



بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین و سطح تری گلیسیرید، HOMA-IR و بیماری کبد چرب غیر الکلی در یک جمعیت از زنان ایرانی

مهدیه جاگیروند: گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

معصومه نژادعلی: استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران (* نویسنده مسئول) ma_nejadali@yahoo.com

بهناز اسفندیاری: استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

بیماری کبد چرب غیر الکلی،

رزیستین،

پلی مورفیسم rs1862513،

مقاومت به انسولین

زمینه و هدف: بیماری کبد چرب غیر الکلی یک مشکل جهانی است که ۴۵-۶ درصد از کل جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار داده است. آدیپوکاین ها از بافت چربی تولید و ترشح می شود و بر فرآیند های التهاب، حساسیت به انسولین، استئاتوز ساده کبد و NASH موثر هستند. رزیستین آدیپوکاینی با وزن مولکولی ۱۲/۵ کیلو دالتون است که سبب رسوب چربی در کبد و مقاومت به انسولین کبدی می گردد. در این مطالعه ارتباط پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین با تری گلیسیرید، شاخص مقاومت به انسولین و بیماری کبد چرب غیر الکلی در یک جمعیت از زنان ایرانی بررسی شده است.

روش کار: در این پژوهش تعداد ۶۰ زن مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و ۶۰ زن به عنوان شاهد، مورد بررسی قرار گرفت. استخراج DNA با روش salting out انجام شد و متغیرهای بیوشیمیایی با روش استاندارد و سطح انسولین و رزیستین با الایزا اندازه گیری شد. تعیین ژنوتیپ با روش واکنش زنجیره ای پلیمرز- چندشکلی طول قطعه محدود انجام شد. داده ها با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد سطح رزیستین، قند ناشتا، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین، نمایه توده بدنی و سن در زنان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD) نسبت به زنان سالم بالاتر و سطح (High-density lipoprotein) HDL-C کمتر است و تفاوت معنی دار در متغیرهای مذکور بین دو گروه سالم و بیماران مبتلا NAFLD وجود دارد. پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین با سطح HDL-C ارتباط معنی دار نشان داد. همچنین تفاوت معنی دار در سطح رزیستین، نمایه توده بدنی و سن در زنان سالم حامل ژنوتیپ های GG، CC و GC یافت شد. تحلیل رگرسیون نشان داد تفاوت معنی دار در توزیع فراوانی ژنوتیپ های GC، GG، پلی مورفیسم rs1862513 بین سالم و بیماران مبتلا NAFLD وجود دارد ($P < 0.05$). تفاوتی در فراوانی ژنوتیپ ها در زنان سالم و مقاوم به انسولین مشاهده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین با سطح رزیستین در زنان سالم ارتباط دارد. پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین با بیماری کبد چرب غیر الکلی ارتباط دارد، اما ارتباطی بین این پلی مورفیسم با مقاومت به انسولین یافت نشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Jagirvand M, Nezhadali M, Esfandiari B. Investigating the Relationship between rs1862513 Polymorphism of Resistin Gene and Triglycerides Levels, HOMA-IR and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in A Population of Iranian Women. Razi J Med Sci. 2023(11 Dec);30:142.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 4.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.

Investigating the Relationship between rs1862513 Polymorphism of Resistin Gene and Triglycerides Levels, HOMA-IR and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in A Population of Iranian Women

Mahdieh Jagirvand: Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

Masoumeh Nezhadali: Assistant Professor, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran (*Corresponding author) ma_nejadali@yahoo.com

Behnaz Esfandiari: Assistant Professor, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

Abstract

Background & Aims: Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common non-communicable diseases in developed countries that affects about 20-30% of the adult population, and this rate reaches 80% in obese people (1). In Asia, the prevalence of this disease is between 12 and 24 percent according to age, gender, place of residence and race. In the Iranian female population, the prevalence of non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis varies between 2.9 and 7.1%, which is 55.6% in patients with type 2 diabetes (2). Among the molecular factors that cause the development of non-alcoholic fatty liver, we can mention obesity and metabolic disorders such as insulin resistance or dyslipidemia, which are the most well-known mechanisms that lead to excessive accumulation of triglycerides in liver cells (3). Studies conducted in several populations have shown the relationship of resistin with changes in fat levels and obesity, HDL, LDL (11, 12). Also, the relationship between the serum level of resistin, cholesterol and body mass index has been observed in researchers' reports (13). Research shows that the expression of resistin is increased in obesity (14), cardiovascular diseases and other diseases related to inflammation (8). Studies have shown that there is a relationship between resistin and non-alcoholic fatty liver, and there is also a relationship between resistin and liver inflammation and the degree of liver fibrosis (15), but there are conflicting reports from studies conducted on the relationship between human resistin and insulin resistance and diabetes (8). According to the conflicting reports of the association of 1862513rs polymorphism with resistin level, diabetes, non-alcoholic fatty liver, insulin resistance and metabolic parameters, the present study was conducted to investigate the association of 1862513rs polymorphism with metabolic parameters and insulin resistance for the first time in Iranian women population.

Methods: The present case-control study is to investigate the association of rs1862513 polymorphism of the resistin gene with metabolic parameters and insulin resistance. 60 women with non-alcoholic fatty liver disease and 60 healthy women were studied. Non-alcoholic fatty liver patients were selected based on ultrasound findings and confirmation of fatty liver. The condition of entering this study was not to consume alcohol and metabolic drugs. All the people participating in this study entered into informed consent and the people were given full explanations of the objectives of the project. After measuring the height and weight, 10 ml peripheral blood samples were taken from the participants, 5 ml of which was poured into a tube containing blood anticoagulant (20 mg EDTA) for DNA extraction and the rest was

Keywords

Non-alcoholic fatty liver disease,
Resistin,
rs1862513
polymorphism,
Insulin resistance

Received: 05/08/2023

Published: 11/12/2023

poured into a tube without anticoagulant. Body mass index (BMI) is a correct reflection of body fat percentage (22). Biochemical factors such as fasting blood sugar (FBS), triglycerides (TG), cholesterol (CHOL), and high molecular weight lipoproteins (HDL) were measured on the serum of the samples. In this research, the salting out method using Proteinase K was used to extract genomic DNA. Genotypes of rs1862513 polymorphism were determined by PCR-RFLP method. For this purpose, the fragments carrying the rs1862513 polymorphism of the resistin gene were amplified by polymerase chain reaction (PCR) and evaluated using the RFLP technique and restriction enzyme BbsI.

Results: Comparison of women in healthy and diseased groups shows a significant difference in terms of age, body mass index, resistance, HDL, triglyceride, fasting sugar and HOMA. In terms of the correlation of resistin with biochemical variables in healthy and sick people, it was shown that resistin has a positive relationship with LDL and triglycerides and a negative relationship with HDL in healthy people. Also, the frequency of the rs1862513 polymorphism of the resistin gene in insulin resistant and sensitive women was investigated and the results show that there is no significant relationship between the rs1862513 polymorphism of the resistin gene and insulin resistance. Regression analysis was performed for genotypes in healthy and sick women and the results show that rs1862513 polymorphism genotypes play a role in the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease.

Conclusion: Resistin induces apoptosis and dysfunction of pancreatic beta cells and increases insulin resistance in the liver (24). The increase of resistin in inflammations has been clearly seen and studies show that there is a strong relationship between resistin and obesity, inflammation and insulin resistance (20, 24). The different and contradictory results of the studies can be the gender of the samples and the volume of the study and the type of disease under investigation. One of the limitations of this study was the small sample size, which was due to the small number of people without a history of taking metabolic drugs. There was a significant relationship between the genotypes of the rs1862513 polymorphism with non-alcoholic fatty liver disease, but there was no significant relationship with insulin resistance.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Jagirvand M, Nezhadali M, Esfandiari B. Investigating the Relationship between rs1862513 Polymorphism of Resistin Gene and Triglycerides Levels, HOMA-IR and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in A Population of Iranian Women. Razi J Med Sci. 2023(11 Dec);30.142.

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (non-alcoholic fatty liver disease -NAFLD) به عنوان یکی از شایع ترین بیماری های غیر واگیر در کشورهای توسعه یافته است که حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد جمعیت بالغین را درگیر کرده است که این میزان در افراد چاق تا ۸۰ درصد می رسد (۱). در آسیا، شیوع این بیماری برحسب سن، جنس، محل سکونت و نژاد افراد، ۱۲ تا ۲۴ درصد است. در جمعیت زنان ایران، شیوع کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت غیرالکلی بین ۲/۹ تا ۷/۱ درصد متغیر است که این میزان در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، ۵۵/۶ درصد می باشد (۲). از عوامل مولکولی که سبب توسعه کبد چرب غیر الکلی می شود، می توان به چاقی و اختلالات متابولیسمی مانند مقاومت به انسولین یا دیس لیپیدمی اشاره کرد که شناخته شده ترین عواملی هستند که منجر به تجمع بیش از حد تری گلیسیرید در سلول های کبدی می شود (۳).

بافت چربی یکی از بافت های درون ریز فعال است. بیش از صد فاکتور شناسایی شده توسط بافت چربی تولید و ترشح می شود که از جمله آن ها می توان به آدیپوکین ها اشاره کرد (۴ و ۵). آدیپوکین ها در فرایندهای مختلفی از جمله التهاب، ایمنی، حساسیت به انسولین، استئاتوز ساده کبد و NASH دخیل هستند و با افزایش آسیب کبدی تولید آن ها تغییر می یابد (۶).

رزیستین آدیپوکینی با وزن ملکولی ۱۲/۵ کیلو دالتون است (۷). رزیستین پلی پپتیدی است که به خانواده ای از پروتئین های غنی از سیستئین تعلق دارد (۸). رزیستین موجب رسوب چربی در کبد و مقاومت به انسولین می گردد. ژن رزیستین روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد و دارای توالی اینترون بسیار محافظت شده است. ژن رزیستین ۴۷۶ جفت باز دارد و ۱۰۸ اسید آمینه را رمزگذاری می کند (۹). توالی اسید آمینه ژن رزیستین در جوندگان و انسان ها یکسان نیست. از این رو از نظر عملکرد اختلاف دارند. رزیستین یکی از آدیپوکین هایی است که اثرات مختلف بر روی بافت ها داشته و عملکردهای مهم فیزیولوژیکی نظیر اشتها، مصرف انرژی، حساسیت به انسولین، متابولیسم چربی و گلوکز، عملکرد اندوتلیال و فشار خون را تنظیم می کند (۱۰). مطالعات انجام شده در چندین جمعیت ارتباط

رزیستین با تغییرات سطح چربی و چاقی، HDL، LDL (low-density lipoprotein) را نشان داده است (۱۱ و ۱۲). همچنین ارتباط سطح سرمی رزیستین با تری گلیسرید، کلسترول و نمایه توده بدنی در گزارش های محققان مشاهده شده است (۱۳). افزایش رزیستین منجر به افزایش ترشح گلوکز و مقاومت به انسولین کبدی می شود (۶). تحقیقات نشان می دهد بیان رزیستین در چاقی (۱۴)، بیماری های قلبی و عروقی و سایر بیماری های مرتبط با التهاب (۸) و کبد چرب (۱۵) افزایش می یابد.

گزارش های متناقض از مطالعات انجام شده بر روی ارتباط رزیستین انسانی با مقاومت به انسولین و دیابت وجود دارد (۸). اگرچه همبستگی مثبت بین سطح رزیستین با مقاومت به انسولین در بسیاری از گزارش ها دیده می شود (۱۶)، اما در برخی پژوهش ها ارتباطی بین رزیستین با مقاومت به انسولین یافت نشد (۱۶ و ۱۷). عملکرد رزیستین در تغییر متابولیسم گلوکز، تاثیر بر سیگنالینگ گیرنده انسولین است که با کاهش عملکرد انتقال دهنده گلوکز در سطح سلول یا با القا یک مهارکننده سیگنالینگ انسولین، بر روی هموستاز طبیعی گلوکز اثر می گذارد (۱۸). تحقیقات تجربی نشان داده است تزریق رزیستین نوترکیب منجر به اختلال در تحمل گلوکز می شود، رزیستین اثر مهاری انسولین را در تولید گلوکز از کبد خنثی کرده و جذب گلوکز توسط عضلات اسکلتی را مستقل از ناقلان گلوکز (GLUT-4) کاهش می دهد (۱۳). بنابراین رزیستین موجب افزایش گلوکز خون و مقاومت به انسولین می شود (۱۵).

مقاومت به انسولین با مهار اکسیداسیون لیپید و افزایش سنتز اسیدهای چرب و تری گلیسیرید، یک عامل کلیدی در ایجاد کبد چرب است (۱۹). بنابراین در بیماران مبتلا به NAFLD، غلظت رزیستین بالاتر از گروه کنترل می باشد. رزیستین با التهاب کبد و شدت فیبروز همبستگی مثبت دارد (۱۵ و ۱۹). NAFLD یک وضعیت متابولیسمی پیچیده است که شیوه زندگی و عوامل ژنتیکی در بروز آن موثر است. ژن های مؤثر بر مقاومت به انسولین، متابولیسم اسیدهای چرب، استرس اکسیداتیو و رشد فیبروز ژن های کاندید مطالعه در NAFLD هستند. ارتباط پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی با NAFLD در برخی جمعیت ها مورد

۸۰- سانتی گراد در پژوهشگاه غدد درون ریز و متابولیسم نگه داری شد.

تعیین شاخص‌های تن سنجی و بیوشیمیایی: شاخص توده بدنی (Body mass index-BMI) بازتابی صحیح از درصد چربی بدن است (۲۲) که از تقسیم وزن فرد بر حسب کیلوگرم بر قد بر حسب متر مربع محاسبه می‌شود (اندازه گیری وزن به وسیله ترازو سکا و اندازه گیری قد به وسیله مترسکا). فاکتورهای بیوشیمیایی مانند قند خون ناشتا (fasting-FBS)، تری گلیسیرید (triglycerides-TG)، کلسترول (CHOL)، لیپوپروتئین‌های با وزن مولکولی بالا بر روی سرم نمونه‌های مورد نظر اندازه گیری شدند. سطح گلوکز با کیت تشخیص گلوکز شرکت پارس آزمون با روش فتومتریک اندازه گیری شد. سطح کلسترول و تری گلیسیرید به روش رنگ سنجی آنزیمی اندازه گیری شد. سطح سرمی رزیستین و انسولین با روش ELISA که به ترتیب از کمپانی ZellBio آلمان و مرکودیا سوئد تهیه شده بود، اندازه گیری شد. مقاومت به انسولین بر اساس فرمول HOMA-IR=گلوکز ناشتا × سرم (میلی مول/لیتر) × انسولین ناشتا سرم (میلی واحد/لیتر) / ۲۲/۵ محاسبه گردید (۲۳). در این پژوهش برای استخراج DNA ژنومی از روش salting out با استفاده از پروتئیناز K استفاده گردید.

تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم rs1862513 با استفاده از روش PCR-RFLP انجام شد: ابتدا پرایمر توسط نرم افزار Gene runner طراحی و سپس از شرکت پیشگام تهیه شد. میزان اختصاصی بودن پرایمر انتخاب شده از طریق سایت www.ncbi.nlm.nih.gov.com و برنامه ی Blast مورد بررسی قرار گرفت. توالی پرایمر فوروارد و ریورس به ترتیب شامل 5'-TGTCATTCTACCCAGAGACA-3' و 5'-TGGGCTCAGCTAACCAAATC-3' بود. تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم rs1862513 با روش PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) صورت گرفت. بدین منظور تکثیر قطعات حامل پلی مورفیسم rs1862513

بررسی قرار گرفته است (۱۹) و ارتباط پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن رزیستین با افزایش خطر ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی و دیابت نوع ۲ در برخی جمعیت ها گزارش شده است (۱۹ و ۲۰). پلی مورفیسم rs1862513 در ناحیه پروموتور ژن رزیستین قرار دارد بر اساس گزارش محققان این پلی مورفیسم با دیابت، مقاومت به انسولین، چاقی (۲۰) و کبد چرب غیرالکلی (۲۱) در برخی جمعیت‌ها ارتباط دارد.

با توجه به گزارش‌های متناقض از ارتباط پلی مورفیسم rs1862513 با سطح رزیستین، دیابت، کبد چرب غیر الکلی، مقاومت به انسولین و پارامترهای متابولیکی مطالعه حاضر جهت بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs1862513 در ژن رزیستین با پارامترهای متابولیکی و مقاومت به انسولین برای اولین بار در جمعیت زنان ایرانی انجام می‌شود.

روش کار

مطالعه مورد- شاهدهی حاضر جهت بررسی پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین با پارامترهای متابولیکی و مقاومت به انسولین است. شرکت کنندگان در این مطالعه از مراجعه کنندگان به بیمارستان بوعلی و امیرالمومنین بودند. ۶۰ زن بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و ۶۰ زن سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران کبد چرب غیر الکلی براساس یافته های سونوگرافی و تایید کبد چرب انتخاب شدند. شرط ورود به این مطالعه عدم مصرف الکل و داروهای متابولیکی بود. همه افراد شرکت کننده در این مطالعه با رضایت آگاهانه وارد شدند و به افراد توضیحات کامل از اهداف طرح داده شد. شناسه اخلاق برای این پژوهش IR.IAU.PIAU.REC.1400.001 می باشد.

پس از اندازه گیری قد و وزن ۱۰ میلی لیتر نمونه خون محیطی از شرکت کنندگان گرفته شد که ۵ میلی لیتر در لوله حاوی ضد انعقاد خون (EDTA، ۲۰ میلی گرم) جهت استخراج DNA و باقی مانده آن در لوله ای فاقد ضد انعقاد ریخته شد. حدود ۵ دقیقه بعد از لخته شدن خون در دمای اتاق، لوله فاقد ضد انعقاد خون سانتریفیوژ (۱۰ دقیقه ۳۰۰ rpm) و سرم جدا و در دمای

شد. قطعات حاصل از شکست محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز و در دستگاه ژل داک بررسی و ژنوتیپ تعیین شد.

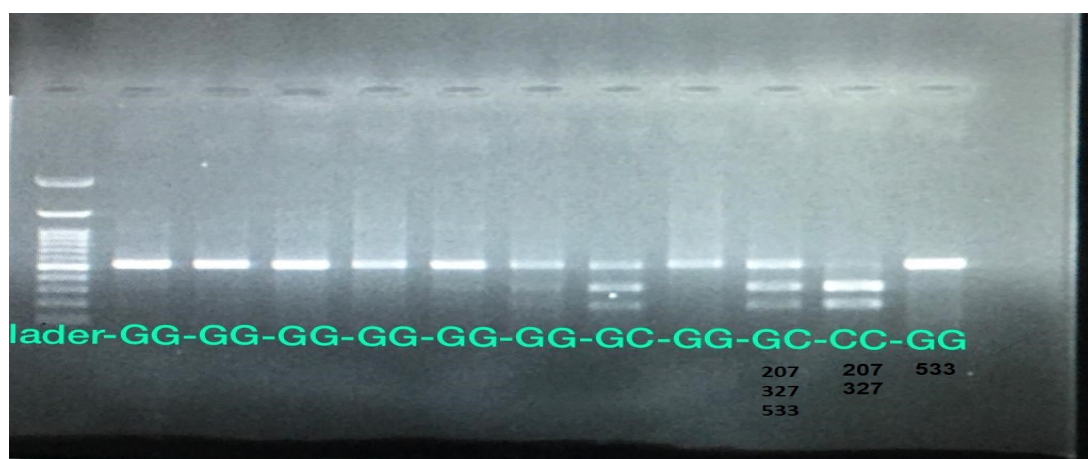
در این مطالعه برای تجزیه و تحلیل داده های آماری و بررسی فرضیات تحقیق با بهره گیری از نرم افزار آماری SPSS از آماره های توصیفی و آزمون های استنباطی متناسب با نوع داده ها و متغیرها استفاده گردید. برای استفاده از شاخص های مناسب آمار توصیفی و آمار استنباطی با استفاده از آزمون کلموگروف - اسمیرنوف توزیع متغیرهای مورد مطالعه مشخص شد. برای تجزیه و تحلیل فرضیه های تحقیق از آزمون تی مستقل، من ویتنی و کای دو بهره گرفته شد. عوامل کمی با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرنوف از نظر وضعیت نرمال بودن مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه متغیرها میان دو گروه مورد و شاهد در صورت عدم برقراری شرط نرمال بودن، از آزمون من ویتنی و کراسکال والیس و در حالت نرمال بودن از آزمون تی مستقل و ANOVA استفاده شد. عوامل کیفی با استفاده از آزمون کای دو یا فیشر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج حاصل از شکست محصول PCR توسط آنزیم محدود کننده بر روی ژل آگارز در شکل آمده است.

ژن رزیستین توسط واکنش زنجیره ای پلیمر از انجام شد و با استفاده از تکنیک RFLP و آنزیم BbSI مورد ارزیابی قرار گرفت.

برای تکثیر قطعه حامل پلی مورفیه سم rs1862513 از روش PCR یک توالی ۵۳۴ جفت بازی در دستگاه ترموسایکلر (thermal cycler) تکثیر گردید. مقادیر استفاده شده برای PCR شامل ۱۲/۵ میکرولیتر مس-ترمیکس، ۱ میکرولیتر از پرایمر Forward، ۱ میکرولیتر از پرایمر Reverse و ۹/۵ میکرولیتر آب مقطر و یک میکرولیتر DNA با غلظت ۱۰۰ نانو گرم و با حجم کلی ۲۵ میکرولیتر تهیه شد و سپس میکروتیوب در دستگاه ترموسایکلر و طبق برنامه مورد نظر قرار گرفت که شامل مرحله دناتوراسیون (Denaturation) ابتدایی در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۴ دقیقه، سپس ۴۰ سیکل شامل مرحله دناتوراسیون، ۱ دقیقه در ۹۴ درجه سانتی گراد، مرحله اتصال ۱ دقیقه در دمای ۵۵ درجه سانتی گراد، مرحله طویل سازی ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد، سپس مرحله گسترش نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد انجام شد. در این مرحله برای تعیین ژنوتیپ های rs1862513 از آنزیم محدود کننده BbSI استفاده شد. مخلوط حاصل از محصول PCR، آنزیم و بافر در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد در انکو باتور Thermo مارک Heraeus به مدت ۱۶ ساعت قرار داده



شکل ۱- نتیجه هضم آنزیمی قطعه حامل پلی مورفیه سم rs1862513: طول باندها ۳۲۷bp، ۲۰۷bp، ۵۳۴ bp است. نمونه ها با یک باند نشان دهنده ژنوتیپ GG، ۵۳۴ bp و دوباند نشان دهنده ژنوتیپ CC، ۲۰۷bp، ۳۲۷bp و سه باند با طول های ۲۰۷، ۳۲۷، ۵۳۴ جفت باز نشان دهنده ژنوتیپ GC است.

انجام شد. نتایج نشان داد که در زنان بیمار حامل ژنوتیپ‌های مختلف فقط در سطح HDL تفاوت معنی دار وجود دارد و در سایر متغیرها تفاوت معنی دار وجود ندارد، اما در زنان سالم حامل ژنوتیپ‌های مختلف در سطح رزیستین، نمایه توده بدنی، سن و HDL تفاوت معنی داری یافت شد (جدول ۲).

ارتباط سطح رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی: همبستگی رزیستین با متغیرها در افراد سالم و بیمار با استفاده از آزمون اسپیرمن انجام شد. نتایج نشان داد در افراد سالم رزیستین ارتباط مثبتی با LDL ($r = 0.492$ ، $p = 0.045$) و تری گلیسیرید ($r = 0.472$ ، $p = 0.041$) و ارتباط منفی با HDL ($r = -0.632$ ، $p = 0.006$) دارد. در پژوهش حاضر ارتباط معنی داری بین رزیستین و متغیرها در افراد بیمار مشاهده نشد (جدول ۳).

ارتباط ژنوتیپ‌ها با بیماری کبد چرب غیرالکلی و مقاومت به انسولین: تحلیل رگرسیون برای ژنوتیپ‌ها در زنان سالم و زنان مبتلا به NAFLD انجام شد. فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs1862513 نشان داد که فراوانی ژنوتیپ‌های CC و GC در زنان سالم و بیمار تفاوت معنی دار دارد و این ژنوتیپ‌ها با بیماری کبد چرب غیرالکلی ارتباط دارند.

همچنین فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین در زنان مقاوم و حساس به انسولین بررسی گردید (اگر مقدار HOMA زنان شرکت

ژنوتیپ GG با یک باند با طول ۵۳۴ جفت باز مشخص گردید. ژنوتیپ CC با دو باند با طول‌های ۲۰۷ و ۳۲۷ جفت باز و ژنوتیپ GC با سه باند با طول‌های ۲۰۷، ۳۲۷، ۵۳۴ جفت باز نمایش داده شد. ژنوتیپ‌ها روی شکل ۱ نشان داده شده است.

مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی در افراد سالم و بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی: بررسی مشخصات بیوشیمیایی و دموگرافیک در دو گروه زنان سالم و زنان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های تی مستقل و من ویتنی انجام شد. میانگین سنی زنان شرکت کننده در گروه بیمار $45/45 \pm 9/62$ سال و در گروه کنترل $10 \pm 82/36/55$ سال بود که تفاوت معنی دار است ($P < 0.000$). یافته‌ها نشان داد سطح رزیستین، قند ناشتا، انسولین و HOMA در زنان مبتلا به NAFLD بیشتر از افراد سالم است و اختلاف معنی داری است، اما سطح HDL در زنان سالم بیشتر از بیمار و تفاوت معنی دار بود. در این مطالعه تفاوتی در سطح کلسترول، LDL و تری گلیسرید بین افراد سالم و بیمار مشاهده نشد (جدول ۱).

مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی در زنان سالم و بیمار حامل ژنوتیپ‌های CC, GC, GG: بررسی متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی در حاملین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs1862513 در گروه سالم و بیمار با استفاده از آزمون ANOVA و کراسکالوالیس

جدول ۱- مقایسه میانگین‌ها در زنان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و سالم

P value	کنترل	بیمار	متغیرها
0.000	$36/55 \pm 10/82$	$45/45 \pm 9/62$	سن (سال)
0.000	$24/81 \pm 4/76$	$29/82 \pm 5/00$	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
0.000	$5/01 \pm 2/91$	$18/77 \pm 19/11$	رزیستین (نانو گرم بر میلی لیتر)
0.000	$51/40 \pm 10/88$	$35/14 \pm 12/53$	HDL (میلی گرم بردسی لیتر)
0.113	$117/22 \pm 56/49$	$145/75 \pm 70/65$	تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)
0.018	$87/03 \pm 8/46$	$93/59 \pm 17/30$	قند ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)
0.019	$11/41 \pm 11/56$	$19/60 \pm 21/31$	انسولین (میلی یونیت بر لیتر)
0.051	$105/00 \pm 23/54$	$89/92 \pm 36/68$	LDL (میلی گرم بردسی لیتر)
0.456	$166/37 \pm 43/00$	$175/62 \pm 50/86$	کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)
0.007	$2/44 \pm 2/45$	$4/52 \pm 4/72$	HOMA

جدول ۲- توزیع متغیرها در ژنوتیپ‌های rs1862513 در زنان بیمار و شاهد

متغیر کمی	GG	GC	CC	Pvalue سالم	Pvalue بیمار
سن (سال)	شاهد ۳۷/۶±۸/۶۵	بیمار ۳۶/۷۶±۱۱/۷۴	۳۲/۰±۱/۴۱	۰/۰۴۷	۰/۵۴۳
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	شاهد ۲۸/۵۶±۳/۲۳	بیمار ۲۴/۳۳±۵/۲۵	۲/۲۰±۲۲/۳۲	۰/۰۰۱	۰/۲۷۵
رزیستین (نانو گرم بر میلی لیتر)	شاهد ۵/۸۶±۳/۱۰	بیمار ۴/۶۲±۲/۹۱	۶/۰۴±۲/۴۷	۰/۰۲۵	۰/۵۳۷
HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	شاهد ۳۸/۶۶±۱۶/۱۰	بیمار ۲۹/۸۳±۵/۳۳	۳۳/۶۰±۱۱/۹۰	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	شاهد ۱۳۵/۶۲±۶۲/۶۵	بیمار ۱۲۷/۴۲±۴۶/۴۶	۱۲۵/۲۰±۴۱/۶۲	۰/۲۰۱	۰/۹۰۳
قند ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	شاهد ۹۵/۰۰±۱۲/۶۵	بیمار ۹۸/۲۸±۱۴/۶۲	۸۵/۵۰±۱۴/۸۴	۰/۱۱۸	۰/۸۰۸
انسولین (میلی یونیت بر لیتر)	شاهد ۲۳/۹۰±۱۸/۳۱	بیمار ۱۰/۷۰±۷/۳۷	۶/۵۹±۱/۰۲	۰/۱۵۰	۰/۳۳۲
LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	شاهد ۱۱۹/۶۶±۴۳/۰۰	بیمار ۹۷/۹۳±۱۵/۶۹	۱۳۶/۰۰±۸/۴۸	۰/۶۵۰	۰/۳۰۲
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	شاهد ۱۸۱/۵۶±۳۷/۸۱	بیمار ۱۸۳/۷۵±۴۲/۷۶	۲۰۷/۵۰±۵۷/۷۰	۰/۲۰۸	۰/۲۰۲
HOMA	شاهد ۶/۵۸±۵/۲۰	بیمار ۲/۵۶±۱/۸۱	۱/۴۵±۰/۰۲	۰/۱۴۵	۰/۲۷۵

جدول ۳- ارتباط رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی در افراد سالم و بیمار

متغیر کمی	بیمار	ضریب همبستگی	سالم	ضریب همبستگی
	P	r	P	r
HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۱۲۱	۰/۲۹۹	۰/۰۰۶	-۰/۶۳۲
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۴۸۸	-۰/۱۳۲	۰/۰۴۱	-۰/۴۷۲
قند ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۴۸۲	۰/۱۳۴	۰/۵۷۹	۰/۱۰۰
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۰/۸۱۷	-۰/۰۴۴	۰/۳۹۳	۰/۱۵۴
انسولین (میلی یونیت بر لیتر)	۰/۱۵۸	-۰/۲۶۴	۰/۰۸۸	۰/۳۰۲
LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۸۳۸	-۰/۰۳۹	۰/۰۴۵	۰/۴۹۲
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۶۵۵	۰/۰۸۵	۰/۱۷۶	۰/۳۱۵
سن (سال)	۰/۵۷۷	-۰/۱۰۶	۰/۴۱۳	۰/۱۵۵
HOMA	۰/۳۰۳	-۰/۱۹۵	۰/۰۷۹	۰/۳۱۰

معنی داری وجود ندارد (جدول ۴).

بحث

رزیستین آدیپوکاین مترشحه از بافت چربی می‌باشد. رزیستین موجب القای آپوپتوز و اختلال در عملکرد سلول‌های بتا پانکراس شده و مقاومت به انسولین را در

کننده کمتر از ۲/۶ باشد، حساس به انسولین و اگر بزرگ‌تر یا مساوی ۲/۶ باشد، زنان مقاوم به انسولین می‌باشند) که تفاوت معنی دار در فراوانی ژنوتیپ‌های CC,GC, GG بین گروه حساس به انسولین و مقاوم به انسولین یافت نشد. به عبارتی بین پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین و مقاومت به انسولین ارتباط

جدول ۴- توزیع ژنوتیپ های rs1862513 ژن رزیستین در گروه مورد مطالعه

ژنوتایپ	بیمار	سالم	OR (CI-95%)	P value
CC	۵ (۱۸)	۲ (۵)	۴/۲۳۹ (۰/۷۶-۲۳/۶۴)	۰/۱۰۰
GC	۷ (۲۵)	۳۰ (۷۳)	۰/۱۲۲ (۰/۰۴-۰/۳۶)	۰/۰۰۰
GG	۱۶ (۵۷)	۹ (۲۲)	۴/۷۴۱ (۱/۶۵-۱۳/۵۷)	۰/۰۰۴
ژنوتایپ	مقاوم به انسولین	حساس به انسولین		
CC	۲ (۱۰)	۵ (۱۰)	۰/۹۷۸ (۰/۱۷-۵/۵۱)	۰/۹۸۰
GC	۸ (۴۰)	۲۹ (۵۹)	۰/۴۶۰ (۰/۱۵-۱/۳۲)	۰/۱۵۱
GG	۱۰ (۵۰)	۱۵ (۳۱)	۲/۲۶۷ (۰/۷۸-۶/۵۸)	۰/۱۳۳

بین سطح رزیستین پلازما و دیابت مشاهده نکردند (۳۲).

در پژوهش حاضر تفاوت معنی دار در سطوح رزیستین، نمایه توده بدنی، سن و HDL در ژنوتیپ های پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین در افراد سالم یافت شد و در افراد بیمار این تفاوت در سطح HDL یافت شد. در مطالعه ای که در لهستان صورت گرفت، مشابه مطالعه حاضر نشان داده شد که بین پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین و نمایه توده بدنی ارتباط معنی دار وجود دارد (۳۳). کانارزینا و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند برخلاف پژوهش حاضر بین پلی مورفیسم rs1862513 و بیان ژن رزیستین ارتباط معنی دار وجود ندارد (۲۸). همچنین بکرز و همکاران در مطالعه ای در جمعیت زن مشاهده کردند بین پلی مورفیسم rs1862513 ژن رزیستین با نمایه توده بدنی ارتباط معنی داری وجود ندارد (۳۴). در مطالعه ای مقطعی که بر روی ۲۰۷۸ نفر از جمعیت ژاپن انجام شد، ارتباط معنی داری بین HDL و سن و سطوح رزیستین با پلی مورفیسم ۴۲۰- مشاهده شد که این نتیجه در افراد سالم و بیمار مطالعه حاضر دیده شد (۳۵). مشابه با پژوهش حاضر در مطالعه ای در افراد مبتلا به سرطان کولورکتال در سال ۲۰۱۵ ارتباط بین پلی مورفیسم C-420G و سطوح HDL مشاهده شد (۳۶).

از نظر همبستگی رزیستین با متغیرهای بیوشیمیایی در افراد سالم و بیمار نشان داده شد در افراد سالم رزیستین ارتباط مثبتی با LDL و تری گلیسرید و ارتباط منفی با HDL دارد. برخلاف پژوهش حاضر مطالعه آروهیکو و همکاران نشان داد بین سطح

کبد افزایش می دهد (۲۴). افزایش رزیستین در التهابات به وضوح دیده شده است و مطالعات نشان می دهد ارتباط زیادی میان رزیستین با چاقی التهاب و مقاومت به انسولین وجود دارد (۲۰ و ۲۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد از نظر مقایسه متغیرها بین زنان سالم و بیمار تفاوت معنی دار در سن، نمایه توده بدنی، رزیستین، HDL، LDL، قند ناشتا و HOMA وجود دارد، اما سایر متغیرها اختلاف معنی دار نشان ندادند. مطالعات قبلی گزارش کردند که سطوح سرمی رزیستین در بیماران مبتلا به NAFLD در مقایسه با افراد سالم بالاتر (۲۵)، کمتر (۲۶) یا تفاوت معنی داری نداشتند (۲۷)، اما اکثر مطالعات نشان دادند سطوح سرمی رزیستین در بیماران مبتلا به NAFLD به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم است و به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص NAFLD معرفی شده است (۲۸ و ۲۹). در سال ۲۰۱۰، سان و همکاران با انجام یک مطالعه مورد - شاهدهی به این نتیجه رسیدند که سطح رزیستین پلازما بر رگزایی موثر و در نتیجه در متاستاز سرطان موثر بوده و در بیماران مبتلا به سرطان پستان، به طور قابل توجهی بالاتر از افراد نرمال است که این نتایج نشان می دهد که رزیستین با بیماری های التهابی و سرطان ارتباط دارد (۳۰). در مطالعه ای توسط کانگ که به بررسی سرطان پستان در یک جمعیت کره ای پرداخته بود همانند مطالعه حاضر گزارش شد که سطح رزیستین پلازما در مبتلایان به سرطان پستان نسبت به افراد نرمال بیشتر است (۳۱). برخلاف پژوهش حاضر لی و همکاران طی مطالعه ای بر روی نوجوانان چاق دیابتی نوع ۲ و غیر دیابتی تفاوتی

رزيستين پلا سما و HDL ارتباط وجود ندارد. همچنين در همين مطالعه نشان داده شد برخلاف پژوهش حاضر ارتباط معنی داری بين رزيستين سرم با تری گليسيريد وجود ندارد (۳۷). علت تفاوت نتايج می تواند جنسيت و تعداد افراد مورد بررسی باشد.

تحليل رگرسيونی برای ژنوتیپ ها در زنان مبتلا به كبد چرب غير الكلی و زنان سالم و در دو گروه ح ساس به انسولين و مقاوم به انسولين نشان داد كه ژنوتیپ های پلی مورفيسم rs1862513 در بروز بیماری كبد چرب غير الكلی نقش دارد، اما ارتباطی با مقاومت به انسولين ندارد. توزيع فراوانی ژنوتیپ ها در گروه بندی HOMA نشان داد كه ژنوتیپ های پلی مورفيسم rs1862513 ژن رزيستين با مقاومت به انسولين ارتباط ندارد. در جمعيت مطالعه حاضر ارتباط معنی دار بين پلی مورفيسم rs1862513 رزيستين با كبد چرب مشاهده شد. هاروهيكو و همكاران سال ۲۰۰۴ رابطه بين پلی مورفيسم های ژن رزيستين و ديابت نوع ۲ را مطالعه كردند. اين محققين ارتباط پلی مورفيسم rs1862513 رزيستين را در ح ساسيت به ديابت نوع ۲ بررسی كردند و نتايج نشان داد كه اين پلی مورفيسم با ديابت نوع ۲ ارتباط معنی داری دارد (۳۸)؛ همانند پژوهش حاضر كه ارتباط پلی مورفيسم rs1862513 رزيستين با كبد چرب مشاهده شد.

در پژوهش حاضر ارتباط پلی مورفيسم rs1862513 ژن رزيستين با مقاومت به انسولين نشان داد ارتباطی بين آن ها وجود ندارد. مشابه با نتايج مطالعه حاضر در مطالعه تخشيد و همكاران نیز نشان داده شد بين پلی مورفيسم rs1862513 ژن رزيستين با مقاومت به انسولين ارتباط معنی دار وجود ندارد (۱۸). همچنين ماكينو و همكاران نشان دادند در افراد ديابتي بين پلی مورفيسم rs1862513 ژن رزيستين با مقاومت به انسولين ارتباط معنی دار وجود ندارد (۳۹). مخالف با مطالعه حاضر هاروهيكو و همكاران نشان دادند در افراد مبتلا به ديابت نوع ۲ بين پلی مورفيسم rs1862513 با مقاومت به انسولين ارتباط معنی دار وجود دارد (۳۸). ژانگ و همكاران سال ۲۰۱۵ گزارش كردند پلی مورفيسم C/G-۴۲۰ ژن رزيستين، گلوكتايون پراكسيداز

و سيگار كشيدن هر سه اثر افزايشی در خطر ابتلا به بیماری كبد چرب غير الكلی دارند كه همسو با مطالعه حاضر، ارتباط معنی داری بين ژنوتیپ رزيستين و خطر ابتلا به بیماری كبد چرب غير الكلی مشاهده كردند (۹). در مطالعه ای تحت عنوان پلی مورفيسم های rs2274907 ژن امنيتين و rs1862513 ژن رزيستين همانند اين مطالعه نشان داده شد پلی مورفيسم rs1862513 با بیماری كبد چرب غير الكلی ارتباط دارد (۱۹). پژوهشی در جمعيتی از زنان شيراز در افراد مبتلا به سرطان پستان نشان داد همسو با پژوهش حاضر بين پلی مورفيسم rs1862513 و سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود دارد (۴۰). اما مطالعه ای در تركيبه بر روی ارتباط پلی مورفيسم rs1862513 و استعداد ابتلا به سرطان كولون انجام شد كه مخالف با مطالعه حاضر ارتباط معنی داری را بين ژنوتیپ های اين پلی مورفيسم و سرطان كولون نشان نداد (۴۰). همسو با پژوهش حاضر، مطالعه ای در ايران سال ۲۰۱۵ انجام شد كه نشان داد ارتباط معنی داری بين پلی مورفيسم rs1862513 ژن رزيستين و خطر ابتلا به ديابت بارداری وجود دارد (۸). دليل نتايج متفاوت و متناقض مطالعات می تواند جنسيت نمونه ها و حجم مطالعه و نوع بیماری مورد بررسی باشد.

از محدوديت های اين مطالعه، حجم كم نمونه بود كه علت آن تعداد كم افراد بدون سابقه مصرف داروی متابوليكي بود. همچنين همسان نبودن افراد سالم و بیمار از نظر سن و نمايه توده بدنی بود. پیشنهاد می شود بررسی ساير پلی مورفيسم های ژن رزيستين در بیماران مبتلا به كبد چرب و در درجات مختلف كبد چرب، ساير بیماری های متابوليكي و سرطان و در حجم بزرگتر انجام شود.

نتيجه گيري

با توجه به یافته های مطالعه حاضر سطح رزيستين در بين زنان سالم و بیمار تفاوت معنی دار داشت. سطح رزيستين با پلی مورفيسم rs1862513 در افراد سالم ارتباط معنی دار داشت. ژنوتیپ های پلی مورفيسم rs1862513 با كبد چرب غير الكلی ارتباط معنی دار

of polymorphisms of resistin gene promoter-420C/G, glutathione peroxidase-1 gene Pro198Leu and cigarette smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Chin Med.* 2015;128(18):2467-73.

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

11. Bednarska-Makaruk M, Graban A, Wiśniewska A, Łojkowska W, Bochyńska A, Gugala-Iwaniuk M, et al. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. *Biogerontology.* 2017;18(4):561-80.

12. Zare Z, Meshkibaf M, Hamaitkhah V, Ranjbaran R, Takhshid M. Positive correlation of resistin with blood lipids in gestational diabetes. *JABS.* 2013;3(4):330-5.

13. Zhang J, Pronyuk K, Kuliesh O, Chenghe S. Adiponectin, resistin and leptin: possible markers of metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Syndr.* 2015;4(212):2161-1017.1000212.

14. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112(1):91-100.

15. Abdel Monem SM, Fathy T, Shalaby SM, Wahab EA. Serum Resistin Level as a Diagnostic Marker in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *AJIED.* 2018;8(3):140-8.

16. Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(6):235-45.

17. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci.* 2005;109(3):243-56.

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(1):1-7.

19. Kohan L, Safarpur M, Abdollahi H. Omentin-1 rs2274907 and resistin rs1862513 polymorphisms influence genetic susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Biol Res Commun.* 2016;5(1):11.

20. De Luis D, Izaola O, Primo D, Aller R. Effect of the rs1862513 variant of resistin gene on insulin resistance and resistin levels after two hypocaloric diets with different fat distribution in subjects with obesity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:3865-72.

21. Francisco V, Sanz MJ, Real JT, Marques P, Capuozzo M, Ait Eldjoudi D, Gualillo O. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? *Biology.* 2022;11(8):1237.

داشت، اما با مقاومت به انسولین ارتباط معنی دار نداشت. با توجه به نتایج، پلی مورفیسم rs1862513 با بیماری کبد چرب غیر الکلی ارتباط دارد.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد است که با کد اخلاق IR.IAU.PIAU.REC.1400.001 انجام گرفته است. بدین وسیله از سرکارخانم خانپور و جناب آقای رضا اقبالی که در کارهای آزمایشگاهی مرا یاری کردند، صمیمانه کمال تشکر و قدردانی را دارم.

References

- Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol.* 2012;56(5):1145-51.
- Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. *Hepat Mon.* 2013;13(5).
- Shi T, Wu L, Ma W, Ju L, Bai M, Chen X, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and treatment in traditional Chinese medicine and western medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020.
- Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):101-9.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-54. e9.
- Boutari C, Perakakis N, Mantzoros CS. Association of adipokines with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab.* 2018;33(1):33-43.
- 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. *JABS.* 2020;10(2). (Persian)
- Mohammadzadeh G, ZARGHAMI N, Mobaseri M. Serum resistin concentration in obese diabetic patients: any possible relation to insulin resistance indices? *Int J Endocrinol Metab.* 2008;183-193.
- Zhang CX, Guo LK, Qin YM, Li GY. Interaction

22. Pandey R. Resistin, is there any role in the mediation of obesity, insulin resistance and type-II diabetes mellitus. *JOJCS*. 2018;6(3).
23. Qu H-Q, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PloS One*. 2011;6(6):e21041.
24. Filková M, Haluzík M, Gay S, Šenolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*. 2009;133(2):157-70.
25. Murad A, Hassan H, Husein H, Ayad A. Serum resistin levels in nonalcoholic fatty liver disease and their relationship to severity of liver disease. *JEMDSA*. 2010;15(1):53-6.
26. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ntali G, Esposito A, Burska A, Belloni E, Canu T, Ragogna F, Scifo P, Del Maschio A. Serum resistin and hepatic fat content in nondiabetic individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006;91(12):5122-5
27. Cho YK, Lee WY, Oh SY, Park JH, Kim HJ, Park DI, et al. Factors affecting the serum levels of adipokines in Korean male patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(77):1512-6.
28. Patoulias D. Serum Resistin as a Biomarker in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Is This a Road to be Taken? *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(4):454.
29. Han D, Chen J, Liu S, Zhang Z, Zhao Z, Jin W, Xin Y. Serum resistin levels in adult patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(4):484.
30. Sun CA, Wu MH, Chu CH, Chou YC, Hsu GC, Yang T, et al. Adipocytokine resistin and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):869-76.
31. Kang J-H, Yu B-Y, Youn D-S. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk. *J Korean Med Sci*. 2007;22(1):117-21.
32. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4848-56.
33. Musialik K, Miller-Kasprzak E, Walczak M, Markuszewski L, Bogdański P. The Association between Serum Resistin Level, Resistin (- 420C/G) Single Nucleotide Variant, and Markers of Endothelial Dysfunction, including Salt Taste Preference in Hypertensive Patients. *Nutrients*. 2022;14(9):1789.
34. Wang H, Chu WS, Hemphill C, Elbein SC. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2520-4.
35. Rose D, Komninou D, Stephenson G. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004;5(3):153-65.
36. Düzköylü Y, Arıkan S, Turan S, Yaylım İ, Doğan MB, Sarı S, et al. Possible relationship between the resistin gene C-420G polymorphism and colorectal cancer in a Turkish population. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(5):392-6.
37. Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H, et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism- 420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1501-6.
38. Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Kawata H, et al. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at- 420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):678-86.
39. Makino H, Shimizu I, Murao S, Kondo S, Tabara Y, Fujiyama M, et al. A pilot study suggests that the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at-420 may be an independent predictor of a reduction in fasting plasma glucose and insulin resistance by pioglitazone in type 2 diabetes. *Endocr J*. 2009;0908270327-.
40. Kohan L. Investigating the association of rs1862513 genetic variant in resistin gene with susceptibility to breast cancer. *JABS*. 2017;7(2):217-22. (Persian)