

ارتباط غلظت سرمی ابستاتین با عملکرد تیروئید

سیدعلی امامی^۱، محمدرضا ناظم^۱، دکتر بهرام یغمایی^۱، نوید پورزردشت^۱، دکتر رضا شکرریز فومنی^۲، دکتر مهدی هدایتی^۳

(۱) گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، (۲) گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، (۳) مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران نشانی مکاتبه‌ی نویسندگان: تهران، ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر مهدی هدایتی؛
 e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: ابستاتین هورمون پپتیدی معدی-روده‌ای می‌باشد و سوخت و ساز قند و چربی، وزن بدن و هم‌ایستایی انرژی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. داده‌ها در مورد ارتباط پپتیدهای معده با بیماری‌های تیروئیدی بسیار اندک می‌باشد. پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط غلظت سرمی ابستاتین با عملکرد تیروئید در افراد کم‌کار و پرکار تحت بالینی تیروئید انجام گرفت. **مواد و روش‌ها:** پژوهش حاضر روی ۳۵ نفر با کم‌کاری تیروئید، ۳۵ نفر با پرکاری تیروئید و ۳۵ نفر یوتیروئید (شاهد)، مراجعه‌کننده به پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و سوخت و ساز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت. سطح سرمی ابستاتین، FT3، FT4، TSH، انسولین، گلوکز و هم‌چنین BMI در تمام آزمودنی‌ها ارزیابی گردید. ابستاتین سرمی با روش الایزا، FT3 و FT4 به روش الکتروکمی لومینسانس ایمونواسی و TSH با روش ایمونورادیومتری اسی اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون تی، آنالیز واریانس یک طرفه و همبستگی پیرسون به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ تحلیل شدند. **یافته‌ها:** غلظت ابستاتین سرم در هر دو گروه کم‌کار و پرکار تیروئیدی (به ترتیب: 0.04 ± 0.01 و 0.05 ± 0.02 نانوگرم بر میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه شاهد (0.09 ± 0.01 نانوگرم بر میلی‌لیتر)، کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.001$). همبستگی معنی‌داری میان غلظت سرمی ابستاتین با FT3 و FT4 مشاهده نگردید. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های بررسی حاضر به طور معنی‌دار ارتباط غلظت سرمی ابستاتین با عملکرد تیروئید را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: ابستاتین، کم‌کاری تیروئید، پرکاری تیروئید، تحت بالینی

دریافت مقاله: ۹۱/۵/۳۱ - دریافت اصلاحیه: ۹۱/۸/۲ - پذیرش مقاله: ۹۱/۸/۶

مقدمه

معده یک اندام به شکل غده‌ی درون‌ریز بسیار فعال به حساب می‌آید که از راه جریان خون و عصب واگ با مغز ارتباطی دوسویه دارد (محور معدی - مغزی)، به ویژه به واسطه‌ی پپتیدهای تنظیمی ابستاتین و گرلین که در دهه‌ی

اخیر شناسایی شده‌اند. ابستاتین^۱ هورمونی حاوی ۲۳ اسیدآمینو می‌باشد که از ژن گرلین بیان شده ولی آنتاگونیست گرلین محسوب می‌گردد. در حقیقت گرلین و ابستاتین هر دو از پری پروگرلین با تغییرات پس ترجمه‌ای

مواد و روش‌ها

بررسی حاضر یک مطالعه‌ی مورد - شاهدهی بود که روی افراد دارای اختلالات تیروئید، مراجعه کننده به پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت. در این پژوهش ۳۵ نفر با کم‌کاری تیروئید و ۳۵ نفر با پرکاری تیروئید تازه تشخیص، بدون پیشینه بیماری‌های تیروئیدی و قبل از هر گونه اقدام درمانی به طور تصادفی انتخاب گردیدند. اختلالات تیروئیدی این افراد بر اساس سنجش‌های آزمایشگاهی به تایید رسید. در بررسی حاضر کم‌کاری تحت بالینی به مواردی گفته شد که سطح TSH بالاتر از حد پیشینه‌ی طبیعی (بیشتر از ۱۰ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر) و سطح FT4 و FT3 در محدوده‌ی طبیعی بود. همچنین، پرکاری تحت بالینی به مواردی اطلاق گردید که سطح TSH پایین تر از حد کمینه‌ی طبیعی (کمتر از ۱/۰ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر) و سطح FT4 و FT3 در محدوده‌ی طبیعی بود. در پژوهش حاضر افرادی به عنوان یوتیروئید در نظر گرفته شدند که مقدار TSH آن‌ها در محدوده‌ی ۰/۳-۵/۵ (میلی واحد بین‌المللی بر لیتر) و سطح FT4 و FT3 در محدوده‌ی طبیعی قرار داشت. در بررسی کنونی مقدار TSH سرمی تمام یوتیروئیدها در محدوده‌ی ۲/۰-۵/۴ (میلی واحد بین‌المللی بر لیتر) بود. به عبارت دیگر غلظت TSH بیشتر از ۱۰ به عنوان کم‌کاری تیروئید و کمتر از ۰/۱ (میلی واحد بین‌المللی بر لیتر) به عنوان پرکاری تیروئید تحت بالینی در نظر گرفته شدند (بر اساس راهنمای انجمن تیروئید آمریکا). گروه شاهد شامل ۳۵ نفر با عملکرد طبیعی تیروئید را از میان افراد یوتیروئید بود. سه گروه از نظر سن، جنس و نمایه‌ی توده‌ی بدن، به منظور حذف عوامل مداخله‌گر موثر بر سطح سرمی ابستاتین، با هم تطبیق داده شدند. هیچ‌یک از سه گروه مبتلا به دیابت و یا بیماری‌های کبدی، کلیوی، قلبی - عروقی و سرطان نبودند. افراد یاد شده سیگاری نبوده و در ضمن داروهای تیروئیدی، کاهنده‌ی فشار و کاهنده‌ی چربی خون مصرف نمی‌کردند. داده‌های آمارنگاری به وسیله‌ی پرسش‌نامه جمع‌آوری گردید. داده‌های تن‌سنجی شامل قد، وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن اندازه‌گیری و ثبت گردیدند. از تمام آزمودنی‌ها رضایت‌نامه‌ی آگاهانه، کتبی و مورد تایید کمیته‌ی اخلاق پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم اخذ شد.

متفاوت مشتق می‌شوند.^۱ گیرنده‌ی ابستاتین (GPR39)^۱ در بافت‌های معده، روده، پانکراس، هیپوفیز، هیپوتالاموس و چربی وجود دارد.^{۲،۳} ابستاتین در سوخت و ساز انرژی، گلوکز و چربی، تنظیم وزن بدن و ترشح انسولین دخالت دارد. همچنین، کاهنده‌ی اشتها بوده، و سبب کاهش تخلیه‌ی معده و انقباض‌های روده‌ای می‌گردد.^{۴-۷} این پپتید با چاقی و دیابت نیز ارتباط دارد.^{۸-۱۱}

هورمون‌های تیروئیدی از مهم‌ترین عوامل تنظیمی سوخت و ساز پایه محسوب می‌گردد. عملکردهای گوناگون بدن مانند سوخت و ساز کربوهیدرات‌ها و لیپیدها، مصرف انرژی، اکسیژن و همچنین ساخت، ترشح، سوخت و ساز و غلظت سرمی بسیاری از هورمون‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند.^{۱۲-۱۴} هورمون‌های T3، T4 و TSH مهم‌ترین نشان‌گرهای وضعیت عملکردی غده تیروئید می‌باشند. تغییر میزان سرمی هورمون‌های تیروئیدی با اختلالات بیوشیمی و بالینی مانند کم‌کاری و پرکاری تیروئید همراه است. این اختلالات اثرات شگرفی بر تعادل انرژی، سوخت و ساز کلی بدن، اشتها و نمایه‌ی توده‌ی بدن به جا می‌گذارند.^{۱۵-۱۹}

بنابراین محورهای معدی - مغزی و تیروئید به واسطه‌ی هورمون‌ها بر سوخت و ساز قند و چربی، وزن بدن، اشتها و هم‌ایستایی انرژی تاثیر مهمی دارند. پژوهش حاضر به منظور شناخت بهتر ارتباط دو محور یاد شده با یکدیگر و اهمیت آن در بروز بیماری‌های متابولیکی صورت گرفت. در صورت تایید ارتباط یاد شده شاید بتوان ابستاتین را به عنوان معیار مناسبی در تشخیص زودرس اختلالات تحت‌بالینی تیروئید توصیف نمود. با وجود این‌که دیس‌تیروئیدیسمⁱⁱ (اختلال عملکرد تیروئید) رایج‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز بوده و در کشور ما نیز بسیار شایع است، ولی تاکنون در ایران پژوهشی پیرامون ارتباط هورمون‌های یاد شده گزارش نشده است. تا آنجا که بررسی گردید در گزارش‌ها و مقاله‌های خارجی نیز تاکنون تنها یک مورد پژوهش^{۲۰} چاپ گردیده است (پژوهش کوزویسز و همکاران). بنابراین پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط غلظت سرمی هورمون ابستاتین با عملکرد تیروئید در افراد کم‌کار و پرکار تحت بالینی تیروئید انجام گرفت.

i - G protein-coupled receptor 39

ii - Dysthyroidism

در جدول ۱ آورده شده و نیز مقادیر سرمی هورمون‌های FT3، FT4 و TSH در جدول ۱ نشان داده شده است. محدوده‌ی TSH در افراد شاهد یوتیروئید ۴/۵-۲ میلی‌واحد بین‌المللی بر لیتر بود.

جدول ۱- ویژگی‌های آمارنگاری تن‌سنجی، آمارنگاری و بیوشیمیایی سه گروه: شاهد، کم‌کار و پرکار تیروئید

گروه	شاهد	کم‌کار	پرکار
متغیر	یوتیروئید	تیروئید	تیروئید
تعداد (نفر)	۲۵	۲۵	۲۵
جنسیت	۱۳/۲۲	۱۳/۲۲	*۱۳/۲۲
سن (سال)	۷/۵۰±۱۰ [†]	۵۲/۵±۱۳/۶	۵۴/۵±۱۱/۹
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۹±۲/۳	۲۹/۶±۲/۴	۲۸/۵±۲/۱
گلوکز (میلی‌گرم بر صد میلی‌لیتر)	§۹۱/۶±۱۱/۶	§۹۷/۸±۱۰	¶۱۰۶/۵±۱۷/۳
انسولین (میلی واحد بر لیتر)	§۸/۹۴±۱/۸۰	۱۰/۶۵±۲/۸۱	¶۱۳/۸۵±۳/۱۲
شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	§۲/۰۲±۰/۵۳	§۲/۵۶±۰/۷۷	¶۳/۲۶±۰/۹۷

* نسبت زن به مرد، [†] اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند، [‡] اختلاف معنی‌دار بین گروه کم‌کار و پرکار تیروئید ($P<۰/۰۵$)، [§] اختلاف معنی‌دار بین گروه شاهد و کم‌کار تیروئید ($P<۰/۰۵$)، ^{||} اختلاف معنی‌دار بین گروه شاهد و پرکار تیروئید ($P<۰/۰۰۱$)، [¶] اختلاف معنی‌دار بین گروه کم‌کار و پرکار تیروئید ($P<۰/۰۰۱$).

غلظت سرمی ابستاتین در بیماران کم‌کاری تیروئید ($۰/۰۴±۰/۰۱$) نانوگرم بر میلی‌لیتر) کمتر از گروه شاهد ($۰/۰۹±۰/۰۱$) نانوگرم بر میلی‌لیتر) و با اختلاف معنی‌دار ($P<۰/۰۰۱$) به دست آمد. همچنین، سطح سرمی ابستاتین در پرکاری تیروئید ($۰/۰۵±۰/۰۲$) نانوگرم بر میلی‌لیتر) کاهش چشمگیری در مقایسه با گروه شاهد نشان داد ($P<۰/۰۰۱$). غلظت سرمی ابستاتین در دو گروه بیماران تفاوت محسوسی با هم نداشت ($P=۰/۳۹$) (جدول ۲). غلظت سرمی گلوکز، انسولین و نیز شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های کم‌کار و پرکار تیروئیدی در مقایسه با کنترل افزایش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد (جدول ۱).

هیچ همبستگی معنی‌داری بین سطح سرمی ابستاتین با هورمون‌های FT3، FT4، TSH و BMI مشاهده نشد (جدول ۳). در تمام افراد (سه گروه) مورد بررسی غلظت سرمی ابستاتین با انسولین همبستگی را نشان داد ($r = -۰/۲۹$) و ($P=۰/۰۰۶$).

از تمام افراد در وضعیت ناشتا ۵ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد. پس از ۵ دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق و انعقاد، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفوژ گردیدند. سرم‌های به دست آمده تا زمان سنجش در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. غلظت سرمی ابستاتین به روش الایزا با استفاده از کیت الایزا ابستاتین انسانی (شرکت Cusabio Biothech- ژاپن) با حساسیت ۱/۲ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و ضریب تغییرات درون آزمونی ۸٪ تعیین شد. سطح TSH سرمی به روش ایمونورادیو اسی (IRMA) با استفاده از کیت TurboTSH [125I] IRMA kit، شرکت Izotop- مجارستان) با حساسیت ۰/۰۱۱ (میلی واحد بین‌المللی بر لیتر) و مقادیر سرمی FT3 و FT4 به روش الکتروکمی لومینسانس ایمونواسی (ECLIA) با استفاده از کیت Cobas، ساخت شرکت Roche - آلمان) به ترتیب با حساسیت ۰/۳۰ و ۰/۴۰ (پیکو مول بر لیتر) اندازه‌گیری شدند. سنجش انسولین توسط کیت الایزا (شرکت Mercodia - سوئد) با حساسیت ۱ (میلی واحد بر لیتر) انجام شد. گلوکز سرم به وسیله‌ی دستگاه اتوآنالایزر (Selectra 2 - هلند) اندازه‌گیری شد، همچنین برای اندازه‌گیری هورمون‌های FT3 و FT4 از دستگاه ایمونواسی آنالایزر (Cobas e 411، شرکت Roche - آلمان)، TSH از دستگاه گاما کانتر (Dream gamma - کره جنوبی) و برای آزمایش ابستاتین و انسولین از دستگاه الایزا ریدر (Tecan- اتریش) استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ انجام شد. با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف توزیع متغیرها مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های دارای توزیع نرمال به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شدند. برای مقایسه‌ی میانگین بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل و برای بررسی رابطه بین متغیرهای کمی در گروه‌ها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. برای مقایسه‌ی همزمان داده‌ها در سه گروه کم‌کاری تیروئیدی، پرکاری تیروئیدی و شاهد از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. در تمام آنالیزها سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های آمارنگاری، تن‌سنجی و بیوشیمیایی هر سه گروه کم‌کاری تیروئید، پرکاری تیروئید و یوتیروئید (شاهد)

جدول ۲ - مقایسه‌ی سطح سرمی هورمون‌ها در سه گروه: شاهد، کم‌کار تیروئید و پرکار تیروئید*

گروه متغیر	شاهد یوتیروئید	کم‌کار تیروئید	پرکار تیروئید
TSH (میلی واحد بین‌المللی بر لیتر)	۲/۸۱±۰/۷۴ [†]	۱۸/۲۵±۷/۹۶ [‡]	۰/۰۳±۰/۰۳ [§]
FT4 (پیکومول بر لیتر)	۱۴/۷۴±۲/۳۴ [†]	۱۲/۱۶±۳/۷۶ [‡]	۲۲/۲۱±۹/۹۵ [§]
FT3 (پیکومول بر لیتر)	۷/۸۲±۰/۵۳ [†]	۵/۷۷±۰/۳۴ [‡]	۱۰/۴۲±۰/۶۶ [§]
ابستاتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۰۹±۰/۰۱ [†]	۰/۰۴±۰/۰۱ [‡]	۰/۰۵±۰/۰۲ [§]

* اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. † اختلاف معنی‌دار بین گروه شاهد و پرکار تیروئید (P<۰/۰۰۱)، ‡ اختلاف معنی‌دار بین گروه شاهد و کم‌کار تیروئید (P<۰/۰۰۱)، § اختلاف معنی‌دار بین گروه کم‌کار و پرکار تیروئید (P<۰/۰۰۱)، ¶ اختلاف معنی‌دار بین گروه شاهد و کم‌کار تیروئید (P=۰/۰۰۸).

جدول ۳ - مقادیر همبستگی پیرسون ابستاتین با هورمون‌های تیروئیدی، TSH و نمایه‌ی توده‌ی بدن در سه گروه*

شاهد یوتیروئید				کم‌کاری تیروئید				پرکاری تیروئید			
BMI	FT3	FT4	TSH	BMI	FT3	FT4	TSH	BMI	FT3	FT4	TSH
۰/۱۳	۰/۰۹	-۰/۰۷	۰/۱۴ [†]	۰/۰۵	-۰/۲۶	۰/۱۷	-۰/۰۲	۰/۲۶۱	۰/۱۲	۰/۰۷	۰/۱۴
۰/۵۷	۰/۲۱	۰/۷۵	۰/۴۷ [‡]	۰/۷۹	۰/۱۲	۰/۳۳	۰/۹۰	۰/۱۳۲	۰/۴۷	۰/۶۶	۰/۴۳

* سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد. † ضریب همبستگی (Pearson Correlation)، ‡ ردیف ۲ سطح معنی‌داری (P-value).

بحث

در پژوهش حاضر سطح سرمی هورمون ابستاتین در بیماران با کم‌کاری تیروئیدی، پرکاری تیروئیدی و گروه شاهد ارزیابی گردید. غلظت سرمی این پپتید در دو گروه کم‌کار و پرکار تیروئید در مقایسه با کنترل کاهش قابل ملاحظه‌ای یافت. در حالی‌که مقادیر ابستاتین در دو گروه بیماران تفاوت محسوسی با هم نداشت (جدول ۲). این یافته‌ها بیانگر ارتباط نزدیک و معنی‌دار بین وضعیت عملکردی تیروئید با غلظت سرمی ابستاتین می‌باشد، بنابراین کم‌کاری و پرکاری تیروئید می‌تواند سبب کاهش سطح سرمی این هورمون گردد.

تاکنون پژوهش‌های بسیاری ارتباط سطح سرمی ابستاتین با چاقی، لاغری، دیابت، تعادل انرژی، اشتها و بی‌اشتهایی عصبی^۱ را بررسی کرده‌اند. در بیشتر بررسی‌ها غلظت ابستاتین در افراد چاق کاهش و در بی‌اشتهایی عصبی افزایش می‌یابد.^{۲۱-۲۳} بنابراین با توجه به ارتباط سطح سرمی ابستاتین با تغییرات وزن و اشتها از یک سو، ارتباط اختلالات تیروئیدی با تغییرات وزن و اشتها از سوی دیگر، ابستاتین می‌تواند با اختلالات تیروئید نیز مرتبط باشد. با وجود نقش ابستاتین، هورمون‌های تیروئیدی و TSH در سوخت و ساز

کلی بدن و همچنین، شیوع بالای اختلالات تیروئیدی، تاکنون پژوهشی در سطح کشور ارتباط سطح سرمی ابستاتین و هورمون‌های تیروئیدی را مورد بررسی قرار نداده است. در گزارش‌ها و مقاله‌های خارجی نیز تنها کوزویسز و همکاران (۲۰۱۰) این رابطه را مورد ارزیابی قرار دادند.^{۲۰} در پژوهش یاد شده اختلالات تیروئید با غلظت پلاسمایی ابستاتین در ارتباط بود، به طوری‌که این هورمون در افراد با کم‌کاری تیروئید افزایش و در بیماران تیروتوکسیکوز کاهش یافت (در مقایسه با کنترل). در پژوهش حاضر، کاهش سطح سرمی ابستاتین در گروه پرکاری تیروئید با نتیجه‌ی پژوهش کوزویسز و همکاران همخوانی دارد. اما یافته‌های بررسی حاضر در مورد بیماران کم‌کاری تیروئید، برخلاف یافته‌های این پژوهش‌گران نشانگر کاهش ابستاتین می‌باشد (جدول ۲). لازم به یادآوری است برخلاف وجود ارتباط میان سطح قند خون و انسولین با اشتها و ارتباط ابستاتین با اشتها، بر خلاف پژوهش حاضر، در بررسی کوزویسز و همکاران سطح انسولین و گلوکز بررسی نشده است. همچنین، تعداد افراد بیشتری در پژوهش حاضر شرکت نمودند. در ضمن بیماری آزمودنی‌ها در بررسی حاضر تازه تشخیص داشته شده بود و پیشینه‌ی بیماری‌های تیروئیدی نداشتند، در حالی‌که بررسی کوزویسز و همکاران روی بیماران دچار

پیام دهی ابستاتین، که تاکنون شناسایی نشده، ضروری به نظر می‌رسد. همچنین، به احتمال زیاد آنزیم‌های کربوکسی پپتیداز E و پپتیدیل - آمید مونواکسیژناز (PAM) که در سنتز ابستاتین از پیش ساز پری پرو گرلین نقش دارند،^{۴۰} ممکن است توسط انسولین یا گلوکز (به ویژه در مقاومت به انسولین) مهار شوند و در نتیجه سطح سرمی ابستاتین کاهش یابد.

بر اساس داده‌های پژوهش حاضر، ارتباط غلظت سرمی ابستاتین با کم‌کاری و پرکاری تیروئید مشهود است و اختلالات تیروئیدی منجر به کاهش قابل توجه مقادیر سرمی این هورمون می‌گردند. به علاوه وضعیت عملکردی غده‌ی تیروئید با واسطه‌ی گلوکز و انسولین می‌تواند پیش‌بینی کننده‌ی غلظت سرمی ابستاتین باشد. در آینده‌ی نزدیک، ابستاتین می‌تواند به عنوان معیار مناسبی در تشخیص زودرس اختلالات تحت بالینی تیروئید مطرح گردد (در کنار TSH، به عنوان تایید کننده). بنابراین شاید بتوان ابستاتین را به عنوان واسطه‌ی تنظیمی مهمی در برقراری ارتباط میان محور معدی - مغزی و تیروئید در نظر گرفت.

از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر کم بودن تعداد نمونه‌ها بود، بنابراین لازم است در این زمینه پژوهشی مشابه، با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر و آینده‌نگر انجام شود. به دلیل هزینه‌ی بالای کیت‌های تحقیقاتی، ارزیابی همزمان ابستاتین با هورمون‌های گرلین، لپتین، آدیپونکتین و سایر سیتوکین‌ها نیز مقدور نبود.

انجام بررسی‌های بیشتر پیرامون نقش و عملکرد ابستاتین، برای درک دقیق ارتباطات غدد درون‌ریز میان اختلالات تیروئیدی با سایر بیماری‌ها سوخت و سازی ضروری به نظر می‌رسد. ارزیابی این هورمون در بیماران دیابتی دارای اختلال تیروئید و افراد چاق (Obese) دارای اختلال تیروئید نیز توصیه می‌شود.

سپاسگزاری: از مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کارکنان آزمایشگاه هورمون شناسی و تمام بیماران و افراد شرکت‌کننده در این پژوهش، صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

کم‌کاری تیروئیدی که تیروئیدکتومی (به دلیل سرطان) شده بودند و بیماران پرکاری تیروئید تیروتوکسیکوز انجام گرفت. پژوهش حاضر نخستین گزارشی است که نشان می‌دهد سطح سرمی ابستاتین در هر دو گروه بیماران کم‌کار و پرکار تحت بالینی تیروئید کاهش می‌یابد.

بررسی‌ها نشان داده‌اند در افراد دیابتی و شرایط مقاومت به انسولین سطح سرمی ابستاتین کاهش می‌یابد.^{۶۱،۶۲} در وضعیت ناشتایی غلظت سرمی ابستاتین بالا بوده ولی گلوکز و انسولین سرمی پایین می‌باشند.^{۲۴،۲۲،۲۳} در بررسی حاضر میزان قند خون و انسولین سرم در دو گروه کم‌کار و پرکار تیروئید در مقایسه با کنترل افزایش محسوسی را نشان داد (جدول ۱). همچنین، غلظت ابستاتین در افراد با کم‌کاری و پرکاری تیروئید نسبت به افراد با عملکرد طبیعی تیروئید کمتر بود، به علاوه غلظت سرمی ابستاتین با انسولین همبستگی منفی معنی‌داری نشان داد. در نتیجه افزایش انسولین و گلوکز سرم در هر دو گروه کم‌کار و پرکار تیروئید می‌تواند توجیه کننده‌ی کاهش همسو غلظت ابستاتین در این دو گروه باشد. البته سازوکار اثر گلوکز و انسولین بر ساخت، سوخت و ساز و پیام دهی ابستاتین هنوز روشن نیست، اما تاثیر گلوکز بر اشتها و تاثیر انسولین بر قند خون از یافته‌های شناخته شده می‌باشد.

بر اساس بررسی‌های دیگر، عملکرد تیروئید تولید، ترشح، سوخت و ساز و غلظت سرمی بسیاری از هورمون‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد.^{۲۴-۲۶} از آنجا که هورمون‌های تیروئیدی در ترشح گرلین از معده دخیل هستند،^{۲۷} به نظر می‌رسد در ترشح ابستاتین نیز نقش داشته باشند (با توجه به بیان ژنی مشترک). به علاوه، چندین آنزیم استراز از جمله بوتیریل کولین استراز و کربوکسیل استراز در تجزیه‌ی گرلین نقش داشته که توسط هورمون‌های تیروئیدی فعال می‌شوند، به طوری‌که در ناهنجاری‌های تیروئید (دیس تیروئیدیسم) سطح فعالیت این آنزیم‌ها کاهش می‌یابد،^{۲۸،۲۹} و به نظر می‌رسد این آنزیم‌ها ممکن است در تجزیه ابستاتین نیز نقش داشته باشند (توجیه دیگری بر کاهش ابستاتین در هر دو گروه). بنابراین بررسی دقیق سازوکار مولکولی تاثیر هورمون‌های تیروئیدی و TSH بر تولید، سوخت و ساز و

References

1. Guallilo O, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C. One ancestor, several peptides post-translational modificatio-

ns of preproghrelin generate several peptides with antithetical effects. Mol Cell Endocrinol 2006; 256: 1-8.
2. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by

- the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-9.
3. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinol* 2007; 148: 1648-53.
 4. Camina JP, Campos JF, Caminos JE, Dieguez C, Casanueva FF. Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. *J Cell Physiol* 2007; 211: 1-9.
 5. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 907-12.
 6. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-79.
 7. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 129-35.
 8. Kapica M, Zabielska M, Puzio I, Jankowska A, Kato I, Kuwahara A, et al. Obestatin stimulates the secretion of pancreatic juice enzymes through a vagal pathway in anaesthetized rats – preliminary results. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 3: S123–30.
 9. Mészárosová M, Sirotkin AV, Grossmann R, Darlak K, Valenzuela F. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2008; 108: 196–207.
 10. Ren A, Guo Z, Wang Y, Lin L, Zheng X, Yuan W. Obestatin, obesity and diabetes. *Peptide* 2009; 30: 439-44.
 11. Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese woman. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 295-301.
 12. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and basal metabolic rate. *Thyroid* 2008; 18: 141-4.
 13. Kundu S, Pramanik M, Roy S, De J, Biswas A, Ray AK. Maintenance of brain thyroid hormone level during peripheral hypothyroid condition in adult rat. *Life Sci* 2006; 79: 1450-5.
 14. Iglesias P, Díez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. *Cytokine* 2007; 40: 61-70.
 15. Liverini G, Iossa S, Barletta A. Relationship between resting metabolism and hepatic metabolism: effect of hypothyroidism and 24 hours fasting. *Horm Res* 1992; 38: 154–9.
 16. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287–293.
 17. Iossa S, Liverini G, Barletta A. Relationship between the resting metabolic rate and hepatic metabolism in rats: effect of hyperthyroidism and fasting for 24 h. *J Endocrinol* 1992; 135: 45–51.
 18. Walton KW, Scott PJ, Dykes PW, Davies JW. The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alterations of the metabolism and turn-over of 131-I-low-density lipoproteins in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Clin Sci* 1965; 29: 217-38.
 19. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 487–91.
 20. Kosowicz J, Baumann-Antczak A, Ruchala M, Gryczynska M, Gurgula E, Sowinski J. Thyroid hormones affect plasma ghrelin and obestatin levels. *Horm Metab Res* 2011; 43: 121-5.
 21. Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amיתי H, Sakoguchi T, et al. Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 252-5.
 22. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Scognamiglio P, Maj M. Plasma obestatin, ghrelin, and ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4418–21.
 23. Zhang N, Yuan C, Li Z, Li J, Li X, Li C, et al. Meta-analysis of the relationship between obestatin and ghrelin levels and the ghrelin/obestatin ratio with respect to obesity. *Am J Med Sci* 2011; 341: 48-55.
 24. Hsieh C-J, Wang PW. Serum concentrations of adiponectin in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Endocr J* 2008; 55: 489-94.
 25. Caixas A, Tirado R, Vendrell J, Gallart L, Magia A, Simon I, et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroidism subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol* 2009; 71: 733-8.
 26. Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Elbeg S, Yetkin I, Cakir N, et al. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism. *Horm Res* 2006; 65: 295-9.
 27. Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 194-206.
 28. De Vriese C, Gregorie F, Lema-Kisoka R, Waelbroeck M, Robberecht P, Delporte C. Ghrelin degradation by serum and tissue homogenates: identification of the cleavage sites. *Endocrinol* 2004; 145: 4997–5005.
 29. Legrand C, Ghandour MS, Clos J. Histochemical and biochemical studies of butylcholinesterase activity in adult and developing cerebellum. Effects of abnormal thyroid state and undernutrition. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1983; 9: 433-53.
 30. Garg A. The ongoing saga of obestatin: is it a hormone? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3396-8.

Original Article

Association of Serum Obestatin Concentration with Thyroid Function

Emami SA¹, Nazem MR¹, Yaghmaei B¹, Pourzardosht N¹, Shekarriz R², Hedayati M³

¹Department of Clinical Biochemistry, & ²Department of Public Health and Community Medicine, Faculty of Medicine & ³Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 21/08/2012 Accepted: 27/10/2012

Abstract

Introduction: Obestatin is a gastrointestinal-peptide hormone which influences glucose and lipid metabolism, body weight and energy homeostasis. Very little is known about the association between gut peptides and thyroid diseases. The aim of the present study was to investigate the association between serum concentrations of obestatin and thyroid function in subclinical hypothyroid and hyperthyroid subjects. **Materials and Methods:** This study was performed on 35 hypothyroid, 35 hyperthyroid and 35 euthyroid subjects (controls) who referred to the Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. In all participants, serum levels of obestatin, TSH, FT3, FT4, insulin, glucose as well as BMI were assessed. Serum obestatin, FT3, FT4 and TSH were measured by ELISA, Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) and Immunoradiometric assay (IRMA), respectively. Data were analyzed by T-test, One-Way ANOVA and Pearson correlation using SPSS 16. **Results:** Serum concentrations of obestatin in both hypothyroidism and hyperthyroidism (0.04 ± 0.01 and 0.05 ± 0.02 ng/ml respectively) were significantly lower than in the control group (0.09 ± 0.01 ng/ml), (P -value < 0.001). No significant correlations were observed between serum levels of obestatin and FT3, FT4, and TSH. **Conclusion:** Our results indicated obestatin concentrations were significantly associated with thyroid function.

Keywords: Obestatin, Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Subclinical