

فصل ۱۸. سندرم متابولیک

سندرم متابولیک مجموعه ای از ناهنجاری های متابولیک از جمله چاقی شکمی، مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی آتروژنیک (تری گلیسرید بالا و HDL-C پایین)، التهاب مزمن درجه پایین و فشار خون بالاست که معمولاً با هم جمع می شوند (تصویر ۱- ۱۸). سندرم متابولیک خطر بروز دیابت ملیتوس نوع II و بیماری های قلبی- عروقی را به شدت افزایش می دهد. البته افراد دارای این سندرم استعداد بالایی برای کبد چرب، سندرم تخمدان پلی کیستیک و سنگ صفراوی کلسترولی دارند.



تصویر ۱- ۱۸. ناهنجاری های مربوط به سندرم متابولیک

علل بروز سندرم متابولیک

چاقی و عدم تحرک کافی مهم ترین علل بروز سندرم متابولیک می باشند. سلول های چربی (Adipocytes) متعاقب افزایش توده چربی شروع به ترشح هورمون هایی مانند لپتین، رزیستین و سیتوکین هایی مانند $TNF-\alpha$ می کنند. علاوه بر این، سنتز هورمون آدیپونکتین در این سلول ها کاهش می یابد.

لپتین با سرکوب اشتها از افزایش توده چربی جلوگیری می کند. این هورمون به گیرنده خود در هسته قوسی هیپوتالاموس متصل می گردد و نورون های پروآپیوملانوکورتین (POMC) و رونوشت تنظیم شده با آفتماین و کوکائین (CART) که در سرکوب اشتها دخیل هستند را تحریک می کند. ضمناً، نورون های تولیدکننده نوروپپتید های تحریک کننده NPY (نوروپپتید Y) و پروتئین مربوط به آگوتی (AgRP) را مهار می نماید. در واقع لپتین با مقابله با چاقی یک نقش حفاظتی در بدن ایفا می کند.

اما رزیستین و $TNF-\alpha$ به چاقی و بروز سندرم متابولیک کمک می کنند.

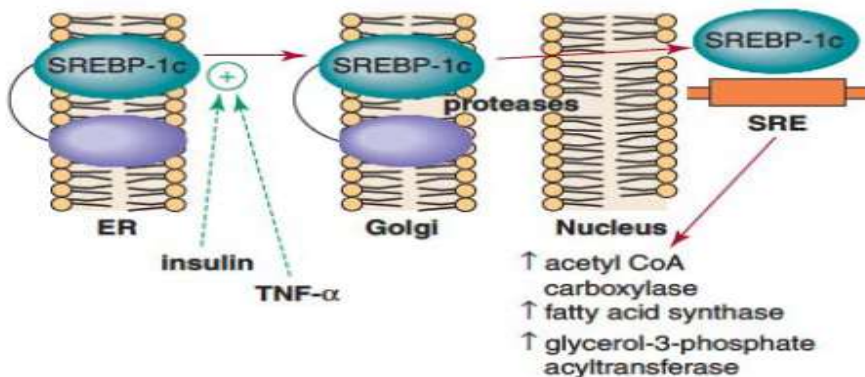
(۱) $TNF-\alpha$ ، لیپاز حساس به هورمون را فعال کرده که باعث افزایش اسیدهای چرب آزاد سرمی می شود. از طرفی دیگر لیپوپروتئین لیپاز را مهار می سازد که سرعت پاک شدن VLDL های غنی از TG را کاهش می دهد. افزایش ورود اسیدهای چرب به کبد سبب افزایش سنتز VLDL و فعال شدن فاکتور رونویسی SREBP-1 که در افزایش بیان ژن های بیوسنتز اسید چرب و TG دخالت دارد می شود. نتیجه خالص این عملکرد، افزایش TG خون به صورت VLDL است (تصویر ۲-۱۸).

(۲) $TNF-\alpha$ سبب کاهش بیان ژن های ABCA1، ABCG1، LCAT، ApoA-I و ApoA-IV می شود و بدین ترتیب سطح HDL خون را می کاهش.

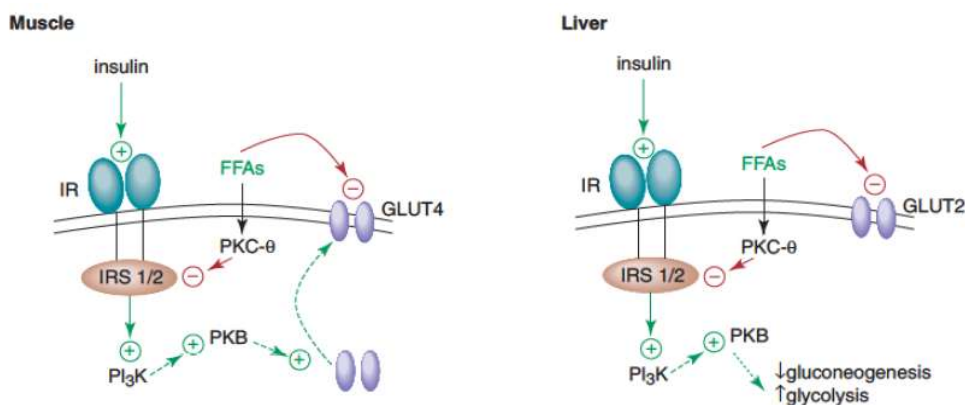
(۳) اسیدهای چرب، $PKC-\theta$ را فعال می سازند که سرین را در IRS-1 و IRS-2 فسفریله می کند. این فسفریلاسیون در مسیر پیام رسانی PKB انسولین مداخله می کند. در عضله این موضوع از انتقال GLUT4 به غشاء جلوگیری کرده و در کبد نیز با توانایی انسولین برای تنظیم کاهش گلوکونئوزنز مداخله ایجاد می کند (تصویر ۳-۱۸). علاوه بر آن، اسیدهای چرب مهار کننده رقابتی جذب گلوکز به وسیله GLUT4 در عضله و GLUT2 در کبد می باشند. کاهش جذب گلوکز به وسیله ماهیچه و کبد و افزایش تولید گلوکز توسط کبد منجر به هیپرگلیسمی می شود.

(۴) در مراحل اولیه چاقی، پانکراس با تولید بیشتر انسولین اقدام به تنظیم سطح گلوکز در محدوده نرمال یا نزدیک به نرمال می کند. اگر چه پانکراس نمی تواند افزایش تولید انسولین را به طور دائم اعمال کند. در این حالت است که شرایط فرد به سمت دیابت نوع II سوق پیدا می کند. هیپرانسولینمی با تحریک سیستم عصبی سمپاتیک باعث حبس آب و سدیم، انقباض عروق و افزایش فشار خون می شود.

نکته: مسیرهای پیام رسان انسولین باعث افزایش تکثیر سلولی در بیشتر سلول ها می گردد و مشخص شده که چاقی با افزایش خطر ابتلا به انواع سرطان همراه است.



تصویر ۲-۱۸. تاثیر $TNF-\alpha$ بر بیان ژن آنزیم های دخیل در سنتز اسیدهای چرب و TG در کبد



تصویر ۳-۱۸. مکانیسم های دخیل در مقاومت به انسولین در عضله و کبد

آزمایش های تشخیص مقاومت به انسولین

آزمایش های HOMA-IR و QUICKI برای ارزیابی مقاومت به انسولین مورد استفاده قرار می گیرند. (۱) HOMA-IR^۱ یا مدل همئوستاتیک تشخیص مقاومت به انسولین یک سنجش غیر مستقیم است. میزان آن براساس سطوح گلوکز و انسولین ناشتا محاسبه می گردد. نحوه محاسبه آن به صورت زیر می باشد:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\left(\frac{\mu\text{U}}{\text{mL}}\right) \text{ انسولین ناشتا} \times \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right) \text{ گلوکز ناشتا}}{22/5}$$

تفسیر نتایج آن بدین صورت است:

- HOMA-IR کمتر از ۱: حساسیت به انسولین مطلوب است.
- HOMA-IR بالاتر از ۱/۹: مقاومت به انسولین اولیه را نشان می دهد.
- HOMA-IR بالاتر از ۲/۹: مقاومت به انسولین معنادار است.

(۲) QUICKI^۲ یا شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین نیز یک سنجش غیر مستقیم بوده و مقادیر آن براساس سطوح گلوکز و انسولین ناشتا محاسبه می گردد. همانطور که از نام آن مشخص

^۱ Homeostatic Model Assessment for Insuline Resistance

^۲ Quantitative Insuline Sensitivity Check Index

است، این آزمایش برای بررسی سنجش حساسیت به انسولین که رابطه عکس با مقاومت به انسولین دارد مورد استفاده قرار می گیرد. نحوه محاسبه آن به قرار زیر می باشد:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log \left[\left(\frac{\mu U}{mL} \right) + \left(\frac{mg}{dL} \right) \right]}$$

حدود QUICKI از ۰.۴۵٪ در افراد سالم تا ۰/۳ در دیابتی ها متغیر است. مقادیر کمتر از ۰/۳۴٪، مقاومت به انسولین را نشان می دهد.

سوالات

- ۱- میزان چه آدیپوکینی متعاقب چاقی افزایش می یابد؟
 الف) آدیپونکتین ب) رزیستین ج) $TNF-\alpha$ د) CRP
- ۲- $TNF-\alpha$ با تاثیر بر کدامیک از موارد زیر موجب کاهش تولید $Pre \beta-HDL$ می شود؟
 الف) ABCA1 و ApoA-I ب) ABCA1 و ApoB100 ج) ABCG1 و ApoA-I د) ABCG1 و ApoB100
- ۳- $PKC-\theta$ با فسفریلاسیون کدامیک از باقیمانده های آمینواسیدی زیر سبب اختلال در مسیر پیام رسانی انسولین می شود؟
 الف) تیروزین ب) ترئونین ج) سرین د) سیستئین
- ۴- کدامیک از فاکتورهای زیر در فعال سازی گلیسرول ۳- فسفات آسیل ترانسفراز دخیل هستند؟
 الف) $TNF-\alpha$ ، لپتین ب) رزیستین، انسولین ج) انسولین، لپتین د) $TNF-\alpha$ ، انسولین
- ۵- اسیدهای چرب سبب مهار کدامیک از GLUT های زیر در کبد می شوند؟
 الف) GLUT5 ب) GLUT3 ج) GLUT2 د) GLUT4
- ۶- چه محدوده ای از HOMA-IR، حکایت از مقاومت به انسولین اولیه است؟
 الف) $1/9 < H-IR < 1$ ب) $H-IR > 1$ ج) $1/9 < H-IR < 2/9$ د) $H-IR > 2/9$
- ۷- کدام تغییر هورمونی موجب افزایش فشار خون و شانس بروز سرطان در افراد چاق می گردد؟
 الف) هیپرانسولینمی ب) هیپرآلدوسترونمی ج) هیپرکورتیزولمی د) هیپوکالمی
- ۸- اصلی ترین دلیل افزایش مقدار گلوکز خون در افراد چاق کدام است؟
 الف) کاهش تولید انسولین توسط سلولهای بتا ب) ایجاد مقاومت به انسولین ج) کاهش تعداد سلولهای بتا د) افزایش تولید گلوکاگون توسط سلول های آلفا
- ۹- بیان ژن کدامیک از آنزیم های زیر توسط SREBP افزایش می یابد؟
 الف) استیل کوآ کربوکسیلاز ب) PEP کربوکسی کیناز ج) پروتئین کیناز B د) فسفو فروکتوکیناز