه برای سندرم متابولیک شناخته شده‌اند)۱۵). مطالعه در جمعیت چین نشان داد سطح رزیستین در بیماران مبتلا به T2D و NAFLD در مقایسه با بیماران دیابتی بدون ابتلا به NAFLD بیشتراست و ژنوتیپ AA پلی‌مورفیسم rs3745368 عامل خطر برای ایجاد NAFLD در بیماران مبتلا به T2D است (۱۶). تحقیقات دیگر نشان داد پلی‌مورفیسم rs3745368 با افزایش مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۱۷)، اما در مطالعه بر روی بیماران ایرانی مبتلا به دیابت بارداری تفاوتی در فراوانی آلل A در گروه بیمار و شاهد مشاهده نشد(۱۸).

اگرچه تحقیقاتی در زمینه ارتباط رزیستین با دیابت، بیماری کبد چرب غیرالکلی و مقاومت به انسولین انجام شده است، اما نتایج متناقضی حاصل شده است(۴). با توجه به شیوع بالای بیماری کبد چرب غیرالکلی در سال‌های اخیر (۱-۴)، مطالعه حاضر باهدف تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم rs3745368 ژن رزیستین با سطح سرمی رزیستین، مقاومت به انسولین و بیماری کبد چرب غیرالکلی انجام شد.

[1] Type2 diabetes

## مواد و روش کار

نمونه‌های موردبررسی در این مطالعه مورد -شاهدی از ساکنین تهران و مراجعه‌کننده به بیمارستان بوعلی و بیمارستان امیرالمؤمنین بودند که شناسایی بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با تأیید سونوگرافی و توسط فوق‌تخصص کبد و گوارش انجام شد. تعداد افراد برای هر گروه بر اساس فرمول برآورد حجم نمونه

$n = \frac{2(Z_{1\ \frac{\alpha}{2}} + Z_{1\ \beta})^2\sigma^2}{\Delta^2}$ ، به‌صورت زیر با خطای آلفا ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰ درصد محاسبه شد.

$Z_{1-\alpha/2}=1.96\alpha$ ,

Power=0.8, $1-\beta=0.8$, $\beta=0.2$, $Z_{1\ \beta}=0.84$

$\Delta=2$, $\sigma^2=(4.52)^2=20.4$

$N = 2(Z_{1\ \alpha/2+}\ Z_{1\ \beta})^2\sigma^2/\Delta^2 = 2(1.96+0.84)^2\ (20.4)/(2)^2 = 80$

بنابراین در هر گروه ۸۰ نفر و در کل ۱۶۰ وارد آنالیز شدند. ابتدا اهداف و اطلاعات تحقیق برای داوطلبان بیان شد و ۱۶۰ نفر بعد از رضایت کتبی، آگاهانه در این مطالعه وارد شدند که ۸۰ نفر با تأیید سونوگرافی در گروه بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی قرار گرفتند و از افرادی که به دلایل مختلف مراجعه کرده بودند و نتایج سونوگرافی کبد آن‌ها طبیعی بود، ۸۰ نفر به‌عنوان افراد سالم انتخاب شدند (۷). در پژوهش حاضر عوامل مخدوش‌کننده سن، جنس و نمایه توده بدنی همسان‌سازی نشده است. این مطالعه با کد اخلاق IR.IAU.PIAU.REC.1401.005، در دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند مصوب گردید. شرایط ورود افراد بیمار، ابتلا به بیماری کبدچرب غیرالکلی و عدم سابقه مصرف داروهای متابولیکی برای درمان کبدچرب غیرالکلی، عدم اعتیاد به مواد مخدر بود و معیار خروج، بیماری حاد، حاملگی، بیماری کلیوی، بیماری قلبی، سرطان، بیماری‌های ایمنی، عفونت و فشارخون بالا بود. ابتدا وزن و قد افراد با ترازو و قد سنج سکا ساخت شرکت seca کشور آلمان به ترتیب با دقت ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۱ سانتی‌متر تعیین گردید. فشارخون به روش استاندارد اندازه‌گیری شد (۶)، سپس از داوطلبان بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون محیطی گرفته‌شده که ۵ میلی‌لیتر داخل لوله حاوی ماده ضد انعقاد (۳ میلی‌گرم EDTA در هر میلی‌لیتر) و باقیمانده، در لوله فاقد ماده ضد انعقاد ریخته شد. لوله فاقد ضدانعقاد پس از لخته شدن خون درون آن، سانتریفیوژ شد و سرم آن جدا و در س کوچک با حجم ۱/۵ میلی‌لیتر ریخته شد، سپس نمونه‌ها با حفظ زنجیره سرد به‌سرعت به آزمایشگاه پژوهشی جهت انجام آزمایش‌ها انتقال یافت. پارامترهای بیوشیمیایی

با روش استاندارد اندازه‌گیری شد (۶، ۱) و سطح رزیستین و انسولین با روش الایزا اندازه‌گیری شد برای اندازه‌گیری رزیستین و انسولین به ترتیب از کیت الایزا ZellBio آلمان و مرکودیا سوئد استفاده شد. نمونه‌های سرم جهت نگهداری طولانی‌مدت به فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد.

برای تعیین ژنوتیپ از لوله حاوی ماده ضد انعقاد استخراج DNA با روش salting out انجام شد (۱۹) و به فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. سپس تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs3745368 با استفاده از فن PCR-RFLP انجام شد. پرایمرهای استفاده‌شده در PCR از شرکت پیشگام تهیه شد که عبارت‌اند از Forward primer: 5′-GGAAGAAGCCATCAATGAGAGG-3′ و 5′-CCTGTTGGTTTGGAGCTAGGTC-3′ Reverse primer:(۲۰). واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ µl شامل ۱۲/۵ µl مسترمیکس، یک میکرولیتر از پرایمرهای Forward و Reverse، (غلظت پرایمرها ۱۰ پیکومول در میکرولیتر بود)، ۹/۵ میکرولیتر آب مقطر و ۱µl از DNA با غلظت ۵۰ تا ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیتر، آماده شد و به دستگاه ترموسایکلر انتقال یافت.

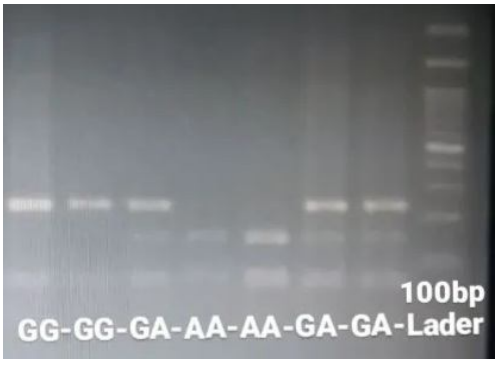
شرایط واکنش PCR به این قرار بود: مرحله اول دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، مرحله دوم شامل ۳۵ سیکل است دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، سپس اتصال پرایمر به DNA در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۵ ثانیه و تکثیر در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه. سپس، تکثیر در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه انجام شد. صحت محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱درصد بررسی شد. محصولات PCR پس از انکوباسیون با آنزیم AluI بر روی ژل آگارز ۲درصد موردبررسی قرار گرفتند و تعیین ژنوتیپ‌ها انجام شدند (۲۰). توالی زیر جایگاه برش آنزیم محدودکننده AluI است و قطعات با طول‌های ۲۴۳،۱۵۸، ۱۴،۸۵،۷۱ جفت باز حاصل شد.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5′ | A | G↓ | C | T | 3′ |
| 3′ | T | C↑ | G | A | 5′ |

در پژوهش حاضر از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها استفاده شد. داده‌های کمی با استفاده از آزمون ناپارامتریک Kolmogorov-Smirnov ازنظر وضعیت نرمال بودن موردبررسی قرار گرفت. در صورت عدم برقراری شرط نرمال بودن، برای مقایسه میان دو گروه سالم و بیمار از آزمون ناپارامتریک Mann-Whitney و در صورت برقراری شرط نرمال از آزمون t مستقل استفاده شد. برای مقایسه متغیرها بین ژنوتیپ‌ها از آزمون ناپارامتریک Kruskal-Wallis و ANOVA استفاده شد. ارتباط رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی با استفاده از آزمون همبستگی اسپیرمن انجام شد. ارتباط ژنوتیپ‌های GG,GA,AA با NAFLD و مقاومت به انسولین با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک موردبررسی قرار گرفت. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

نتایج حاصل از اثر آنزیم محدودکننده بر محصول PCR ژن حامل پلی‌مورفیسم rs3745368 در شکل ۱ آمده است. در این ژل ژنوتیپ GG شامل باندهایی با طول باند ۲۴۳،۷۱،۱۴ bp ژنوتیپ GA با باندهای با طول ۲۴۳،۱۵۸، ۸۵،۷۱،۱۴ و ژنوتیپ AA شامل باندها با طول ۱۵۸،۸۵،۷۱،۱۴ bp است.




**شکل (۱):** نتیجه هضم آنزیمی قطعه حامل پلی‌مورفیسم rs3745368 ژنوتیپ GG دارای باندهای با طول ۱۴،۷۱،۲۴۳ bp، ژنوتیپ GA شامل باندهای با طول ۱۴،۷۱،۸۵،۱۵۸،۲۴۳ bp و ژنوتیپ AA دارای باندهای ۱۴،۷۱،۸۵،۱۵۸ bp است. باندهای ۷۱ و ۸۵ جفت باز در یک ناحیه دیده می‌شود.

بررسی آزمایش‌های بیوشیمیایی و آنتروپومتریک با استفاده از آزمون تی‌مستقل و Mann-Whitney در دو گروه بیماران مبتلا به کبدچرب غیرالکلی و سالم نشان داد میانگین سنی، نمایه توده بدنی، فشارخون سیستولیک و مقاومت به انسولین با استفاده از مدل هموستاز (HOMA-IR)[1] و سطح پارامترهای بیوشیمیایی HDL، تری‌گلیسرید، انسولین، رزیستین، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)[2] و آلانین آمینوترانسفراز (ALT)[3] در دو گروه تفاوت معنی‌دار نشان داد (P< ۰/۰۵) اما در سایر متغیرها اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد (P > ۰/۰۵) (جدول ۱).

[1] Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
[2] Aspartate aminotransferase
[3] Alanine aminotransferase

**جدول (۱)**: مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی بین افراد مبتلا به **NAFLD** و سالم

| متغیر کمی | کبد چرب غیرالکلی (n=۸۰) | سالم (n=۸۰) | مقدار P |
|---|---|---|---|
| سن (سال) | ۴۴/۳۱±۹/۶۰ | ۳۳/۹۳±۸/۳۱ | < ۰/۰۰۱ |
| نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) | ۲۸/۷۴±۴/۶۴ | ۲۴/۰۵±۳/۴۳ | < ۰/۰۰۱ |
| HDL(میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۳۵/۱۵±۱۲/۶۳ | ۴۷/۵۱±۱۱/۱۳ | < ۰/۰۰۱ |
| LDL(میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۹۴/۱۵±۳۰/۸۴ | ۹۲/۵۵±۲۵/۴۷ | ۰/۷۲۲ |
| کلسترول (میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۱۷۰/۳۰±۴۳/۲۱ | ۱۶۵/۶۶±۲۷/۴۳ | ۰/۴۲۱ |
| تری گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۱۵۲/۰۱±۶۹/۹۸ | ۱۰۰/۱۴±۴۷/۷۵ | < ۰/۰۰۱ |
| قندناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۹۱/۹۷±۱۳/۸ | ۹۱/۳۱±۸/۰۵ | ۰/۷۱۱ |
| انسولین (میلی یونیت بر لیتر) | ۲۲/۴۵±۳۳/۰۰ | ۱۲/۷۸±۱۳/۹۳ | ۰/۰۰۶ |
| HOMA-IR | ۵/۰۷±۷/۳۰ | ۲/۸۶±۳/۰۹ | ۰/۰۰۵ |
| رزیستین (نانو گرم برمیلی‌لیتر) | ۱۵/۵۱±۱۳/۵۴ | ۵/۵۸±۲/۹۴ | < ۰/۰۰۱ |
| (IU/L)AST | ۲۶/۴۴±۸/۳۴ | ۱۶/۹۶±۴/۵۵ | < ۰/۰۰۱ |
| (IU/L)ALT | ۳۵/۲۴±۱۷/۲۲ | ۱۸/۳۱±۸/۲۹ | < ۰/۰۰۱ |
| SBP (میلی مترجیوه) | ۱۲/۲۸±۱/۸۸ | ۱۱/۵۱±۱/۴۹ | ۰/۰۰۸ |
| DBP(میلی مترجیوه) | ۸/۰۹±۰/۶۷ | ۷/۹۶±۰/۳۴ | ۰/۱۵۴ |

*آزمون ناپارامتریک Mann-Whitney و آزمون t مستقل*

*LDL-C: لیپوپروتئین‌های با چگالی کم; HDL-C: لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا ; AST: آسپارتات آمینوترانسفراز ALT: آلانین آمینوترانسفراز SBP:: فشارخون سیستولیک DBP:: فشارخون دیاستولیک*

در مطالعه حاضر همبستگی رزیستین باپارامترها در گروه سالم و بیمار بررسی شد. آزمون ناپارامتریک Kolmogorov-Smirnov نشان داد رزیستین دارای توزیع نرمال نیست، به این دلیل همبستگی رزیستین با متغیرهای آنتروپومتریک و بیوشیمیایی در گروه سالم و بیمار با استفاده از آزمون ناپارامتریک Spearman بررسی شد که نتایج در جدول ۲ آمده است. یافته‌ها نشان می‌دهد که رزیستین با نمایه توده بدنی در افراد سالم و با تری‌گلیسرید در افراد بیمار ارتباط دارد (P< ۰/۰۵).

**جدول (۲)**: همبستگی رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی در افراد سالم و بیمار

| متغیر کمی | همبستگی (سالم) | P-value(سالم) | همبستگی (بیمار) | P-value(بیمار) |
|---|---|---|---|---|
| سن (سال) | ۰/۰۲۶ | ۰/۸۴۲ | -۰/۱۲۹ | ۰/۲۹۴ |
| نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) | ۰/۲۶۱ | ۰/۰۳۹ | ۰/۱۶۳ | ۰/۱۸۵ |
| HDL(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) | ۰/۰۱۳ | ۰/۹۲۰ | ۰/۰۵۸ | ۰/۶۳۷ |
| LDL(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) | ۰/۲۳۳ | ۰/۰۷۰ | -۰/۰۴۵ | ۰/۷۱۳ |
| کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) | ۰/۲۲۳ | ۰/۰۸۵ | ۰/۰۰۱ | ۰/۹۹۲ |
| تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) | -۰/۰۰۷ | ۰/۹۶۰ | -۰/۲۴۳ | ۰/۰۴۵ |
| قند ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) | ۰/۰۳۳ | ۰/۷۹۷ | ۰/۱۳۰ | ۰/۲۹۰ |
| انسولین (میلی‌یونیت بر لیتر) | ۰/۰۳۶ | ۰/۷۸۲ | -۰/۰۶۴ | ۰/۶۰۴ |
| HOMA-IR | ۰/۰۴۲ | ۰/۷۴۵ | -۰/۰۳۸ | ۰/۷۵۷ |
| (IU/L)AST | ۰/۰۲۵ | ۰/۸۶۷ | -۰/۱۷۳ | ۰/۱۵۹ |
| (IU/L)ALT | -۰/۰۱۱ | ۰/۹۴۱ | -۰/۰۶۷ | ۰/۵۸۷ |

| متغیر کمی | همبستگی (سالم) | P-value(سالم) | همبستگی (بیمار) | P-value(بیمار) |
|---|---|---|---|---|
| SBP(میلی‌مترجیوه) | -۰/۰۹۴ | ۰/۵۲۱ | -۰/۰۲۵ | ۰/۸۴۳ |
| DBP(میلی‌مترجیوه) | -۰/۰۵ | ۰/۷۲۴ | ۰/۰۴۵ | ۰/۷۱۶ |

*آزمون ناپارامتریک Spearmans*

*LDL-C: لیپوپروتئین‌های با چگالی کم; HDL-C: لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا ; AST: **آسپارتات آمینوترانسفراز** ALT: **آلانین آمینوترانسفراز** SBP:; فشارخون سیستولیک DBP:; فشارخون دیاستولیک*

ارتباط پلی‌مورفیسم rs3745367 در ژن رزیستین با متغیرهای آنتروپومتریک و بیوشیمیایی در حاملین سه نوع ژنوتیپ با استفاده از آزمون ANOVA و آزمون ناپارامتریک Kruskal-Wallis بررسی شد (جدول ۳). نتایج نشان داد که تفاوت‌های مشاهده شده در سطوح LDL و قند خون ناشتا و میانگین فشار خون سیستولیک در حاملین ژنوتیپ‌های AA GA, GG, معنی‌دار نیست. (P≥۰/۰۵).

**جدول (۳):** مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی در ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم **rs3745367**

| متغیر کمی | GA | AA | GG | P-value |
|---|---|---|---|---|
| سن (سال) | ۳۸/۱۴±۱۰/۵۱ | ۳۸/۶۹±۱۲/۲۰ | ۳۹/۴۰±۹/۹۶ | ۰/۸۲۹ |
| نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) | ۲۶/۴۷±۴/۵۶ | ۲۶/۶۰±۵/۳۳ | ۲۶/۴۷±۵/۱۵ | ۰/۹۹۳ |
| HDL(میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۴۰/۲۸±۱۴/۰۸ | ۴۰/۹۱±۱۵/۴۶ | ۴۱/۰۰±۱۲/۰۷ | ۰/۹۶۱ |
| LDL(میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۹۴/۰۷±۲۴/۳۵ | ۷۷/۱۳±۳۱/۸۸ | ۹۵/۲۸±۲۹/۸۸ | ۰/۰۷۰ |
| کلسترول (میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۱۷۳/۷۸±۴۵/۵۵ | ۱۵۸/۸۶±۳۳/۰۹ | ۱۶۴/۳۱±۳۳/۵۴ | ۰/۲۶۳ |
| تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۱۲۶/۸۵±۷۱/۳۴ | ۱۰۸/۳۰±۴۶/۰۷ | ۱۳۰/۴۳±۶۱/۷۰ | ۰/۳۷۹ |
| قندناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر) | ۹۴/۵۸±۱۰/۹۲ | ۸۸/۷۸±۱۶/۶۹ | ۹۰/۲۶±۹/۸۴ | ۰/۰۸۹ |
| انسولین (میلی یونیت بر لیتر) | ۱۸/۶۰±۲۷/۸۴ | ۱۸/۴۲±۲۴/۷۹ | ۱۸/۴۹±۲۸/۶۸ | ۰/۷۴۸ |
| HOMA-IR | ۴/۴۲±۶/۸۱ | ۴/۱۲±۵/۵۹ | ۴/۰۶±۴/۰۳ | ۰/۷۰۱ |
| رزیستین (نانو گرم برمیلی‌لیتر) | ۱۲/۵۹±۱۱/۶۵ | ۱۲/۳±۱۶/۸۸ | ۷/۹۹±۳/۸۸ | ۰/۱۷۹ |
| (IU/L)AST | ۲۱/۵۳±۷/۵۰ | ۲۴/۷۰±۱۱/۳۹ | ۲۱/۰۸±۷/۷۶ | ۰/۶۱۴ |
| (IU/L)ALT | ۲۶/۴۹±۱۴/۶۱ | ۲۶/۶۸±۱۵/۱۲ | ۲۶/۵۸±۱۶/۳۷ | ۰/۹۳۸ |
| SBP(میلی مترجیوه) | ۱۱/۵۰±۱/۹۷ | ۱۲/۳۴±۲/۰۵ | ۱۲/۱۷±۱/۱۶ | ۰/۰۷۶ |
| DBP(میلی مترجیوه) | ۸/۰۲±۰/۲۷ | ۸/۰۴±۰/۶۳ | ۸/۰۵±۰/۴۴ | ۰/۶۷۷ |

*آزمون ANOVA و آزمون ناپارامتریک Kruskal-Wallis*

*LDL-C: لیپوپروتئین‌های با چگالی کم; HDL-C: لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا ; AST: آسپارتات آمینوترانسفراز ALT: آلانین آمینوترانسفراز SBP:; فشارخون سیستولیک DBP:; فشارخون دیاستولیک*

ارتباط پلی‌مورفیسم rs3745367 در هر ژنوتیپ با بیماری کبد چرب غیرالکلی با استفاده از رگرسیون لجستیک مورد ارزیابی قرار گرفت بنابراین ژنوتایپ به‌عنوان متغیر مستقل و بیماری کبد چرب غیرالکلی به‌عنوان متغیر وابسته وارد مدل شدند که نتایج در جدول ۴ آمده است. البته برای بررسی این ارتباط متغیرهای سن، جنس و نمایه توده بدنی در مدل تعدیل شد و نتایج به‌صورت نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش شد. همچنین ارتباط پلی‌مورفیسم rs3745367 در هر ژنوتیپ با مقاومت به انسولین با استفاده از رگرسیون لجستیک مورد ارزیابی قرار گرفت بنابراین ژنوتیپ به‌عنوان متغیر مستقل و مقاومت به انسولین به‌عنوان متغیر وابسته وارد مدل شدند که نتایج در جدول ۵ آمده است. در این جدول نیز نتایج به‌صورت نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش شد. توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs3745367 در افراد سالم و بیمار نشان داد این پلی‌مورفیسم در بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی نقش معنی‌داری ندارد. درصد ژنوتیپ‌های GA و AA در افراد بیمار بیشتر از افراد سالم است اما آزمون Logistic

regression نشان داد این اختلاف معنی‌دار نیست، (همچنین بررسی با تعدیل سن، جنس و نمایه توده بدنی انجام شد اما تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد) (P≥۰/۰۵). مقدار نسبت بخت برای وجود ژنوتیپ AA در افراد موردبررسی ۱.۸۷ است یعنی شانس بروز کبد چرب در افرادی که ژنوتیپ AA دارند ۱.۸۷ برابر افرادی است که این ژنوتیپ را ندارند اما این اختلاف معنی‌دار نیست. همچنین جدول ۴ نشان می‌دهد که درصد افراد سالم با ژنوتیپ GG بیشتر از افراد بیمار مبتلا به NADLD است اما اختلاف معنی‌دار نیست. مقدار نسبت بخت برای وجود این ژنوتیپ ۰.۶۸ است، به‌عبارت‌دیگر شانس بروز کبد چرب در افرادی که ژنوتیپ GG دارند ۳۲درصد کمتر از افرادی است که این ژنوتیپ را ندارند.

**جدول (۴):** تحلیل رگرسیونی ژنوتایپ‌ها در افراد سالم و مبتلا به کبدچرب غیرالکلی

| ژنوتایپ | طبقه | بیمار | سالم | P-value | OR (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| Unadjusted | | | | | |
| | GG | ۳۰(۴۶/۹) | ۳۹ (۵۶/۵) | ۰/۲۶۷ | ۰/۶۸(۰/۱-۳۴/۳۴) |
| | AA | ۱۴ (۲۱/۹) | ۹(۱۳) | ۰/۱۸۲ | ۱/۸۷(۰/۴-۷۵/۶۷) |
| | GA | ۲۰(۳۱/۲) | ۲۱(۳۰/۴) | ۰/۹۱۹ | ۱/۰۴(۰/۲-۵۰/۱۷) |
| Adjusted | | | | | |
| | GG | ۳۰(۴۶/۹) | ۳۹ (۵۶/۵) | ۰/۰۹۷ | ۰/۴۴(۰/۱-۱۷/۱۶) |
| | AA | ۱۴ (۲۱/۹) | ۱۳ (۹) | ۰/۱۰۱ | ۲/۸۹(۰/۱۰-۸۱/۳۰) |
| | GA | ۲۰(۳۱/۲) | ۲۱(۳/۴) | ۰/۹۱۹ | ۱/۲۶(۰/۳-۴۶/۴۷) |

تعدیل شده برای سن، جنس و نمایه توده بدنی

Logistic regression آزمون

تحلیل رگرسیونی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs3745367 در دو گروه حساس به انسولین و مقاوم به انسولین نشان داد تفاوت معنی‌دار در فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه وجود ندارد، در نتیجه پلی‌مورفیسم rs3745367 ارتباطی با مقاومت به انسولین ندارد (جدول ۵).

**جدول (۵):** تحلیل رگرسیونی ژنوتیپ‌ها در افراد حساس به انسولین و مقاوم به انسولین

| ژنوتیپ | مقاوم به انسولین HOMA≥2.6 | حساس به انسولین HOMA<2.6 | P-value | OR (95%CI) |
|---|---|---|---|---|
| GG | ۳۴(۵۶/۷) | ۳۵(۴۷/۹) | ۰/۳۱۷ | ۱/۴۲(۰/۷۱-۲/۸۲) |
| AA | ۷(۱۱/۷) | ۱۶(۲۱/۹) | ۰/۱۲۵) | ۰/۴۷(۰/۱۸-۱/۲۳) |
| GA | ۱۹(۳۱/۷) | ۲۱(۳۱/۱) | ۰/۸۴۹ | ۱/۰۷(۰/۵۱-۲/۲۵) |

## بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر سطوح سرمی پروتئین رزیستین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بالاتر از افراد سالم بود. مقدار مقاومت به انسولین که با شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) تعریف می‌شود، در افراد بیمار بیشتر بود. همچنین تفاوت معنی‌دار در سطح متغیرهای بیوشیمیایی انسولین، تری گلیسرید، HDL، آنزیم‌های کبد و میانگین نمایه توده بدنی، فشارخون سیستولی در دو گروه مبتلا به NAFLD و سالم مشاهده شد. مطالعهٔ Shen و همکاران سال ۲۰۱۴ بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به NASH، ۲۸ بیمار مبتلا به کبد چرب (استئاتوز) و ۴۳ فرد سالم (کنترل) انجام شد، در این مطالعه سطح رزیستین در گروه‌های بیمار بیشتر از گروه کنترل بود؛ که مشابه نتایج مطالعه پیش رو است (۲۱). افزایش رزیستین در چاقی توسط Tiwari سال ۲۰۱۲ گزارش شده است

(۲۲)، همچنین Boyroz و همکاران سال ۲۰۱۳ مشابه یافته‌های ما نشان دادند رزیستین در پاتوژنز NAFLD در کودکان چاق نقش داشته و ممکن است نشانگرهای مناسبی برای پیش‌بینی سندرم متابولیک و NAFLD باشد (۲۳).

در مطالعه حاضر ارتباط رزیستین با متغیرها در افراد سالم و بیمار بررسی شد نتایج نشان داد سطح تری‌گلیسیرید در افراد بیمار و نمایه توده بدنی در افراد سالم با رزیستین ارتباط دارد و سایر متغیرها ارتباط معنی‌دار نشان نداد. با توجه به ارتباط کبد چرب با میزان تری گلیسرید و از طرفی ارتباط رزیستین با کبد چرب می‌توان به ارتباط رزیستین و تری گلیسرید پی برد، در مطالعه Shen و همکاران که سال ۲۰۱۴ انجام شد مشابه نتایج ما رزیستین همبستگی معنی‌داری با تری‌گلیسرید داشت (۲۱). مطالعه Owecki و همکارانش سال ۲۰۱۰ بر روی بیماران دیابتی و چاق نشان داد رزیستین با HDL و LDL ارتباط دارد (۲۴). در جمعیت ژاپن سطح رزیستین به‌طور قابل‌توجهی با غلظت سرمی HDL - کلسترول، تری‌گلیسرید، انسولین و BMI مرتبط بود (۱۷) اما در مطالعه ما ارتباطی بین رزیستین، HDL وLDL مشاهده نشد. با توجه به نتایج متناقض از تحقیقات انجام شده بر روی رزیستین و نقش آن در پاتوژنز NAFLD، هنوز نقش رزیستین در حد حدس و گمان باقی مانده و نیازمند مطالعات بیشتر است.

در خصوص ژنوتیپ‌های GG، GA و AA پلی‌مورفیسم rs3745367 بر اساس نتایج مطالعه پیش رو، ارتباطی بین ژنوتیپ‌ها و متغیرهای بیوشیمیایی و آنتروپومتریک یافت نشد. اما در برخی از مطالعات قبلی ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs3745367 و سطح رزیستین (۱۷،۲۵،۲۶) یافت شدکه علت این نتایج متفاوت ممکن است حجم نمونه‌های مورد بررسی باشد.

در پژوهش حاضر با بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه سالم و مبتلا به کبد چرب با استفاده ازآنالیز رگرسیون، ارتباط معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم rs3745367 و کبد چرب یافت نشد اما فراوانی افراد با ژنوتیپ GG در گروه سالم بیشتر و فراوانی GA و AA در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بیشتربود و ژنوتیپ AA به تقریب ۱.۸۷ برابر از احتمال بیشتر بروز NAFLD برخورداربود؛ همچنین فراوانی ژنوتیپ GG در افراد سالم بیشتر بود و به میزان کمتر در بیماران مبتلا به کبد چرب مشاهده شد؛ گرچه این موارد ازنظر حد اطمینان آماری معنادار نیست. مطالعهٔ Zhang و همکارانش سال ۲۰۱۳ بر روی بیماران چینی صورت پذیرفت؛ که متشکل از جامعهٔ آماری ۷۳۸ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۳۹۵ نفر با کبدچرب غیرالکلی و ۳۴۳ نفر بدون کبدچرب غیرالکلی) و ۲۷۹ فرد سالم بود، فراوانی ژنوتیپ‌های GA، GG و AA پلی‌مورفیسم rs3745367 ژن رزیستین در گروه‌های سالم و بیمار مورد بررسی قرار گرفت که فراوانی ژنوتیپ AA پلی‌مورفیسم rs3745367 در بیماران مبتلا به T2DM و NAFLD نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). در این مطالعه ژنوتیپ AA موجب افزایش ۱/۸ برابری ابتلا به NAFLD در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (مشابه نتیجه ما)، شد (P<۰/۰۵). این مطالعه نشان داد ژنوتیپ AA یک عامل خطر برای ایجاد NAFLD در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم است (۱۶)، با وجود شباهت در یافته‌ها، تفاوت در میزان معناداری می‌تواند به دلیل به حجم کم داوطلبان در مطالعه ما باشد. تحقیقات در سال ۲۰۱۹ در جمعیت اندونزی بر روی پلی‌مورفیسم rs3745367، در بیماران چاق انجام شد که مشابه نتایج ما فراوانی ژنوتیپ‌های GA و AA در افراد بیمار در مقایسه با ژنوتیپ GG بیشتر گزارش شد و فراوانی GG در گروه کنترل بیشتر بود (۲۷). همچنین در سال ۲۰۲۱ در جمعیت اردن فراوانی ژنوتیپ AA پلی‌مورفیسم rs3745367 در افراد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد بیشتر گزارش شد (۲۸). پژوهش دیگری در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در سال ۲۰۲۲ در جمعیت ایران انجام شد که ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم rs3745367 و کبد چرب غیرالکلی یافت نشد (۴). ارتباط پلی‌مورفیسم rs3745367 با دیابت در جمعیت شمال هند سال ۲۰۲۰ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که مقاومت به انسولین شیوع بالاتری در ژنوتیپ‌های GA و AA دارد و نتیجه‌گیری شد که پلی‌مورفیسم rs3745367 در ژن RETN با خطر ابتلا به T2DM در جمعیت شمال هند مرتبط است (۲۹)، اما در مطالعه ما شاخص HOMA و بیماری کبد چرب غیرالکلی با پلی‌مورفیسم rs3745367 ارتباط نشان نداد، اگرچه در مطالعه حاضر فراوانی ژنوتیپ GG در افراد سالم و فراوانی AA در بیماران مبتلا به NAFLD بیشتر بوداما ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs3745367 با کبدچرب غیرالکلی یافت نشد. همچنین ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم با مقاومت به انسولین مشاهده نشد. از محدودیت‌های مطالعه حاضرتعداد کم نمونه‌ها جمله تعداد کم نمونه‌ها، عدم انجام بیوپسی کبد و تشخیص کبد چرب با استفاده از یافته‌های سونوگرافی، همسان نبودن نمونه‌های دو گروه سالم و بیمار ازنظر سن و جنس و شاخص توده بدنی بود. پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی درقومیت های دیگر جمعیت ایران و در حجم بزرگتر انجام شود. یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد، سطح رزیستین در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بیشتر است و به نظر می‌رسد با کبد چرب ارتباط دارد با این حال خلاء مطالعاتی در این حوزه و خصوصاً سیگنالینگ رزیستین و اثرات آن بر بیماری NAFLD وجود دارد. تائید نتایج حاضر در جمعیت‌های دیگر و در حجم بزرگ‌تر می‌تواند رزیستین را به‌عنوان مارکر برای بیماری کبد چرب غیرالکلی معرفی کند، سطح رزیستین با نمایه توده بدنی در افراد

سالم و با تری‌گلیسرید در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ارتباط دارد. پلی‌مورفیسم rs3745367 در ژن رزیستین با کبد چرب غیرالکلی و مقاومت به انسولین ارتباط ندارد.


## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد است. بدین وسیله از پزشکان و کارشناسان بیمارستان بیمارستان بوعلی و بیمارستان امیرالمؤمنین و تمامی افرادی که در این پژوهش شرکت کردند و همچنین حمایت دانشگاه آزاد واحد اسلامشهر برای ایجاد محیط مناسب و آزمایشگاه لازم برای انجام پژوهش صمیمانه کمال تشکر و قدردانی را داریم.

**حمایت مالی**:

ندارد.

**تضاد منافع**:

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافعی ندارند.

**ملاحظات اخلاقی**:

کد اخلاق مطالعه حاضر IR.IAU.PIAU.REC.1401.005، در دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند مصوب شده است.


## References:


1. 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. https://doi.org/10.18502/ijph.v51i5.9429
2. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease Nature reviews Disease primers. BMC Med 2015;17;1(1):1-22. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.80
3] 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).
4. Tabaeian SP, Mahmoudi T, Rezamand G, Nobakht H, Dabiri R, Farahani H, et al. Resistin gene polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease risk. Arq Gastroenterol 2022;14;59:483-7. https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202204000-86
5. Pandey AK, Jalihal U, Pramila MN, Gowda V MN, Vinay MD, Prabhu VMD. Estimation of adiponectin levels in diabetic, non-diabetic fatty liver diseases and healthy control sInternational. Int J Res Med Sci 2015;3(1):140-6. https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20150124
6. Nezhadali M, Mesbah-Namin SA, Hedayati M, Akbarzadeh M, Najd Hassan Bonab L, Daneshpour MS. Serum adiponectin and cortisol levels are not affected by studied ADIPOQ gene variants: Tehran lipid and glucose study. BMC Endocr Disord 2022;22(1):1. https://doi.org/10.1186/s12902 022 01020-8
7. Moayeri M, Nezhadali M, Mohamadi M. Assoociation between fat mass and obesity associated (FTO) rs17817449 gene polymorphism with insulin resistance and obesity in the patients with Non-Alcohlic Fatty Liver Disease. Stud Med Sci 2023;33(12):868 75. https://doi.org/10.61186/umj.33.12.868
8. 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. J Adv Biol Biomed Res 2020;10(2):2362 70.
9. Deeb MM, Dawoud AA, El Hawy MA, Wasel YF, El Sayed AE. Study of adipocytokines (visfatin and resistin) levels in children with β thalassemia major and intermedia. Menoufia Med J 2019;32(3):1051. https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_835_17
10. Kawamura R, Tabara Y, Tsukada A, Igase M, Ohashi J, Yamada R, et al. Genome wide association study of plasma resistin levels identified rs1423096 and rs10401670 as possible functional variants in the Japanese population. J physiol genom 2016;48:874-88

https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00040.2016

11. Su KZ, Li YR, Zhang D, Yuan JH, Zhang CS, Liu Y, et al. Relation of circulating resistin to insulin resistance in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. Front physiol 2019;10:1399. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01399
12. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. Korean J Intern Med 2017;32:239-47. https://doi.org/10.3904/kjim.2016.229
13. Bednarska-Makaruk M, Graban A, Wiśniewska A, Łojkowska W, Bochyńska A, Gugała-Iwaniuk M, et al. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. Biogerontology 2017;18:561-80. https://doi.org/10.1007/s10522-017-9701-0
14. Kumar D, Lee B, Puan KJ, Lee W, Luis BS, Yusof N, et al. Resistin expression in human monocytes is controlled by two linked promoter SNPs mediating NFKB p50/p50 binding and C-methylation. Sci Rep 2019;9:15245. https://doi.org/10.1038/s41598-019-51592-0
15. Macaluso FS, Maida M, Petta S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. World J Gastroenterohl 2015;21(39):11088. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11088
16. Zhang LY, Jin YJ, Jin QS, Lin LY, Zhang DD, Kong LL. Association between resistin +299A/A genotype and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Gene 2013;529:340-4. https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.001
17. Asano H, Izawa H, Nagata K, Nakatochi M, Kobayashi M, Hirashiki A, et al. Plasma resistin concentration determined by common variants in the resistin gene and associated with metabolic traits in an aged Japanese population. Diabetologia 2010;53(2):234-46. https://doi.org/10.1007/s00125-009-1517-2
18. Takhshid MA, Zare Z. Resistin - 420 C/G polymorphism and serum resistin level in Iranian patients with gestational diabetes mellitus. J Diabetes Metab Disord 2015; 14:37. https://doi.org/10.1186/s40200-015-0165-y
19. 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. https://doi.org/10.5937/jomb0-24671
20. Banihani SA, Abu-Alia KF, Khabour OF, IAlzoubi KH. Association between Resistin Gene Polymorphisms and Atopic Dermatitis. Biomolecules 2018;8(2):17. https://doi.org/10.3390/biom8020017
21. 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):1-8. https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-39
22. Tiwari S, Paul BN, Kumar S, Chandra A, Dhananjai S, et al. Over expression of resistin in adipose tissue of the obese induces insulin resistance. World J Diabetes 2012;3(7):135. https://doi.org/10.4239/wjd.v3.i7.135
23. Boyraz M., Cekmez F, Karaoglu A, Cinaz P, Durak M., Bideci A. Serum adiponectin, leptin, resistin and RBP4 levels in obese and metabolic syndrome children with nonalcoholic fatty liver disease. Biomark Med 2013;7(5):737-45. https://doi.org/10.2217/bmm.13.13
24. Owecki M, Nikisch E, Miczke A, Pupek-Musialik D, Sowinski J. Serum resistin is related to plasma HDL cholesterol and inversely correlated with

of Indonesia. Open Access Maced J Medical Sci 2019;7(12):1891. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.456

28. Altawallbeh G, Khabour OF, Alfaqih MA, Abboud MM, Gharibeh M, Mohammed NA. Association of RETN +299(G>A) polymorphism with type two diabetes mellitus. Acta Biochim Pol 2021;68(1):77-81. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5409
29. Kumar V, Singh J, Bala K, Singh J. Association of resistin (rs3745367) and urotensin II (rs228648 and rs2890565) gene polymorphisms with risk of type 2 diabetes mellitus in Indian population. Mol Biol Rep 2020;47(12):9489-9497. https://doi.org/10.1007/s11033-020-05991-6

LDL cholesterol in diabetic and obese humans. Neuro Endocrinol Lett 2010;31(5):673.

25. Suriyaprom K, Tungtrongchitr R, Namjuntra P. Associations of Resistin Levels with Resistin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome in Thais. J Med Biochem 2015;34:170-8. https://doi.org/10.2478/jomb-2014-0034
26. Khalil O, Alnahal A, Ghonium M, Fawzy S, Ibrahem M, Raafat N. Does resistin gene polymorphisms+ 299 (G> A) participate in insulin resistance in Egyptian non-obese Type 2 Diabetes. Int J Genomic Med 2014;2(1):1-7.
27. Hastuti P, Tasmini T, Utami RF, Riwa MR, Steven S, Sadewa AH. Variation of resistin gene is correlated with insulin resistance in obese people

Original Article

# ASSOCIATION OF RETN GENE POLYMORPHISM WITH SERUM RESISTIN LEVEL, INSULIN RESISTANCE, AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN AN IRANIAN POPULATION

*Pori Bayat[1], Masoumeh Nezhadali[2], behnaz Esfandeyari[3]*

*Received: 06 October, 2023; Accepted: 14 January, 2024*

## Abstract

***Background & Aims*:** Resistin is an adipokine that is secreted from adipose tissue, causing insulin resistance and fatty liver disease. This study aimed to determine the association of resistin gene rs3745368 single nucleotide polymorphisms (G>A+299) with serum resistin level, insulin resistance index, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

***Materials & Methods:*** This descriptive study was conducted on 160 people (80 healthy participants and 80 patients with NAFLD) who referred to Bo Ali and Amirul Mominin Hospitals in Tehran in 2022. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was used to determine genotype of resistin gene polymorphism rs1862513. Serum resistin and insulin levels were measured using ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) method, and other parameters were measured by standard methods. Data were analyzed by SPSS statistical software (version20) using independent t test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis, ANOVA Spearman's Correlation Test, and logistic regression test.

***Results*:** In the present study, significant differences were observed among two groups according to the meanlevels of HDL, triglycerides, insulin, resistin, liver enzymes and variables of age, body mass index, systolic blood pressure and HOMA (Homeostatic model assessment) ($P<0.05$). Significant correlations were observed between resistin levels with body mass index in healthy group and with triglyceride in patients with NAFLD ($P<0.05$). In the present study, RENT (Resistin) gene polymorphism rs3745368 had no significant relationship with biochemical and anthropometric variables, resistin level, insulin resistance, and non-alcoholic fatty liver ($Ps>0.05$).

***Conclusion*:** It appears resistin levels are statistically associated with NAFLD, but RENT rs3745368 polymorphism is not statistically associated with resistin level, NAFLD, and insulin resistance.

***Keywords*:** Adipokine, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Polymorphism, Resistin

***Address***: Department of Biology, Faculty of Science, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
***Tel***: +989123875493
***Email***: ma_nejadali@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 34(10): 642 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

[1] *Master's Degree in Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran*
[2] *Assistant Professor of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Science, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran (Corresponding Author)*
[3] *Assistant Professor of Animal Development, Department of Biology, Faculty of Science, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran*