[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

**Journal of Ardabil University of Medical Sciences**

**Vol. 18, No. 3, Autumn 2018, Pages 397-409**

# Study of Effective Factors on Insulin Sensitivity and Matrix Metalloproteinase in Women with Rheumatoid Arthritis

Nazari A, Sharifi R*

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Ahar Branch, Ahar, Iran.
**** Corresponding author.*** Tel: +984144228211, Fax: +984144228211, E-mail: rasoulsharifi.sci@gmail.com

Received: Jun 20, 2018 Accepted: Sep 21, 2018

## ABSTRACT

***Background & objectives*:** Metalloproteinases (MMPs) are one of the most important agents in cartilage damage in rheumatoid arthritis. Increase of these enzymes can change sensitivity to insulin. Therefore, in this study, the MMPs level, insulin sensitivity index and effective factor related to rheumatoid arthritis were evaluated in obese female with rheumatoid arthritis.
***Methods***: In the present study, 50 obese women with rheumatoid arthritis who were referred to the Sheikh Al-Reis clinic and Sina hospital in Tabriz and 50 healthy obese individuals were considered as case group and control group respectively. After determining the body weight, the levels of MMP-1, MMP-3, MMP-13, insulin, leptin, visfatin, resistin and glucose were measured using ELISA and Pars-Azmoon kits. One-way ANOVA method was used for statistical analysis of data. Pearson correlation test was used to evaluate the correlation between variables ($p<0.05$).
***Results:*** in the present study, the mean level of MMP-1 ($p=0.008$), MMP-3 ($p=0.015$) and MMP-13 ($p=0.001$) in the case group was significantly higher than the control group. Also, Insulin- sensitivity index analysis didn't show significant difference between the case group and the control group ($p=0.21$). In the case group, the level of leptin ($p=0.000$), resistin ($p=0.000$) and visfatin ($p=0.024$) was significantly increased compared to control group while insulin ($p=0.231$) and glucose ($p=0.430$) levels didn't show significant increase. Correlation results showed that there was a negative correlation between insulin and MMPs and a positive correlation with other parameters affecting insulin sensitivity.
***Conclusion:*** our results showed, the matrix metalloproteinase level and the level of some factors affecting insulin sensitivity have increased in rheumatoid arthritis disease. Also, there was a significant positive correlation between the matrix metalloproteinase and some parameters affecting insulin sensitivity, including resistin and visfatin.
***Keywords:*** Rheumatoid Arthritis; Insulin; Resistin; Visfatin; Leptin; Matrix Metalloproteinase

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

# مطالعه عوامل موثر بر حساسیت به انسولین و ماتریکس متالوپروتئینازها در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید

*اکبر نظری، رسول شریفی**

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران.

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰٤۱٤ ٤۲۲۸۲۱۱ فاکس: ۰٤۱٤ ٤۲۲۸۲۱۱ پست الکترونیک: rasoulsharifi.sci@gmail.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP) از مهمترین عوامل تجزیه کننده غضروف در آرتریت روماتوئید می‌باشند که افزایش سطح آنها می‌تواند با تغییر در عوامل موثر بر حساسیت انسولین همراه شود. لذا مطالعه حاضر به اندازه گیری سطح MMPها، شاخص حساسیت به انسولین و فاکتورهای موثر بر آن در زنان چاق مبتلا به آرتریت روماتوئید و ارتباط بین آنها پرداخته است.

**روش کار:** در این مطالعه ۵۰ زن چاق مبتلا به آرتریت روماتوئید که به مرکز کلینیک شیخ الرئیس و بیمارستان سینا در شهر تبریز مراجعه کرده بودند، به عنوان گروه مورد و ۵۰ نفر فرد چاق سالم به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. پس از تعیین وزن، مقادیر MMP-۱، MMP-۳، MMP-۱۳، انسولین، لپتین، ویسفاتین، رزیستین و گلوکز بصورت ناشتا با استفاده از کیت الایزا و پارس آزمون اندازه گیری شدند. از آنالیز واریانس یکطرفه برای آنالیز آماری داده‌ها و از آزمون همبستگی پیرسون به منظور ارزیابی ارتباط بین متغیرها استفاده شد ($p<۰/۰۵$).

**یافته‌ها:** در مطالعه حاضر میانگین سطح MMP-۱ ($p=۰/۰۰۸$)، MMP-۳ ($p=۰/۰۱۵$) و MMP- ۱۳ ($p=۰/۰۰۱$) در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد. همچنین شاخص حساسیت به انسولین (HOMA-IR) در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد ($p=۰/۲۱$). در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل میانگین سطح لپتین، رزیستین و ویسفاتین افزایش معناداری (به ترتیب $p=۰/۰۰$، $p=۰/۰۰$ و $p=۰/۰۲٤$) داشت، ولی اختلاف سطح انسولین ($p=۰/۲۳۱$) و گلوکز ($p=۰/٤۳۰$) افزایش معناداری را نشان نداد. بین انسولین و MMPها، همبستگی منفی و با سایر پارامترهای موثر بر حساسیت به انسولین همبستگی مثبت حاکم است.

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان داد سطح MMP ها و نیز سطح برخی از شاخص‌های موثر بر حساسیت به انسولین در این بیماران، افزایش می‌یابد. همچنین بین متالوپروتئینازهای ماتریکس و برخی از فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین از جمله رزیستین و ویسفاتین همبستگی معنادار مثبت وجود دارد.

**واژه های کلیدی:** آرتریت روماتوئید، انسولین، رزیستین، ویسفاتین، لپتین، متالوپروتئینازهای ماتریکس

**دریافت:** ۱۳۹۷/۰۳/۳۰ **پذیرش:** ۱۳۹۷/۰۶/۳۰

## مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA)[1]، بیماری التهابی و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن با سبب شناسی نامعلوم می‌باشد[۱]. این بیماری، مزمن التهابی با اتیولوژی ناشناخته بوده که ویژگی اصلی آن التهاب مفصل می‌باشد. شیوع RA در جهان حدود ۱ درصد برآورد شده است که زنان سه برابر بیشتر از مردان، در

[1] Rheumatoid Arthritis

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

معرض خطر ابتلا به این بیماری هستند و شایع‌ترین سن ابتلا به این بیماری سنین ۳۰ تا ۵۰ سال است [۵-۱]. سیتوکین‌های پیش التهابی در این بیماری، منجر به افزایش بیان آنزیم‌های متالوپروتئیناز ماتریکس[1] (MMP) می‌گردند [۷،۶]. متالوپروتئینازهای ماتریکس، آنزیم‌های پروتئولیتیکی هستند که می‌توانند باعث تجزیه اجزای ماتریکسی خارج سلولی گردند [۸]. انواع مختلفی از متالوپروتئینازهای ماتریکس در تجزیه غضروف مفاصل، دخالت دارند. مطالعات نشان داده اند که از مهمترین آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز موثر در این فرایند، MMP-۱، ۳-MMP و MMP-۱۳ می‌باشند [۹].آنزیم اصلی در تخریب کلاژن نوع II، کلاژناز-۱ و یا MMP-۱ می‌باشد، همچنین مطالعات نشان داده‌اند که کلاژناز-۳ یا MMP-۱۳ نیز در پاتوفیزیولوژی آرتریت روماتوئید نقش دارد [۱۰]. همچنین MMP-۳ نیز از مهمترین آنزیم‌ها در تخریب غضروف می‌باشد [۱۱]. در بیماری‌های مرتبط با التهاب مساله دیگری که مطرح است حساسیت به انسولین و تغییر در سطح فاکتورهای موثر بر آن است. هورمون‌های زیادی با سازو کار انسولین در ارتباط هستند مثلا لپتین، که یک پروتئین ۱۷۶ اسید آمینه‌ای می‌باشد که در تنظیم فرایندهای متابولیک و در ایجاد مقاومت به انسولین نقش دارد [۱۲]. رزیستین، هورمون دیگری که از بافت چربی ترشح شده و افزایش ترشح رزیستین، سبب اختلال در عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز شده و به عنوان یک رابط مهم بین مقاومت به انسولین و چاقی عمل می‌کند [۱۳،۱٤]. ویسفاتین آنزیم مهم بیوسنتزی خارج و داخل سلولی است که در سلول‌های چربی، عضلانی و کبدی بصورت شبه انسولین عمل می‌کند و باعث افزایش دریافت گلوکز در سلول‌های بافت چربی و عضله می‌شود و از این رو سبب بهبود مقاومت به انسولین می‌شود [۱۵]. لذا در مطالعه حاضر به اندازه‌گیری سطح ماتریکس متالوپروتئینازها، شاخص حساسیت به انسولین و فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین در زنان چاق مبتلا به آرتریت روماتوئید و ارتباط بین آنها، پرداخته شد.

## روش کار

### بیماران

این مطالعه از نوع مورد- شاهدی بوده و افراد شرکت‌کننده در آن شامل ۵۰ نفر زن چاق سالم (گروه سالم) و ۵۰ نفر زن چاق مبتلا به آرتریت روماتوئید (گروه مورد) بودند. گروه مورد، افراد مراجعه کننده به کلینیک شیخ الرئیس و بیمارستان سینا در شهر تبریز بودند. معیار تشخیص این بیماری بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR-2010) و توسط پزشک متخصص روماتولوژی بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تکمیل فرم رضایت‌نامه کتبی، تشخیص قطعی بیماری RA توسط روماتولوژیست طبق معیارهای ACR-2010، سن بین ۲۰ تا ۶۵ سال، عدم مصرف لووستاتین، کتوکونازول، داروهای ضدبارداری، استروژن، تیراکونازول، فنوباربیتال، مورفین، زولپیدم، تاموکسیفن و وارفارین. معیارهای خروج عبارت بودند از: بیماران با مشکلات حاد قلبی، ریوی، کبدی، کلیوی و مشکلات خونی، بیماران دارای بیماری‌های مزمن التهابی دیگر مثل سندروم شوگرن، سیکا، و لوپوس اریتماتوس، بیماران با زخم‌های گاستروودئودونال یا گاستریت که به واسطه دریافت داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی به مدت طولانی ایجاد شده است.

### اندازه‌گیری پارامترهای بیوشمایی سرم

خون‌گیری در شرایط استاندارد یکسان برای تمامی افراد انجام گرفت و سرم خون آنها پس از تهیه تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. مقادیر سرمی آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز ۱ و ۳ و ۱۳ با استفاده از کیت‌های الایزا به ترتیب با شماره کاتالوگ (PROTP03956-3،

[1] Matrix Metalloproteinase

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

PROTP08254-3 وEK0468) و دستگاه ELISA Microplate Reader (Awareness, Model stat Fax 2100) اندازه‌گیری شدند. برای اندازه‌گیری رزیستین، انسولین،ویسفاتین و لپتین از کیت شرکت بیوتکنولوژی کوسابیو (به ترتیب با شماره کاتالوگ CSB-E06884h، CSB-E05069h،CSB-E08940h، CSB-E04649h) و برای اندازه‌گیری گلوکز از کیت پارس آزمون استفاده شد. قبل از مطالعه، قد و وزن افراد مورد مطالعه اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدن (BMI) بر اساس فرمول Quetlet محاسبه شد. HOMA-IR[1] با استفاده از فرمول:

HOMA-IR=(fasting insulin (µU/mL) x fasting glucose (mg/dL) /405

محاسبه شد [۱۶].

**تجزیه و تحلیل داده‌ها**

ابتدا بدلیل مستقل بودن گروه‌های مورد مطالعه، میانگین نتایج بدست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS-19 در هر گروه محاسبه شد و سپس توزیع نرمال بودن نتایج توسط آزمون شاپیرو ویلکز بررسی گردید. نتایج با توزیع نرمال بصورت میانگین± انحراف معیار ارائه شدند و نتایجی که توزیع نرمال نداشتند، توسط آزمون غیر پارامتری من- ویتنی باهم مقایسه و بصورت میانه ارائه شدند. میانگین فاکتورهای مورد مطالعه، در گروه‌های مختلف با استفاده از روش آماری ANOVA یکطرفه مقایسه شدند. همبستگی متالوپروتئینازها با شاخص‌های مطالعه شده، با ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شد. این آزمون‌ها زمانی معنی‌دار در نظر گرفته شدند که مقدار $p<۰/۰۵$ بود.

## یافته ها

**دموگرافی بیماران**

همانگونه که جدول ۱ نشان می‌دهد تمامی افراد از نظر سن و نمایه توده بدنی همسان سازی شده بودند و بین دو گروه اختلاف معناداری از این نظر وجود نداشت. لازم به ذکر است که تمامی افراد شرکت کننده در این مطالعه زن بودند.

**جدول ۱. مشخصات عمومی افراد شرکت کننده در دو گروه (n=۵۰ )**

| متغیر | گروه کنترل | گروه RA | p |
|---|---|---|---|
| سن (سال) | ۵۱/۲۲±۸/۶ | ٤٧/١±٩/٣ | ۰/۷۲ |
| مدت ابتلا به بیماری (سال) | - | ۱- ۱۳ | - |
| نمایه توده بدنی (kg/m2) | ۲۲/۲±۳/۲۰ | ۲٤/۷۰±۵/۶۱ | ۰/۳۷ |

**ارزیابی متالوپروتئینازهای ماتریکس در افراد مورد مطالعه**

نمودارهای ۱ تا ۳ نتایج حاصل از ارزیابی ماتریکس پروتینازها را نشان می‌دهد.

**ارزیابی شاخص‌های موثر بر حساسیت به انسولین در افراد مورد مطالعه**

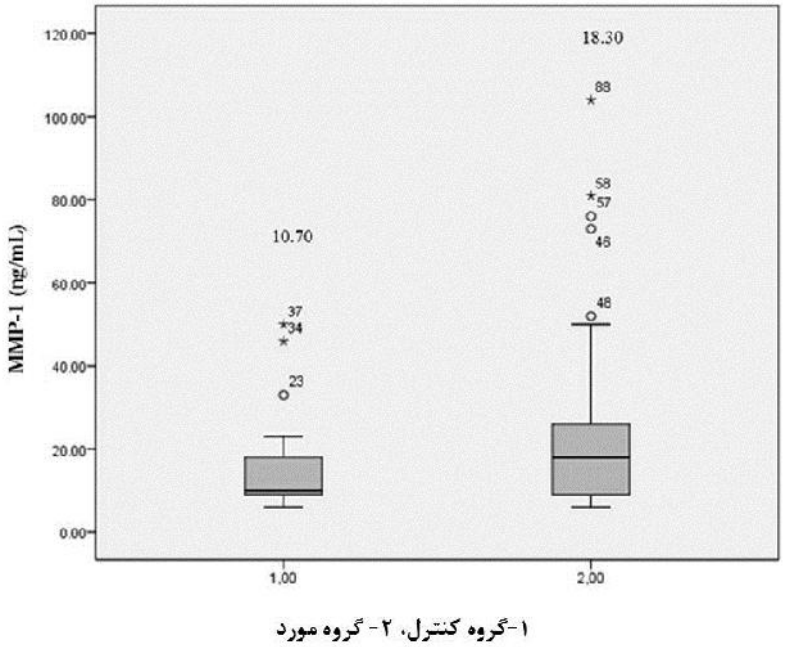
نمودار ٤ سطح گلوکز و نمودارهای ۵ تا ۸ سطح شاخص‌های حساسیت به انسولین را نشان می‌دهد.

**ارزیابی شاخص حساسیت به انسولین در افراد مورد مطالعه**

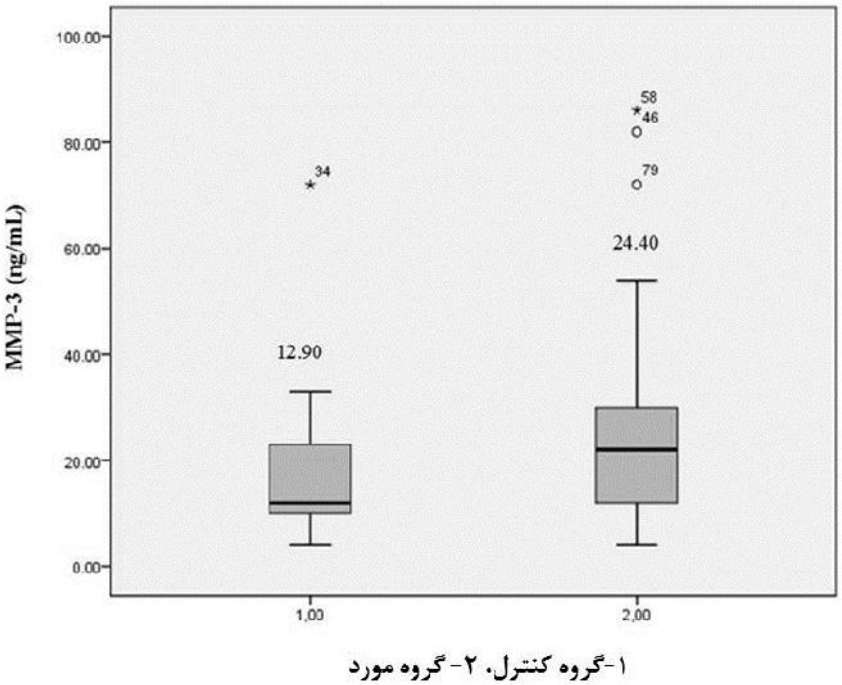
همانطور که جدول ۱ نشان می‌دهد، از نظر شاخص HOMA-IR در گروه مورد در مقایسه با کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد.

[1] Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

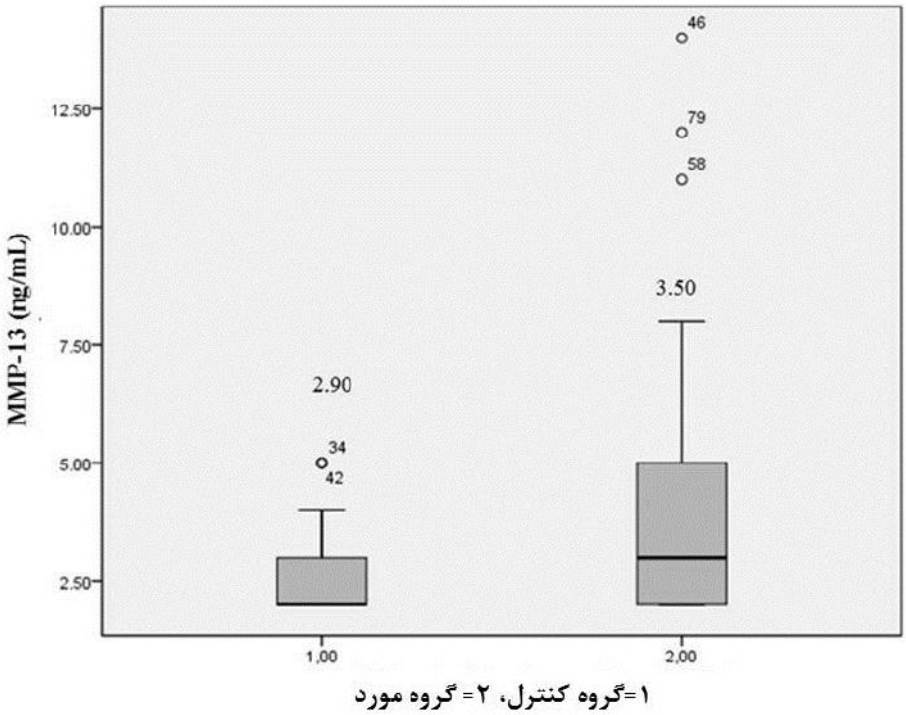



**نمودار ۱. مقایسه میانه سطح سرمی MMP-۱ در افراد مورد مطالعه (p=۰/۰۰۸). در گروه کنترل میزان این آنزیم ۱۰/ ۷۰ ng/ml و در گروه بیماران با RA، ۱۸/۳۰ ng/ml و اختلاف میانه، بین دو گروه معنادار می‌باشد (p=۰/۰۰۸)**

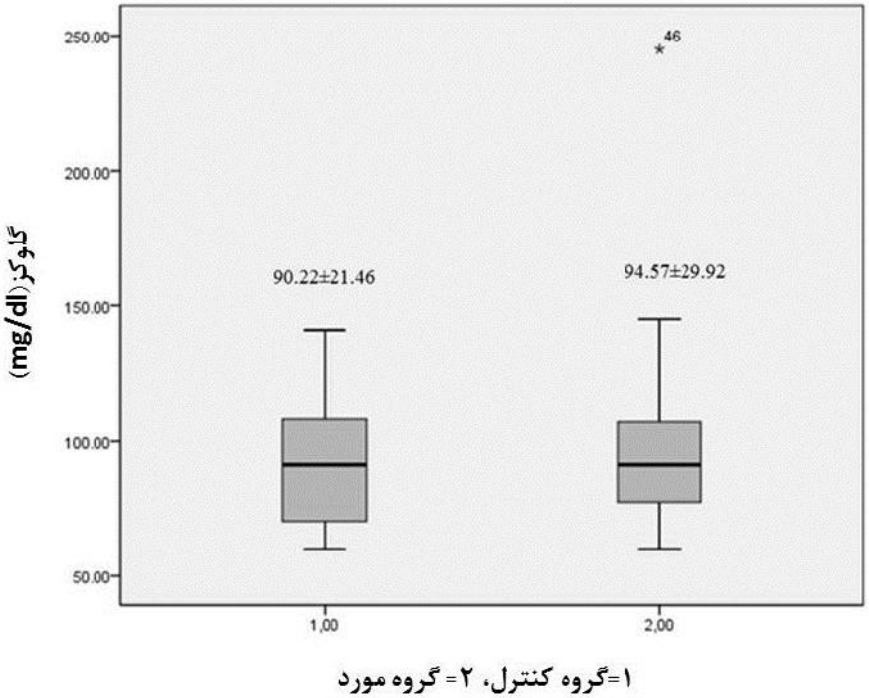



**نمودار ۲. مقایسه میانه سطح سرمی MMP-۳ در افراد مورد مطالعه (p=۰/۰۱۵). در گروه کنترل میزان این آنزیم ۱۲/۹۰ ng/ml و در گروه بیماران با RA، ۲۴/۴۰ ng/ml می‌باشد و اختلاف میانه، بین دو گروه معنادار می‌باشد (p=۰/۰۱۵)**

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

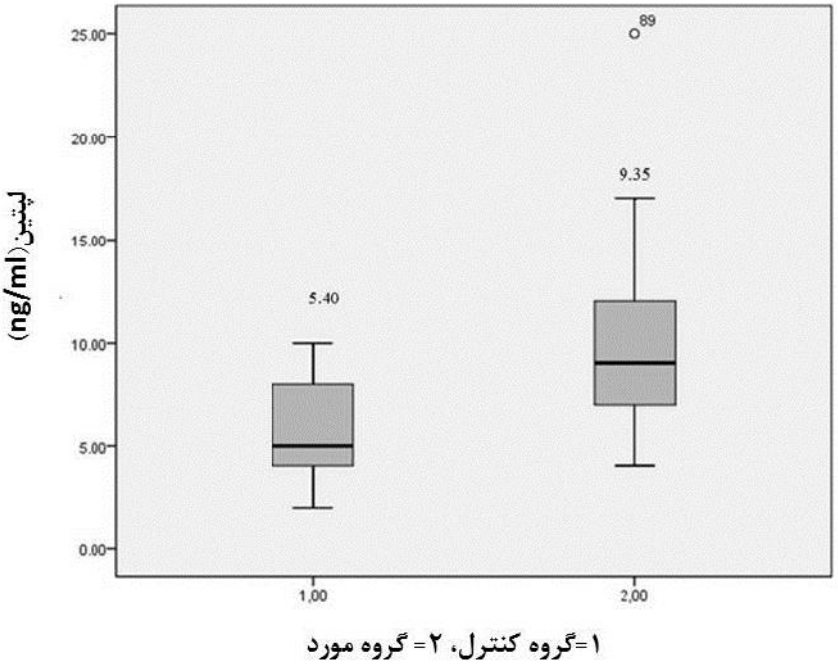



**نمودار ۳. مقایسه میانه سطح سرمی MMP-۱۳ در افراد مورد مطالعه (p=۰/۰۰۱). در گروه کنترل میزان این آنزیم ۲/۹۰ng/ml و در گروه بیماران با RA، ۳/۵۰ng/ml می‌باشد و اختلاف میانه، بین دو گروه معنادار می‌باشد (p=۰/۰۰۱)**

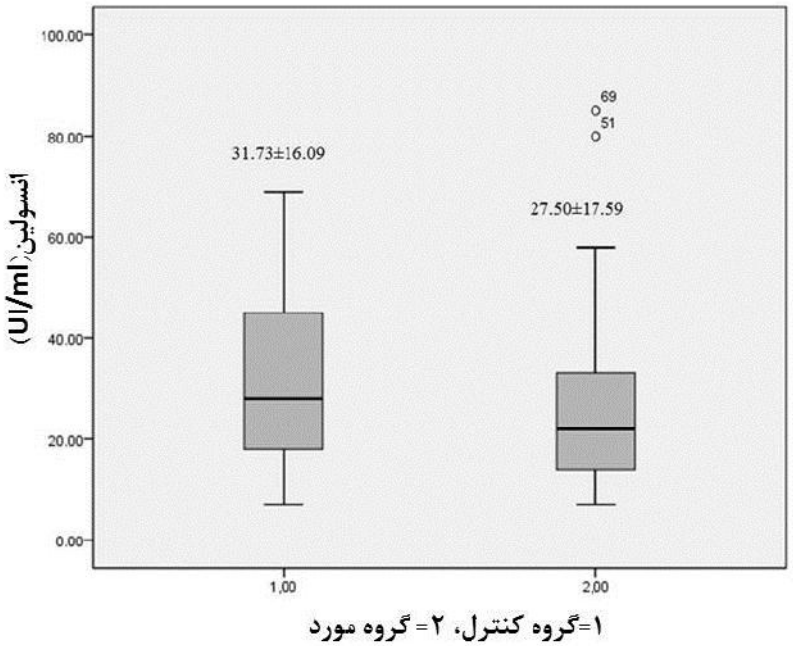



**نمودار ٤. مقایسه میانگین سطح سرمی گلوکز در افراد مورد مطالعه (p=۰/٤۳۰). در گروه کنترل میزان گلوکز mg/dl ۲۱/٤٦ ± ۹۰/۲۲ و در گروه مورد، mg/dl ۲۹/۹۲±۹٤/۵۷ می‌باشد و اختلاف میانگین، بین دو گروه معنادار نمی باشد (p=۰/٤۳۰)**

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

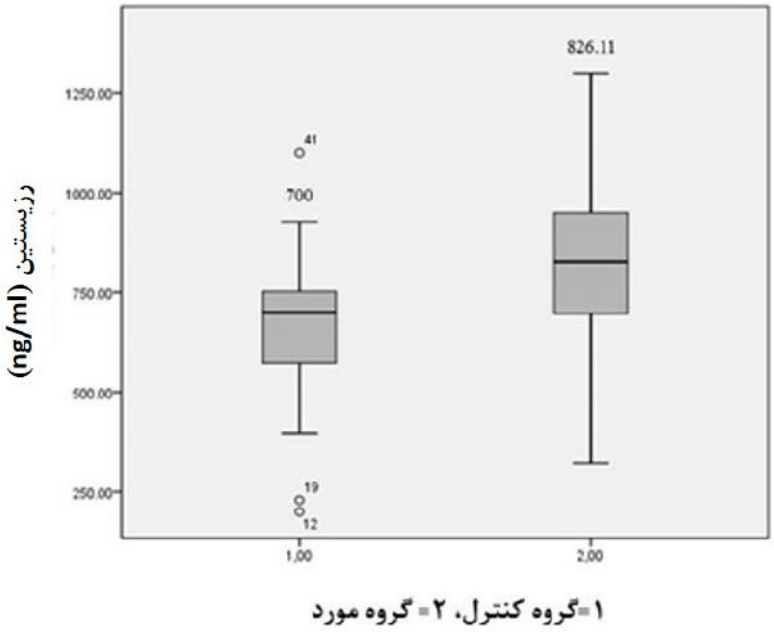



**نمودار ۵. مقایسه میانه سطح سرمی لپتین در افراد مورد مطالعه (p=۰/۰۰). در گروه کنترل میزان لپتین ng/ml ۵/۴۰ و در گروه بیماران با RA، ng/ml ۹/۳۵ می‌باشد و این اختلاف میانه بین دو گروه معنادار می‌باشد (p=۰/۰۰)**

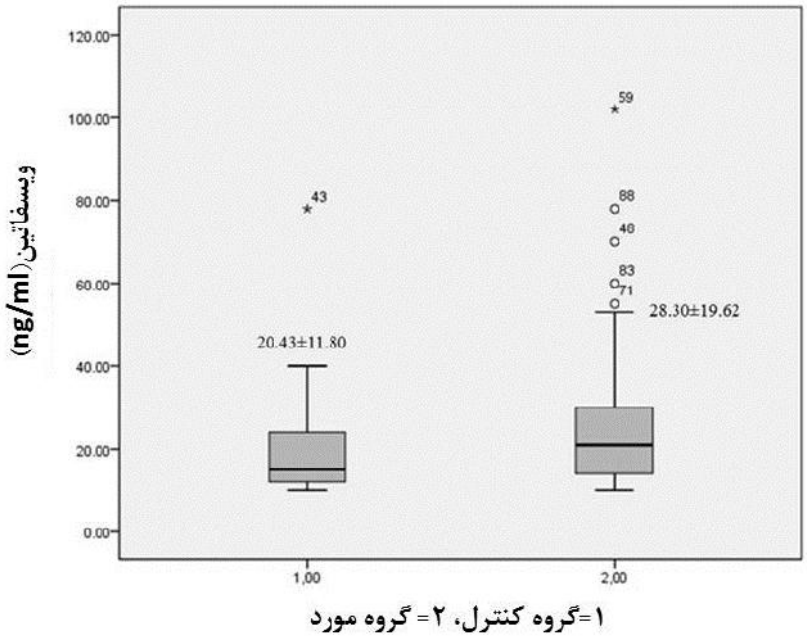



**نمودار ۶. مقایسه میانگین سطح سرمی انسولین در افراد مورد مطالعه (p=۰/۲۳). در گروه کنترل میزان انسولین IU/mL ۳۱/۷۳±۱۶/۰۹ و در گروه بیماران با RA، IU/mL ۲۷/۵۰ ±۱۷/۵۹ می‌باشد و اختلاف میانگین آن بین دو گروه معنادار نمی‌باشد (p=۰/۲۳)**

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019




**نمودار ۷. مقایسه میانه سطح سرمی رزیستین در افراد مورد مطالعه (*p*=۰/۰۰). در گروه کنترل میزان رزیستین ۷۰۰ ng/ml و در گروه بیماران با RA، ۸۲۶/۱۱ ng/ml می‌باشد و اختلاف میانه بین دو گروه معنادار می‌باشد (*p*=۰/۰۰۰)**




**نمودار ۸. مقایسه میانگین سطح سرمی ویسفاتین در افراد مورد مطالعه (*p*=۰/۰۲٤). در گروه کنترل میزان ویسفاتین ۲۰/٤۳±۱۱/۸۰ ng/ml و در گروه بیماران با RA، ۲۸/۳۰±۱۹/۶۲ ng/ml می‌باشد و این اختلاف میانگین بین دو گروه معنادار می‌باشد (*p*=۰/۰۲٤)**

**جدول ۲. مقایسه ارزیابی شاخص حساسیت به انسولین در دو گروه**

| | گروه کنترل | گروه مورد | p |
|---|---|---|---|
| HOMA-IR | ۷/۱۶±۳/۳ | ۶/۲٤±۲/۲ | ۰/۲۱ |

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019



## همبستگی بین MMPها و فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین

همبستگی بین ماتریکس متالوپروتئینازها و فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین در جداول ۳ تا ۵ نشان داده شده است.

**جدول ۳. همبستگی MMP-۱ با MMP-۳ و MMP-۱۳ و با فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین**

| | | ضریب همبستگی پیرسون | p |
|---|---|---|---|
| MMP-۱ | MMP-۳ | ۰/۵۹ | ۰/۰۰ |
| | MMP-۱۳ | ۰/۵۷ | ۰/۰۰ |
| | گلوکز | ۰/۲۹ | ۰/۰۰۵ |
| | ویسفاتین | ۰/۳۹ | ۰/۰۰ |
| | انسولین | -۰/۱۷ | ۰/۱۰ |
| | لپتین | ۰/۰۶۱ | ۰/۵۶ |
| | رزیستین | ۰/۰۸۱ | ۰/٤٤ |

همانگونه که جدول ۳ نشان می‌دهد بین MMP-۱ با MMP-۳ و MMP-۱۳، گلوکز و ویسفاتین همبستگی مثبت و معنادار و بین MMP-۱ با انسولین همبستگی منفی غیرمعنادار و در نهایت بین MMP-۱ با لپتین و رزیستین همبستگی غیرمعناداری مشاهده می‌شود.

**جدول ٤. همبستگی MMP-۳ با MMP-۱ و MMP-۱۳ و با فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین**

| | | ضریب همبستگی پیرسون | p |
|---|---|---|---|
| MMP-۳ | ۱MMP- | ۰/۵۹ | ۰/۰۰ |
| | ۱۳MMP- | ۰/۶۸ | ۰/۰۰ |
| | گلوکز | ۰/۳۲ | ۰/۰۰۲ |
| | ویسفاتین | ۰/۱۰ | ۰/۳۳ |
| | انسولین | -۰/۲۱ | ۰/۰۳ |
| | لپتین | ۰/۱۵ | ۰/۱۳ |
| | رزیستین | ۰/۲٤ | ۰/۰۵ |

همانگونه که جدول ٤ نشان می‌دهد بین MMP-۳ با MMP-۱ و MMP-۱۳، گلوکز و رزیستین همبستگی مثبت و معنادار و بین MMP-۳ با انسولین همبستگی منفی معنادار، و در نهایت بین MMP-۳ با لپتین و ویسفتین همبستگی غیرمعناداری مشاهده می‌شود.

**جدول ۵. همبستگی MMP-۱۳ با MMP-۳ و MMP-۱ و با فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین**

| | | ضریب همبستگی پیرسون | p |
|---|---|---|---|
| MMP-۱۳ | MMP-۱ | ۰/۵۷ | ۰/۰۰ |
| | MMP-۳ | ۰/۶۸ | ۰/۰۰ |
| | گلوکز | ۰/۳۵ | ۰/۰۰۱ |
| | ویسفاتین | ۰/۱٤ | ۰/۲۸ |
| | انسولین | -۰/۰۹ | ۰/۳۶ |
| | لپتین | ۰/۰۷ | ۰/٤۷ |
| | رزیستین | ۰/۰۹ | ۰/۳۶ |

همانگونه که جدول ۵ نشان می‌دهد بین MMP-۱۳ با MMP-۳ و MMP-۱، گلوکز همبستگی مثبت و معنادار و بین MMP-۱۳ با انسولین همبستگی منفی غیرمعنادار و در نهایت بین MMP-۱۳ با لپتین و رزیستین و ویسفاتین همبستگی غیر معناداری مشاهده می‌شود.

## بحث

نتایج این مطالعه، همبستگی معنادار و مثبتی را بین ماتریکس متالوپروتئینازها و گلوکز نشان داد و بین ماتریکس متالوپروتئینازها و انسولین، همبستگی بصورت معکوس و منفی بود، در حالی که ارتباط لپتین با ماتریکس متالوپروتئینازها مثبت و غیرمعنادار بود. ویسفاتین فقط با MMP-۱ همبستگی مثبت و معنادار را نشان داد و بین MMP-۳ و رزیستین همبستگی مثبت و معنادار بود (جداول ۳ تا ۵). در مطالعه حاضر سطح سه ماتریکس متالوپروتئیناز افزایش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که با نتایج فیدورزیک و همکاران [۱۷] که نشان دادند سطح هر سه آنزیم، در این بیماران در مقایسه با افراد سالم، بطور معنی‌داری افزایش می‌یابد، همخوانی دارد. در این مطالعه غلظت ویسفاتین، بطور معناداری در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد که مطابق با یافته‌های لاک و همکاران [۱۸] می‌باشد که نشان دادند در بیماری‌های التهابی مانند

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

RA، سطح این مولکول افزایش می‌یابد و این فاکتور می‌تواند به عنوان یک مارکر التهابی جدید معرفی شود. مطالعه ال- باچ و همکاران که شامل، سه گروه زنان با RA فعال و RA غیرفعال و گروه کنترل بود، نشان داد که سطح سرمی ویسفاتین و لپتین در زنان با RA فعال و RA غیرفعال، در مقایسه با گروه کنترل، بطور معنی‌داری افزایش می‌یابد، حتی اختلاف سطح این دو فاکتور بین گروه زنان با RA فعال و RA غیرفعال نیز معنی‌دار بود [۱۹]. التهاب مزمن در این بیماران سبب تنظیم انرژی بدن بواسطه تثبیت چربی، افزایش گلوکونئوژنز، کاتابولیسم پروتئین و توازن منفی نیتروژن می‌شود [۱۸]. لپتین نقش دوگانه‌ای در التهاب دارد: منوسیت‌ها و ماکروفاژها را فعال کرده و سبب تولید فاکتورهای التهابی می‌شود و از طرف دیگر با رهاسازی آنتاگونیست گیرنده IL-1 سبب تحریک بیان فاکتورهای ضدالتهابی می‌شود [۲۰]. در این مطالعه سطح هورمون لپتین در بیماران با RA افزایش معناداری را نشان داد که با نتایج جی‌تیان و همکاران [۲۱] همخوانی دارد. در مطالعه مذکور که یک مطالعه متاآنالیز بر روی ۲۰ مطالعه شامل ۹۹۸ بیمار با RA و ۹۶۲ فرد سالم بود، نشان داده شد سطح لپتین در این افراد در مقایسه با افراد سالم بالا می‌باشد و فعالیت بیماری، سن، نژاد و محل زندگی، ارتباط مثبتی با سطح لپتین پلاسما دارد و نیز با نتایج زیبل- فریدمن و همکاران [۲۲] همخوانی دارد که باپایش دو ساله لپتین و سایر سیتوکاین‌ها در سرم بیماران با RA نشان دادند که سطح سرمی این هورمون در سرم افزایش و در مایع سینویال، کاهش می‌یابد، همچنین اذعان داشتند که سطح پایه لپتین می‌تواند در زنان غیرچاق و بدون اضافه وزن، در بازه‌های زمانی شش ماه، ۱۲ ماه و ۲۴ ماه، پیشگویی‌کننده فعالیت بیماری باشد، ولی نتایج این مطالعه با نتایج هایاشی و همکاران [۲۳] همخوانی ندارد، که کاهش معنادار سطح لپتین را در سرم بیماران RA با فعالیت شدید در مقایسه با گروه کنترل نشان داد و این تغییر با کاهش در سطح آلبومین، ممکن است انعکاسی از بدترشدن بیماری و فعالیت آن شود. نتایج مختلف در ارتباط با این هورمون، نشان می‌دهد که این هورمون نمی‌تواند برای ارزیابی فعالیت RA بکار رود و ممکن است لپتین بر پیامد این بیماری تاثیر بگذارد، همچنین با تحریک تولید فاکتورهای التهابی دیگر بر شدت این بیماری بیفزاید [۲۴]. اختلال در مسیر متابولیکی حاکم برRA، سبب افزایش تولید فاکتورهای التهابی و اختلال در محور آدرنال- هیپوفیز می‌شود که در نهایت می‌تواند بر سطح لپتین تاثیرگذار باشد [۲۵]. سطح رزیستین بطور معناداری در این بیماران افزایش می‌یابد، رزیستین به عنوان یک فاکتور پیش التهابی شناخته می‌شود که در پاسخ ایمنی و مقاومت به انسولین نقش دارد، گرچه برخی از مطالعات اختلاف معنادار در سطح رزیستین را در بیماران با RA و کنترل نشان نداده‌اند [۲۶] ولی در این مطالعه سطح رزیستین بطور معناداری در بیماران با RA افزایش را نشان داد که با نتایج میگیتا و همکاران همخوانی دارد و سطح آن به شدت به سایر بیومارکرهای التهابی از جمله TNF-a وابسته است [۲۷]. مطالعه الیا و همکاران نشان داد که سطح رزیستین با تخریب غضروف در ارتباط است و در بیماران با RA در مقایسه با افراد سالم، افزایش معناداری را نشان نمی‌دهد که با نتایج این مطالعه هم‌راستا نیست، همچنین مطالعه مذکور نشان داد که سطح رزیستین ارتباط معنی‌داری با فاکتورهای التهابی و گلوکوکورتیکوئیدها دارد [۲۸]. سطح هورمون انسولین، بین دو گروه تغییرات معناداری را نشان نداد. لامونتاگنا و همکاران، افزایش مقاومت به انسولین را در بیماران با RA نشان دادند که با شیوع بیماری آترواسکلروز در این بیماران ارتباط داشت، همچنین آنالیز مقاومت به انسولین در کنار اندازه‌گیری فشار خون و سطح گلوکوکورتیکوئیدها را به عنوان بهترین مارکر برای ارزیابی آترواسکلروز در این بیماران معرفی کردند

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

[۲۹]. مطالعه مولر و همکاران [۳۰] نشان داد که سطح انسولین در زنان با RA اولیه در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنادار را نشان می‌دهد که نتایج این مطالعه با مطالعه مذکور همخوانی ندارد. همچنین نشان دادند که بیماران با RA، مقاومت به انسولین بالا، فعالیت شدید بیماری و نیز سطح بالای فاکتورهای التهابی دارند. مطالعه براندی-گارسیا و همکاران [۳۱] و نیز مطالعه تجارا- سگوارا و همکاران [۳۲] مقاومت به انسولین را در بیماران با آرتریت روماتوئید نشان دادند که با چاقی و اضافه وزن در ارتباط است. مطالعه تجارا- سگوارا [۳۲] نشان داد که ترشح انسولین کبدی[1] در این بیماران در مقایسه با گروه کنترل، پایین و نیز بین حساسیت به انسولین و ترشح انسولین، رابطه هایپربولیک متفاوتی در این بیماران، حاکم است. در این مطالعه، شاخص حساسیت به انسولین تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان نداد(جدول-۲)، در حالی که مولر ارتباط بین مقاومت به انسولین و RA را اثبات کرد و نشان داد که شاخص HOMA و نیز انسولین در بیماران با RA اولیه در مقایسه با افراد سالم، افزایش معناداری را نشان می‌دهد [۳۰]. همچنین مطالعه فراز-آمارو و همکاران [۳۳] نشان داد که شاخص حساسیت به انسولین در بیماران با RA غیرچاق در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد، که نشان دهنده اختلال در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس در بیماران RA غیردیابتی است. همچنین مطالعه مذکور نشان داد که تاثیر شاخص حساسیت به انسولین بر نسبت پروانسولین به پپتید C در گروه کنترل در مقایسه با گروه بیمار بیشتر است.

## نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که آرتریت روماتوئید با افزایش سطح ماتریکس متالوپروتئینازها و برخی از فاکتورهای موثر بر حساسیت به انسولین که می‌تواند نقش التهابی نیز داشته باشند، از جمله رزیستین، لپتین و ویسفاتین در ارتباط است و بین ماتریکس متالوپروتئینازها و برخی از این فاکتورها همبستگی معنادار مثبت حاکم است.

[1] Hepatic Insulin Extraction

## *References*

1- Jalili M, Aref-Hosseini S, Kolahi S, Ebrahimi-Mamegani MA, Sabour S. The effect of combined antioxidant supplement on serum lipids levels in female Patients with rheumatoid arthritis. Yafteh. 2013;14(5):93-104.[Full text in Persian]

2- Al-Herz A, Al-Awadhi A, Saleh K, Al-Kandari W, Hasan E, Ghanem A, et al. Low prevalence of nodules in rheumatoid arthritis patients in Kuwait: a description and a comparison of patients from the Kuwait Registry for Rheumatic Diseases. Med Princ Pract. 2017 Mar; 26(2): 152–156.

3- Narváez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR imaging of early rheumatoid arthritis. Radiographics. 2010 Jan;30(1):143-63.

4- Døhn UM, Terslev L, Szkudlarek M, Hansen MS, Hetland ML, Hansen A, et al. Detection, scoring and volume assessment of bone erosions by ultrasonography in rheumatoid arthritis: comparison with CT. Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72(4):530-4.

5- Davatchi F, Jamshidi A-R, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, urban study) in Iran. J Rheumatol. 2008 Jul;35(7):1384-90.

6- Ally MM, Hodkinson B, Meyer PW, Musenge E, Tikly M, Anderson R. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm. 2013;2013:1-6.

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

7- Itoh Y. Metalloproteinases in rheumatoid arthritis: potential therapeutic targets to improve current therapies. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017 April; 148: 327-338.

8- Dodge GR, Poole AR. Immunohistochemical detection and immunochemical analysis of type II collagen degradation in human normal, rheumatoid, and osteoarthritic articular cartilages and in explants of bovine articular cartilage cultured with interleukin 1. J Clin Invest. 1989 Feb;83(2):647-61.

9- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011 Dec;365(23):2205-19.

10- Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, Morinobu SA, Tsuji G, Kawano S, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. Kobe J Med Sci. 2010 Sep ;56(3):E98-107.

11- Galil SM, El-Shafey AM, Hagrass HA, Fawzy F, Sammak AE. Baseline serum level of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients. Int J Rheum Dis. 2016 Apr;19(4):377-84.

12- Ma MJ, Liu HC, Qu XQ, Wang JL. Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism and its mRNA expression in rheumatoid arthritis. Genet Mol Res. 2015 Dec;14(4):15652-9.

13- Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. Intern Med. 2011 Feb;50(4):269–75.

14- Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation and cardiometabolic diseases. Korean J Intern Med. 2017 Mar;32(2):239-247.

15- Tsiklauri L, Werner J, Kampschulte M, Frommer KW, Berninger L, Irrgang M, et al. Visfatin alters the cytokine and matrix-degrading enzyme profile during osteogenic and adipogenic MSC differentiation. Osteoarthritis Cartilage. 2018 Sep;26(9):1225-1235.

16- Ghaffari MA, Payami SA, Payami SP, DamoonAshtary-Larky D, Nikzamir A , Mohammadzadeh G. Evaluation of insulin resistance indices in type 2 diabetic patients treated with different anti-diabetic drugs. OJEMD, 2016 Feb,6: 95-10.

17- Fiedorczyk M, Klimiuk PA, Sierakowski S, Domysławska I, Chwiećko J. Correlations between serum matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13) concentrations and markers of disease activity in early rheumatoid arthritis. Przegl Lek. 2005;62(12):1321-4.

18- Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. J Leukoc Biol. 2008 Apr;83(4):804-16.

19- El-Batch MM, Zakaria SS, Farouk G, El Saadany H, Selim M. Changes in visfatin, adiponectin, leptin and ghrelin levels in patients with rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity.Turk J Biochem. 2010 Mar; 35 (1) ; 50–57

20- Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. FEBS Lett.2005 Jan, 579(2): 295-301.

21- Tian G, Liang JN, Pan HF, Zhou D. Increased leptin levels in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Ir J Med Sci. 2014 Dec;183(4):659-66.

22- Xibille-Friedmann D, Bustos-Bahena C, Hernandez-Gongora S, Burgos-Vargas R, Montiel-Hernandez JL. Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 May ;69(5):930-1.

23- Hayashi H, Satoi K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M, et al. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition. 2012 Nov-Dec;28(11-12):1109-14.

24- Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003 Oct;62(10): 952–6.

25- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med. 2002 May ;346(21):1623-30.

[ DOI: 10.29252/jarums.18.3.397 ]
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 11:53 IRDT on Saturday August 3rd 2019

26- Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006 Sep;65(9):1198-201.
27- Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H, et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol .2006 Nov-Dec;24(6):698-701.
28- Forsblad d'Elia H, Pullerits R, Carlsten H, Bokarewa M. Resistin in serum is associated with higher levels of IL-1Ra in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2008 Jul;47(7):1082–1087.
29- La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Diab Vasc Dis Res. 2007 Jun;4(2):130-5.
30- Müller R, Kull M, Lember M, Põlluste K, Valner A, Kallikorm R. Insulin resistance in early rheumatoid arthritis is associated with low appendicular lean mass. Biomed Res Int. 2017 Aug; 2017: 1-8.
31- Brandy-García AM, Martín AL, Castro SA, López MA, García FB. THU0146 Glycemic profile and insulin resistance in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2018 Jun; 77(supp 2):293.
32- Tejera-Segura B, López-Mejías R, de Vera-González AM, Jiménez-Sosa A, Olmos JM, Hernández JL, et al. Relationship between insulin sensitivity and β-Cell secretion in nondiabetic subjects with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2018 Oct; 45(11): 180-198.
33- Ferraz-Amaro I, López-Mejias R, Tejera-Segura B, Ubilla B, Olmos JM, Hernández JL, et al. Amylin in the insulin resistance of patients with rheumatoid arthritis .Clin Exp Rheumatol. 2018 May-Jun;36(3):421-427.