

سطح سرمی هورمون رزیستین و پروتئین واکنشگر C در سرطان مدولاری تیروئید: یک شاخص تشخیصی بالقوه

نجوا احمدی پور^۱، دکتر مهدی هدایتی^۲، دکتر غلامحسین ریاضی^۳

۱) گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۳) مرکز تحقیقات بیوشیمی بیوفیزیک دانشگاه تهران، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، بزرگراه شهید چمران، ولنجک خیابان یمن، ابتدای خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دکتر مهدی هدایتی؛
e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: رزیستین و پروتئین واکنشگر C، مترشحه از بافت چربی، اثرات اندوکرائینی، پاراکرائینی و اتوکرائینی موثری بر متابولیسم و فعالیت‌های التهابی دارند. محققان دخالت التهاب و هورمون‌های بافت چربی در سرطان‌ها را مطرح کرده‌اند. سرطان مدولاری تیروئید تا ۱۰ درصد سرطان‌های تیروئید را در بر می‌گیرد. هدف از این مطالعه، بررسی سطح سرمی رزیستین و پروتئین واکنشگر C در افراد مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، ۹۰ نفر، شامل ۲۱ مرد (۲۹±۱۳/۹۱ ساله) و ۲۴ زن (۲۹/۰±۱۴/۵۲ ساله) مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید و ۲۴ مرد (۲۳/۰۸±۱۱/۵۸ ساله) و ۲۱ زن (۳۱/۵۲±۱۴/۳۸ ساله) سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. غلظت‌های سرمی هورمون رزیستین و پروتئین واکنشگر C در دو گروه با روش الیزا اندازه‌گیری شدند. قد و وزن اندازه‌گیری و نمایه‌ی توده‌ی بدنی محاسبه شد. نتایج به دست آمده توسط نرم‌افزار Medcalc نسخه ۱۴/۸ با روش t مستقل تحلیل شدند. **یافته‌ها:** دو گروه از لحاظ میانگین سنی و نمایه‌ی توده‌ی بدنی اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. میانگین هندسی لگاریتم غلظت سرمی رزیستین در گروه شاهد ۲/۳۶ و در گروه بیمار ۱/۴۴ بود و این اختلاف با آزمون t مستقل معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۹). غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C بین دو گروه معنی‌دار نبود (p>۰/۰۵). **نتیجه‌گیری:** احتمالاً بتوان از اختلاف معنی‌دار میزان رزیستین در وضعیت سرطان مدولاری تیروئید نسبت به وضعیت سالم، به عنوان شاخص کمکی در تشخیص یا تایید سرطان مدولاری تیروئید استفاده کرد.

واژگان کلیدی: رزیستین، پروتئین واکنشگر C، سرطان مدولاری تیروئید، نمایه‌ی توده‌ی بدنی

دریافت مقاله: ۹۵/۶/۱۳ دریافت اصلاحیه: ۹۵/۸/۱۷ - پذیرش مقاله: ۹۵/۸/۱۸

مقدمه

امروزه اختلالات تیروئیدی شایع‌ترین اختلال غدد درون-ریز محسوب می‌شوند.^۱ سرطان تیروئید، یک نئوپلاسم نادر است که به طور عمده از سلول‌های اپتالیال مشتق می‌شوند.^۲ سرطان‌های تیروئید معمولاً به چهار نوع پاپیلاری، فولیکولار، آناپلاستیک و مدولاری تقسیم می‌شوند.^۳ سه نوع اول از سلول‌های فولیکولار منشأ می‌گیرند.^۴ تومورهای پاپیلاری و

فولیکولار شایع‌تر هستند و به کندی رشد می‌کنند، اما احتمال عود بیماری در آن‌ها بالاست.

سرطان مدولاری تیروئید (MTCⁱ) توموری بدخیم با منشأ سلول‌های پارافولیکولار یا سلول‌های سی مشتق شده از ستیج عصبی است. این سلول‌ها توانایی تولید و ترشح کلسی‌تونین را دارند و مسئول ۵ تا ۱۰ درصد کل انواع سرطان‌های تیروئید هستند و تمایل به ایجاد تومور دو طرفه با شیوعی حدود ۰/۳ تا ۱/۳۷ درصد دارند. سرطان مدولاری

نسبت به نوع پاپیلاری تهاجمی‌تر است.^۶ هم‌چنین حدود ۲۵ درصد موارد سرطان مدولاری از نوع ارثی و ۷۵ درصد آن از نوع تک‌گیر است و نوع ارثی MTC دارای الگویی وراثتی، اتوزوم بارز با نفوذ متغیر و وابسته به سن است.^۷ به طور کلی، اختلالات وراثتی به دلیل موتاسیون بر روی پروتئین‌کودن RET که بر روی کروموزوم ۱۰ قرار دارد، بروز می‌کنند.^{۷-۱۰}

بافت چربی زیر جلدی ۸۰ درصد چربی بدن را تشکیل می‌دهد. بافت چربی مهم‌ترین منبع ذخیره‌ی انرژی بدن است که با ترشح پروتئین‌های اختصاصی (سایتوکاین‌ها و هورمون‌ها) در تنظیم پاسخ‌های فیزیولوژیک عمده‌ای، همچون کنترل تبادل انرژی، التهاب و هموستاز نقش دارد. لپتین^۱، رزیستین^۲، اینترلوکین شش^۳ (IL-6) و فاکتور نکروزکننده α ^۴ از جمله پروتئین‌های مترشح توسط بافت چربی هستند. از اعمال غیر متابولیک بافت چرب می‌توان به عایق حرارتی، عایق الکتریکی و ضربه‌گیر مکانیکی اشاره کرد.^{۱۱،۱۲}

رزیستین هورمونی پپتیدی و غنی از سیستئین است که به طور عمده در ذخایر چربی شکمی ساخته می‌شود و ساختارهای بلوری رزیستین نشان می‌دهد که ترکیبی از چند زیر واحد است که با هم برهم‌کنش غیرکووالانسی دارند و در نهایت ساختار آن را تشکیل می‌دهند؛ هم‌چنین طول پپتید رزیستین در انسان ۱۰۸ اسید آمینه و در موش ۱۱۴ اسید آمینه است.^{۱۳،۱۴} به طور کلی، در انسان تنها مقادیر کمی رزیستین در بافت چربی و بیشتر در مغز استخوان، طحال، بافت ریه و جفت بیان می‌شود. رزیستین در طی تمایز مونوسیت ماکروفاژ نیز تولید می‌شود.^{۱۵} این هورمون به عنوان یکی از علایم التهاب تصلب شرایین شناخته می‌شود و از عوامل مهم پیش‌بینی‌کننده بیماری‌های قلبی عروقی و سکتته است. افزایش مقادیر آن در خون بیشتر در شرایط التهاب سیستمیک به وجود می‌آید؛ افزایش رزیستین در خون و یا هایپر رزیستینمی تحمل گلوکز را دچار نقص کرده و مقاومت به انسولین را درکند افزایش و فعالیت انسولین را دچار نقص می‌کند.^{۱۶،۱۷}

گاهی فرایند تولید سلول‌های سازنده بافت‌های گوناگون از جمله تیروئید دچار اختلال می‌شود. سلول‌های جدید

هنگامی تشکیل می‌شوند که بدن نیازی به آن‌ها ندارد که این سلول‌های اضافی اغلب موجب توده‌ای از بافت می‌شود که به آن تومور گفته می‌شود. التهاب مزمن، یک عامل خطر شناخته‌ای شده در سرطان سلول‌های اپیتلیال است. التهاب، هم به عنوان علت و هم به عنوان معلول سرطان است. التهاب با افزایش سایتوکاین‌ها در القای سنتز پروستاگلاندین‌ها موثر است. رشد تومور نیز غالباً با توقف سیستم ایمنی در ارتباط است. تورم اولین پاسخ ایمنی به عفونت است که منجر به تجمع لکوسیت‌ها و ترشح سایتوکاین‌های پیش‌تاز تورم می‌شود و رزیستین در افزایش نسخه‌برداری سایتوکاین‌های تورم شامل فاکتور نکروز کننده الف و اینترلوکین شش شرکت می‌کند.^{۱۸}

پروتئین واکنش‌گر C یا (CRP) یک نشان‌گر التهاب سیستمیک و پاسخ فاز حاد است که در پاسخ به آسیب سلولی یا بافتی، ساخت آن تحریک می‌شود. این شاخص التهابی از ویژگی‌های خاصی برخوردار است. در انسان، CRP از پروتئین‌های خانوادگی پنتراکسین است و شامل ۲۶۰ اسید آمینه است که به صورت قرینه در اطراف یک منفذ مرکزی قرار می‌گیرند.^{۱۹} بیان ژن CRP در چربی زیرپوستی ناحیه شکم صورت می‌گیرد که این موضوع نشانگر ارتباط مستقیم توده‌ی چربی با CRP در خون است.^{۲۰} سطوح پلاسمایی آن تحت تاثیر عواملی مانند چاقی، دیابت و بیماری‌های قلبی و عروقی قرار می‌گیرد؛ هم‌چنین CRP یکی از نشانه‌های اصلی عفونت‌های باکتریایی و ویروسی، تب روماتیسمی و سرطان‌های بدخیم در مطالعات بالینی است. IL-6 یکی از مهم‌ترین عوامل تحریک‌کننده‌ی تولید CRP است.^{۲۱،۲۲}

با توجه به تولید IL-6 در بافت چربی، نشانه‌هایی از تحریک این بافت به تولید CRP مشاهده شده است. مطالعات بسیاری پیرامون ارتباط هورمون‌های بافت چربی با انواع اختلالات تیروئیدی، به ویژه سرطان‌های تیروئید صورت گرفته است؛ در برخی سرطان‌ها مانند کولورکتال تغییر سطح رزیستین وجود دارد و سطح آن وابسته به بافت چربی، اضافه وزن و چاقی است.^{۲۳} با توجه به نقش کلیدی هورمون رزیستین در دیابت نوع دو، چاقی، التهاب و اختلالات تیروئید می‌توان آن را انتخاب مناسبی برای بررسی ارتباط با MTC دانست.^{۲۴} از طرفی با توجه به ارتباط CRP در التهابات و

i - Leptin

ii - Resistin

iii- Interlukin 6

iv- Tumor Necrosis Factor Alfa

v - C- reactive protein

نمونه‌های این تحقیق برگرفته از بخشی از نمونه‌های طرح مصوب با کد پژوهشی ۷۳۹ و کد اخلاق ۹۳۱۱۰۱۲۳۴۶ ECRIES بودند. حدود ۲ میلی‌لیتر خون از ورید آنتی‌کوبیتال دست چپ در وضعیت نشسته از افراد مبتلا به MTC و افراد سالم گرفته شد که در لوله‌های آزمایش جهت لخته شدن، ۵ دقیقه در دمای آزمایشگاه انکوبه می‌شدند. نمونه‌ها در Eppendorf AG, Hamburg, (Centrifuge 5702R, Germany) ۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جهت جداسازی نمونه‌ی سرم، سانتریفوژ شدند. نمونه‌های سرم تا قبل از انجام آزمایشات در دمای منفی ۸۰ درجه نگهداری شدند. آزمایشات انجام شده بر روی گروه‌های شاهد و آزمون، شامل سنجش هورمون رزیستین و CRP با روش الیازی ساندویچی بود. از دستگاه خوانشگر الیزا (کمپانی TECAN اتریش) مدل (SUNRRISE) به منظور خواندن نتایج نهایی کیت‌های سنجش مذکور استفاده شد. هورمون رزیستین سرم با استفاده از کیت الیازی Human Resistin (Cusabio Biotech ELISA Kit) ساخت کشور چین، با حساسیت ۰/۰۷۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و درصد ضریب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب کمتر از ۸ و کمتر از ۱۰ درصد سنجیده شد. جهت اندازه‌گیری hs-CRP از کیت الیازی (Diagnostic Biochem Canada Inc, High Sensitivity C-reactive Protein ELISA Kit) ساخت کشور کانادا، با حساسیت ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و درصد ضریب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب کمتر از ۸/۳ و ۹/۹ درصد استفاده شد. سنجش میزان سرمی دو ترکیب مورد نظر طبق دستورالعمل کیت‌ها انجام گرفت.

تحلیل آماری

پس از سنجش میزان رزیستین و پروتئین واکنشگر C در نمونه‌های افراد گروه مورد و شاهد، ابتدا توسط آزمون کولموگراف اسمیرونف، توزیع نرمال داده‌ها بررسی شد. چنانچه داده‌ها توزیع نرمال داشت در توصیف داده‌ها از میانگین حسابی و انحراف معیار استفاده می‌شد و جهت مقایسه‌ی میانگین داده‌های دو گروه از آزمون t مستقل بهره گرفته می‌شد. چنانچه توزیع داده‌ها نرمال نبود، با لگاریتم گیری ابتدا توزیع نرمال و سپس از آزمون t مستقل جهت مقایسه میانگین داده‌های کمی در دو گروه استفاده می‌شد و در توصیف داده‌ها نیز از میانگین هندسی بهره گرفته می‌شد.

سرطان‌های مختلف و اختلالات تیروئیدی، آن را نیز می‌توان به عنوان عامل دیگری در ارتباط با MTC در نظر گرفت.^{۲۵،۲۶} بدین منظور، تعیین سطح سرمی رزیستین و CRP در بیماران مبتلا به این عارضه و مقایسه‌ی آن با افراد سالم می‌تواند ما را در فهم ارتباط هر یک با MTC و نیز ارتباط آن‌ها با یکدیگر و تاثیر هر دو با این نوع سرطان کمک کند. با توجه به پیشینه‌ی موجود، این تحقیق با هدف بررسی سطح سرمی هورمون رزیستین و پروتئین واکنشگر C در سرطان مدولاری تیروئید نسبت به افراد شاهد سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، از نوع مورد - شاهدی، در پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. معیارهای ورود بیماران عبارت از ابتلا به MTC با تایید پزشک پاتولوژیست و عدم وجود بیماری دیگر و یا سرطانی غیر از MTC بود، این افراد جهت بررسی‌های ژنتیکی، به بیمارستان طالقانی تهران و پژوهشکده‌ی غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارجاع می‌شدند. گروه شاهد نیز از افراد وابسته‌ی مراجعه کننده به آزمایشگاه بر اساس نتایج آزمایشات تیروئیدی، انتخاب شدند؛ به طوری که افرادی که فاقد اختلال تیروئیدی و هرگونه سرطان، بیماری سیستمیک، اعتیاد به ماده‌ای خاص، امراض عفونی و التهابات بودند با همسان-سازی سن و جنس به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. گروه مورد، افراد مبتلا به MTC در بیمارستان‌های دانشگاهی و مراکز درمانی در نقاط مختلف کشور، براساس ارجاع پزشک فوق تخصص غدد، ذکر ابتلای فرد به سرطان مدولاری تیروئید در نامه‌ی ارجاعی، و جواب پاتولوژی نمونه‌ی اخذ شده در زمان جراحی، یعنی با تایید پاتولوژیست بودند. محاسبه‌ی حجم نمونه با کمک نرم‌افزار Medcalc نسخه ۱-۸-۱۴ بر اساس تغییرات میزان رزیستین، خطای آلفا ۰/۰۵، خطای بتای ۰/۲ (توان ۸۰ درصد)، اختلاف سطح رزیستین ۱/۶ نانوگرم در میلی‌لیتر و انحراف معیار در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲/۶۷ و ۲/۳۴ و نسبت برابر تعداد مورد به شاهد (۱:۱) حداقل ۴۰ نفر محاسبه شد که با ۱۰ درصد حاشیه اطمینان هر گروه ۴۵ نفر در نظر گرفته شدند. یعنی ۴۵ فرد مبتلا به MTC و ۴۵ فرد به عنوان گروه کنترل بررسی شدند. از افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، رضایت‌نامه‌ی آگاهانه اخذ شد و اصول اخلاقی رعایت شد

سطح معنی‌داری، کوچکتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. در تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار Medcalc نسخه ۱-۸-۱۴ استفاده شد.

یافته‌ها

برای تحلیل متغیرهای کمی پیوسته ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. متغیرهای سن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، و پروتئین واکنشگر

C در دو گروه سالم و بیمار توزیع نرمال داشتند، اما داده‌های رزیستین پس از تبدیل لگاریتمی نرمال شدند. برای مقایسه‌ی میانگین بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد. محاسبه‌های آماری با نرم‌افزار Medcalc نسخه ۱۴/۸ انجام گرفت و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. داده‌های دموگرافی و آنتروپومتری افراد شرکت‌کننده در این تحقیق، در جدول ۱ ارائه شده است.

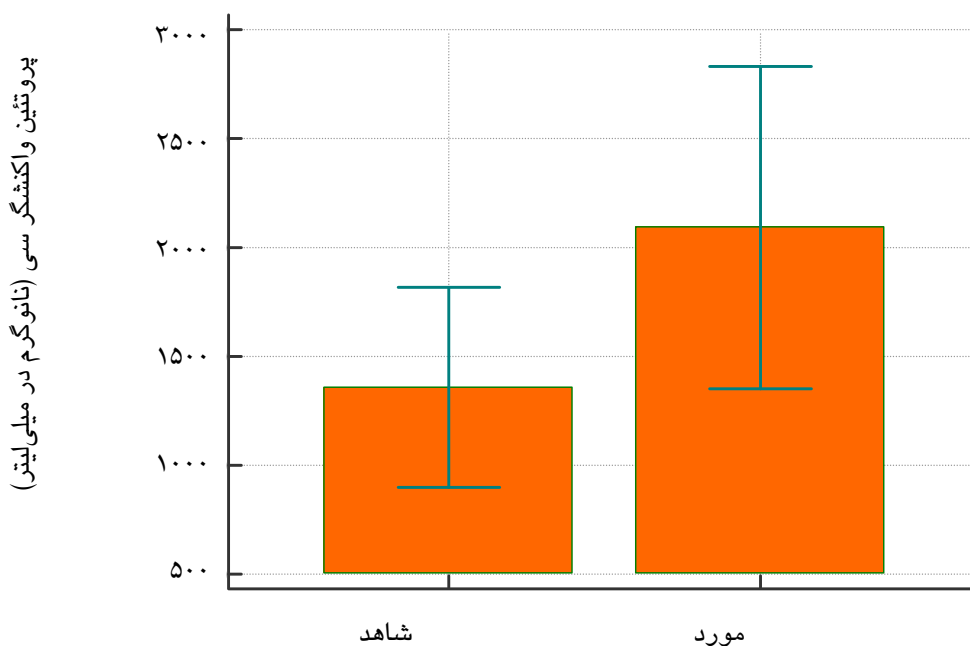
جدول ۱- داده‌های دموگرافی، آنتروپومتری و بیوشیمیایی گروه شاهد و مورد (سرطان مدولاری تیروئید)

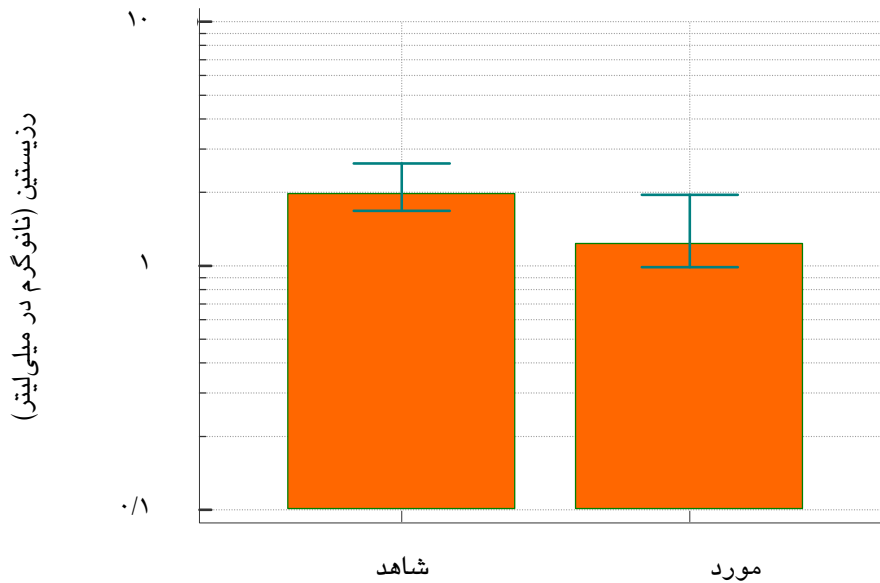
| متغیر | واحد | افراد | حداقل | حداکثر | میانگین | انحراف معیار | زنان | مردان | مقدار P |
|---------------------|----------------------|-------|-------|--------|---------|--------------|-----------------|-----------------|---------|
| سن | سال | سالم | ۶ | ۶۰ | ۲۷/۱۱ | ۲/۰۴ | ۳۱/۵۲±۱۴/۳۸* | ۲۳/۰۸±۱۱/۵۸* | ۰/۴۳۴ |
| | | بیمار | ۷ | ۵۹ | ۲۷/۰۲ | ۲/۱۵ | ۲۹/۰۴±۱۴/۵۲ | ۲۹±۱۳/۱۹ | |
| نمایه‌ی توده‌ی بدنی | کیلوگرم بر متر مربع | سالم | ۲۲/۱ | ۲۷/۹ | ۲۵/۸ | ۱/۲ | ۲۵/۵۵±۱/۰۷ | ۲۶/۰۲±۱/۲۵ | ۰/۳۹۳۲ |
| | | بیمار | ۲۴/۱۰ | ۲۸/۹ | ۲۶/۶ | ۱/۲۱ | ۲۵/۸۹±۱/۲ | ۲۶/۲۲±۱/۲۱ | |
| رزیستین | نانوگرم در میلی‌لیتر | سالم | ۰/۵۵ | ۲۵/۶۴ | ۳/۸۱ | ۵/۳۷ | ۳/۵۲±۵/۲۷ | ۴/۰۶±۱/۵۵ | ۰/۰۱۶ |
| | | بیمار | ۰/۲۳ | ۹/۰۲ | ۲/۱۲ | ۲/۰۲ | ۲/۲۶±۲/۲۵ | ۱/۹۶±۱/۷۷ | |
| پروتئین واکنشگر C | نانوگرم در میلی‌لیتر | سالم | ۳۳ | ۵۳۳۹ | ۱۳۵۸/۰۲ | ۱۵۳۸ | ۱۳۸۱/۶۲±۱۴۷۰/۶ | ۱۳۳۷/۳۷±۱۶۲۶/۲۲ | ۰/۲۸۸ |
| | | بیمار | ۱۵ | ۹۷۵۴ | ۲۰۹۲/۵۳ | ۲۴۵۸ | ۱۸۰۹/۱۲±۲۱۷۰/۶۱ | ۲۴۱۶/۴۳±۲۷۶۸/۷۹ | |

*اعداد نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند. از آزمون t مستقل برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

سرطان مدولاری تیروئید نیز اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$). نتیجه آزمون تی مستقل در خصوص رزیستین و پروتئین واکنشگر C در نمودار ۱ آورده شده است. به علاوه ارتباط میان سطوح سرمی رزیستین با سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی در نمودار ۱ نشان داده شده است.

بین دو گروه از لحاظ میانگین سنی و نمایه‌ی توده‌ی بدنی اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. اما میانگین لگاریتم غلظت سرمی هورمون رزیستین در دو گروه معنی‌دار بود. (میانگین هندسی در گروه شاهد ۲/۳۶۵ و در گروه مورد ۱/۴۴۷؛ $P = 0.0094$). میانگین غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C بین دو گروه شاهد و گروه مبتلا به





نمودار ۱- مقایسه‌ی میانگین لگاریتم غلظت سرمی رزیستین (نانوگرم در میلی‌لیتر) و همچنین غلظت سرمی پروتئین پروتئین و اکنشگر C (نانوگرم در میلی‌لیتر) در دو گروه شاهد و مورد (سرطان مدولاری تیروئید)

نکردند.^{۲۹} اووکیⁱⁱⁱ و همکارانش به کاهش میزان رزیستین در افراد مبتلا به سرطان تیروئید بعد از تیروئیدکتومی تام اشاره دارند.^{۳۰} نتایج مطالعه بوتلا-کاروتلا^{iv} و همکارانش از اسپانیا، حاکی از افزایش میزان TSH و رزیستین در افراد مبتلا به سرطان تیروئید است؛ البته با تجویز تیروکسین و کاهش میزان تیروتروپین، دیگر افزایش رزیستین با گروه کنترل معنی‌دار نبود،^{۳۱} اما در مطالعه‌ی مذکور، سرطان‌های فولیکولار تیروئید به دلیل شیوع بیشتر، مورد بررسی قرار گرفتند. به طور کلی، تعداد کمی از مطالعات، سطح رزیستین را در بیماران مبتلا به اختلالات و سرطان‌های تیروئیدی، به خصوص سرطان‌های تیروئید، بررسی کرده‌اند. در خصوص سرطان مدولاری تیروئید نیز گزارشی وجود ندارد و نتایج این تحقیق اولین گزارش در این زمینه محسوب می‌شود. نوگوئراس^v و همکارانش در گزارشی تحت عنوان تنظیم سطح رزیستین توسط هورمون‌های تیروئیدی، بیان کردند که در بیماران کم کار تیروئیدی سطح رزیستین افزایش و بالعکس در بیماران پرکاری تیروئیدی سطح رزیستین کاهش می‌یابد.^{۳۲} در مطالعه‌ای دیگر توسط یاتورو^{vi} و همکارانش تغییرات سطح آدیپوسایتوکاین در بیماری‌های تیروئیدی بر روی ۶۹ بیمار تیروئیدی بررسی شد و سطح رزیستین ارتباط مثبتی با سطح هورمون‌های تیروئیدی

بحث

هدف این مطالعه، بررسی سطح سرمی هورمون رزیستین و پروتئین و اکنشگر C در سرطان مدولاری تیروئید بود. براساس نتایج به دست آمده، میزان سرمی رزیستین در افراد مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید به طور معنی‌داری کمتر از افراد غیر مبتلا بود، در حالی که سطح سرمی پروتئین و اکنشگر C در این افراد با افراد غیر مبتلا تفاوتی نداشت. سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است و در تشخیص بیوشیمیایی MTC، کلسیتونین و آنتی ژن سرطانی جنینی از حساسیت و ویژگی لازم برخوردار نیستند.^{۳۷} نخستین گزارش از وجود رابطه‌ای میان فعالیت تیروئید و آدیپوکاین‌ها توسط باراتالناⁱ ارائه شد؛ او و همکارانش در وضعیت‌های مختلف تیروئیدی غلظت سرمی IL-6 را بررسی کردند.^{۳۸} تاکنون تحقیقات گوناگونی تاثیر عملکرد تیروئید بر غلظت پلاسمایی آدیپوسایتوکاین‌ها را ارزیابی کرده‌اند و نتایج به دست آمده از آن‌ها تغییر سطح سرمی آدیپوکاین‌های مختلف در امراض تیروئیدی را در مقایسه با عملکرد طبیعی این غده نشان داده‌اند، فنگⁱⁱ و همکارانش ارتباطی قوی میان سرطان‌های پروستات، کلورکتال، پستان و سرطان معده با رزیستین را مرور کردند، اما به رابطه این آدیپوکاین و سرطان تیروئید اشاره‌ای

iii- Owecki

iv - Botella-Carretero

v - Noguerras

vi- Yaturu

i- Baratalena

ii- Feng

داشت.^{۳۳} جراسیموس^۱ و همکارانش در مطالعه‌ای بر روی ۴۳ بیمار پرکاری تیروئیدی و ۲۳ فرد سالم نشان دادند که سطح رزیستین در بیماران پرکاری تیروئید افزایش می‌یابد و بعد از درمان توسط کاهش رزیستین، هورمون‌های تیروئیدی طبیعی شدند.^{۳۴} سیمینسکا^۲ و همکارانش در تحقیقی با عنوان غلظت سرمی رزیستین در پرکاری تیروئید که بر روی ۷۶ بیمار و ۳۰ فرد سالم انجام شد، نشان دادند سطح سرمی رزیستین هیچ تفاوتی در بیماران و افراد سالم نداشت؛ در نتیجه سطح سرمی رزیستین هیچ ارتباطی با هورمون‌ها و آنتی‌بادی‌های تیروئیدی ندارد.^{۳۵} مطالعه‌ای تحت عنوان تحلیل سرمی رزیستین، لپتین و آدیپونکتین در کودکان مبتلا به خود ایمنی تیروئید توسط بوسوویسکی^۳ صورت گرفت که در آن، سطح رزیستین در افراد بیمار پایین‌تر، آدیپونکتین بالاتر و لپتین تغییری نداشت.^{۳۶}

نکته‌ی دیگر، ارتباط هورمون رزیستین و پروتئین واکنشگر C با چاقی است و از آنجایی که رزیستین در ابتدا به عنوان فاکتوری که ژن آن به طور عمده توسط بافت چربی احشایی بیان شده شناسایی گشت، می‌توان آن را یک نشانگر حجم بافت چربی در نظر گرفت، گرچه همچنان گزارشات ناهمسوئی وجود دارد. در برخی از مطالعات این ارتباط رد شده است و برخی محققان، نتایجی مبنی بر ارتباط مستقیم را مطرح کردند. نتایج بوسوویسکی و همکارانش بیان کرد، سطوح رزیستین ارتباط مستقیمی با تغییرات نمایه‌ی توده‌ی چربی بدن، گلوکز و انسولین در افراد چاق دارد.^{۳۶} کوف^۴ و همکارانش نتیجه گرفتند که رزیستین در بیماران چاق افزایش می‌یابد و داروهای ضد دیابت باعث کاهش آن می‌شود و در واقع رزیستین ارتباط دهنده‌ی چاقی و دیابت نوع ۲ است.^{۳۷} کاپلان^۵ و همکارانش در تحقیقی، اثر کوتاه مدت کم کاری تیروئید بر غلظت لپتین، آدیپونکتین و رزیستین در ارتباط با داده‌های تن سنجی را بررسی کردند، که طی آن ارتباط هورمون‌های بافت چربی با BMI و کم کاری تیروئید معنی‌دار بود.^{۳۸} همچنین در بررسی فام و همکارانش نیز ارتباط بین شاخص‌های التهابی و عوامل مرتبط با چاقی در بزرگسالان تهرانی از جمله پروتئین واکنشگر C با چاقی معنی‌دار بود.^{۳۹} هدایتی و همکارانش در مطالعه‌ای میزان

پلاسمایی هورمون لپتین را در MTC بررسی کردند که این میزان در افراد مبتلا به MTC به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود. از آنجایی که مهم‌ترین منبع تولید و ترشح لپتین، بافت چربی است، نتایج مطالعه‌ی مذکور، فرضیه‌ی تغییر سطح سایر آدیپوکاین‌های بافت چربی، در سرطان مدولاری تیروئید را مطرح می‌سازد.^{۴۰} اگرچه، هیچ نتیجه‌ی یکنواختی وجود ندارد و بیشتر مطالعات، ارتباط قوی بین چاقی و خطر ابتلا به سرطان تیروئید در جمعیت زنان را بیان می‌کنند. باید اذعان کرد که این می‌تواند تا حدودی در ارتباط با شیوع پایین‌تر سرطان تیروئید در مردان باشد و در نتیجه به اطلاعات آماری کم‌تر در مردان نسبت داد. مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر حاکی از آن است که طیف وسیعی از بیماری‌ها، از بیماری‌های قلبی- عروقی گرفته تا انواع سرطان‌ها، تماماً از یک سری مراحل فیزیولوژی به نام التهاب نشأت می‌گیرند و ارتباط تنگاتنگی با پاسخ‌های ایمنی دارند. پارامترهای التهابی شامل سیتوکین‌های پیش التهابی IL6 و TNF α بیان می‌کنند التهاب یک تغییر دهنده‌ی قوی برای سطوح رزیستین است. مطالعه‌ی پدگ^۶ با عنوان نقش رزیستین در تورم نشان داد که IL6, TNF α و لپوپولی‌ساکارید بیان ژن رزیستین را تنظیم می‌کنند.^{۴۱} در تحقیقی تحت عنوان ارتباط رزیستین با مارکرهای التهابی در سندرم متابولیک که در افراد میان سال یک جامعه‌ی چینی توسط کوی^۷ و همکارانش صورت گرفت، رزیستین با دیگر مارکرهای التهابی نظیر IL6 و hs-CRP و نیز سندرم متابولیک ارتباط معنی‌داری داشت.^{۴۲} در مطالعه‌ی دیگری که توسط فارنولی^۸ انجام شد، ارتباط معنی‌دار رزیستین و پروتئین واکنشگر C در آن اثبات شد.^{۴۳} همچنین تحقیقات نشان می‌دهند که در هر دو جنس، در افراد چاق سطح پروتئین واکنشگر C بالاتر از افراد معمولی است. بنابراین شاید ارتباط مثبت بین رزیستین با پروتئین واکنشگر C در گردش خون به خاطر این واقعیت باشد که این سلول‌ها به طور مستقیم با التهاب مرتبط هستند و مکانیسم‌های تنظیم کننده‌ی ایمنی را بهتر از بافت‌های دیگر منعکس می‌کنند. بنابراین، در تفسیر یافته‌های پروتئین واکنشگر C، عواملی مانند فعالیت فیزیکی و آسیب‌ها در گروه‌های مورد مطالعه حتماً بررسی می‌شوند. در واقع، التهاب مرز مشترک

i - Gerasimos

ii - Sieminska

iii - Bossowski

iv - Kopff

v - Kaplan

vi- pang

vii - Qi

viii - Fargnoli

درد و جهت مقایسه‌ی با نتایج این تحقیق، گزارشی در خصوص میزان رزیستین در سرطان مدولاری تیروئید، تا زمان نگارش این مقاله وجود نداشته است. با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق، فرضیه‌ی استفاده از سطح سرمی رزیستین در تشخیص و یا حداقل تایید تشخیص سرطان مدولاری تیروئید را مطرح می‌کند. عدم تفاوت معنی‌دار میان میانگین غلظت سرمی پروتئین واکتسگر C، ممکن است به دلیل حجم کم نمونه باشد؛ لذا می‌توان این مورد را با حجم نمونه‌ی بیشتر دوباره بررسی کرد. از آنجایی که تشخیص سرطان مدولاری تیروئید تاکنون با آزمون‌های نمونه برداری بافتی و نیز آزمون‌های ژنتیکی انجام می‌پذیرد، چنانچه نتایج این بررسی توسط سایر محققین در جمعیت‌های مختلف و تعداد بیشتر نمونه مورد تایید قرار گیرد، شاید آزمون ساده سنجش هورمون رزیستین در نمونه‌ی خون وریدی، رزیستین را به عنوان یک نشانگر پپتیدی MTC مطرح سازد. این بدان معنی است که بافت چربی با ترشح هورمون‌ها، پروتئین‌ها و پپتیدها ممکن است توانایی در تشخیص، تایید و یا پیشگیری درمان MTC را در دسترس قرار دهد.

سپاسگزاری: این مقاله، حاصل بخشی از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد خانم نچوا احمري پور، دانش آموخته‌ی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات در سال ۱۳۹۳ است. نویسندگان این مقاله، از همکاری پزشکان متخصص غدد برای تشخیص و معرفی بیماران و همچنین از زحمات بی‌دریغ و کم‌های کارشناسان آزمایشگاه پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی کمال سپاس را اعلام می‌دارند.

References

- Romagnoli S, Moretti S, Voce P, Puxeddu E. Targeted molecular therapies in thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 106-73.
- Mansi L, Moncayo R, Cuccurullo V, Dottorini ME, RAMBALDI PF. Nuclear medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid Cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 82-95.
- Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 2003; 12: 69-90.
- Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 83-95.
- Atashi Shirazi H, Zarif Yeganeh M, Shafie A, Daneshpour M, Azizi F, Hedayati M. Heterozygosity loss of TCO gene in Iranian families with hereditary non-medullary thyroid carcinoma. *traumamon* 2010; 2: 83-7.
- Available from: URL: <http://traumamon.com/2804.fulltext> [Farsi]
- Hedayati M, Nabipour I, Rezaei-Ghaleh N, Azizi F. Germline RET mutations in exons 10 and 11: an Iranian survey of 57 medullary thyroid carcinoma cases. *Med J Malaysia* 2006; 61: 564-9.
- Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4725-9.
- Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Sheikhol Eslami S, Rezghi Barez S, Hoghoghi Rad L, Azizi F. Predominant RET Germline Mutations in Exons 10, 11 and 16 in Iranian Patients with Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 264248: 6.
- Zarif Yeganeh M, Sheikholeslami S, Hedayati M. RET proto oncogene mutation detection and medullary thyroid carcinoma prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 6: 2107-17.

رزیستین و پروتئین واکتسگر C است؛ بنابراین هورمون‌های تیروئیدی ممکن است آزاد شدن رزیستین را توسط بافت چربی با سلول‌های ایمنی القا کنند یا توسط تغییرات فاکتورهای التهابی روی آزاد شدن آن تاثیر داشته باشند. رزیستین در اختلالات و سرطان‌های گوناگون تیروئیدی مسئول وضعیت‌های پیش التهابی است. البته باید به این نکته توجه داشت. که سرم/پلازما نمی‌تواند برای بررسی رزیستین در نظر گرفته شود، چرا که اولاً سطوح پلاسمایی رزیستین از بافت‌های متعددی نظیر مغز استخوان، کبد، عضله ناشی می‌شود و دستگاه عصبی محیطی به تولید این هورمون در بدن کمک می‌کند، ثانیاً نیمه عمر پلاسمایی رزیستین کوتاه است و فعالیت بیولوژیک آن ممکن است از طریق مسیرهای غیر فعال کردن آنتی‌ژن‌ها با آنتی‌ژن‌های دیگر باشد که می‌تواند دلیلی بر اثرات ضعیف مشاهده شده آن در محیط آزمایشگاهی باشد. دلایل نتایج ناهمسو از مطالعات گوناگون را می‌توان به طور خلاصه ناشی از عواملی نظیر تفاوت در معیارهای انتخاب افراد در مطالعات دانست که این تفاوت‌ها در عواملی نظیر جنسیت، سن، سبک زندگی و درجه چاقی می‌تواند بر سطوح هورمون‌ها تاثیر بگذارد. ناهمگونی نژادی نیز می‌تواند بر سطوح یا حساسیت هورمونی اثر داشته باشد. همچنین سابقه ژنتیکی با اختلالات ژنتیکی پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلوتیدی در ژن آن‌ها می‌تواند بر سطوح و پارامترهای متابولیک اثرگذار باشد.

به طور کلی نتیجه‌گیری می‌شود، گزارشات بسیار معدودی در خصوص رابطه‌ی سطح سرمی رزیستین با سرطان تیروئید وجود دارد و یک مطالعه حکایت از افزایش رزیستین در سرطان تیروئید، مشروط بر افزایش TSH،

10. Alvandi E, Akrami SM, Chiani M, Hedayati M, Noori Nayer B, Mohajeri Tehrani MR, et al. Molecular analysis of the RET proto-oncogene key exons in patients with medullary thyroid carcinoma: a comprehensive study of the Iranian population. *Thyroid* 2011; 21: 373-82.
11. Ahima Rs, Qi Y, Sinhal NS. Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus. *Prog Brain Res* 2006; 153: 122-74.
12. Gulcelik NE, Usman A, Gürlek A. Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications. *Endocr* 2009; 36: 397-403.
13. Stepan CM, Bailey ST, Bath S, Brown EJ, Banerjee PR, Wright CM, et al. The hormone resistin link obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
14. Banerjee R, Rangwala S, Shapiro J, Rich A, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasting blood glucose by resistin. *Sci* 2004; 303: 1195-8.
15. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; 255: 439-47.
16. Yang RZ, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eisen JA, Shuldiner AR, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 927-35.
17. Adegate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2485-96.
18. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human Resistin Is a Systemic Immune-Derived Proinflammatory Cytokine Targeting both Leukocytes and Adipocytes. *PLoS One* 2006; 1: e31.
19. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C reactive protein among U. S. adults. *Epidemiology* 2002; 13: 561-8.
20. 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: 1501-6.
21. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms C-reactive protein blood levels and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2007; 12: 1115-22.
22. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity reactive protein clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.
23. Greenfield J R, Samaras K, Jenkins A B, Kelly P J, Spector TD, Gallimore JR, et al. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins independent of genetic influences. *Circulation* 2004; 109: 3022-8.
24. Gorgian Mohammadi M, Hedayati M, Zarghami N, Ghaemmaghami S, Mohaddes M. Adipocyte derived hormones gene expression, resistin and visfatin in a gastric cancer cell line. *Iran J Cancer Prev* 2013; 6: 165-9.
25. Farshchian F, Ramezani Tehrani F, Amirrasouli H, Rahimi Pour H, Hedayati M, Kazerouni F, et al. Visfatin and Resistin Serum Levels in Normal-Weight and Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocr Met* 2014; 12: e 15503.
26. Faam B, Zarkesh M, Daneshpour MS, Azizi F, Hedayati M. The association between inflammatory markers and obesity-related factors in Tehrani adults: Tehran lipid and glucose study. *Iran J Basic Med Sci* 2014; 17: 577-82.
27. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
28. Baratalena L, Brogioni S, Grasso L, Velluzzi F, Martino E. Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 269-74.
29. Zhuang Feng, Hanrui Zhang. Resistin and Cancer Risk: A Mini-Review. *Endocrinol Metabol Syndrome* 2011, S: 4, 2-6.
30. Owecki M1, El Ali Z, Waško R, Nikisch E, Sowiński J. Circulating resistin levels are lower in hypothyroid women but independent from thyroid hormones concentrations. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 131-6.
31. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Effects of thyroid hormones on serum levels of adipokines as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma during thyroxine withdrawal. *Thyroid* 2006; 16: 397-402.
32. Nogueiras R, Gualillo O, Caminos E, F.Casanueva F, Diéguez C. Regulation of Resistin by Gonadal Thyroid Hormone and Nutritional Status. *Obes Res* 2003; 11: 408-14.
33. Yaturu S, Prado S, Grimes C. Change in adipocyte hormones Leptin, Resistin and Adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem Suppl* 2004; 3: 491-6.
34. Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, Koliakos G, Constantinidis T, Panidis D. Resistin levels in hyperthyroid patients before and after restoration of thyroid function: relationship with body weight and body composition. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 217-21.
35. Sieminska L, Niedziolka D, Pillich A, Kos-Kudla B, Marek B, Nowak M, et al. Serum concentrations of adiponectin and resistin in hypothyroid graves disease patients. *J Endocrinol in vest* 2008; 31: 745-9.
36. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee R, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
37. Bossowski A, Sawicka B, Szalecki M, Koput A, Wysocka J, Zelazowska-Rutkowska B. Analysis of serum adiponectin resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 369-77.
38. Kopff B, Jegier A. Adipokines: adiponectin, leptin, resistin and coronary heart disease risk. *Przegl Lek* 2005; 62 Suppl 3: S69-7.
39. Kaplan O, Uzum AK, Aral H, Uzum G, Tunali V, Demir O, et al. Unchanged serum adipokine concentrations in the setting of short-term thyroidectomy-induced hypothyroidism. *Endocr Pract* 2012; 18: 887-93.
40. Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Zarif Yeganeh M, Hoghooghi Rad L. Leptin: a correlated Peptide to papillary thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2011; 2011; 832163: 5.
41. Pang SS, Le YY. Rule of Resistin in Inflammation and in flamation Relatid Diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3: 29-34.
42. Qi Q, Wang J, Li H, Yu Z, Ye X, Hu FB, et al. Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 585-93.
43. Fargnoli JL, Sun Q, Olenczuk D, Qi L, Zhu Y, Hu FB, et al. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation insulin resistance and endothelial function. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 281-8.

Original Article

Status of Serum Resistin and C - reactive protein in Medullary Thyroid Carcinoma: A Potential Diagnostic Marker

Ahmaripour N¹, Hedayati M², Riyazi GH³

¹Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, & ²Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, & ³Institute of Biochemistry and Biophysics, Tehran University, Tehran, I.R. Iran

e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 03/09/2016 Accepted: 08/11/2016

Abstract

Introduction: Resistin and C-reactive protein secreted from adipose tissue, have endocrine, paracrine and autocrine effects on most metabolism and inflammatory processes. Data available shows associations between inflammation, adipokines and cancer. Medullary thyroid cancer constitutes 5 to 10 percent of thyroid cancer. The goal of this study was to assess serum resistin levels and C-reactive protein in patients with medullary thyroid carcinomas. **Materials and Methods:** In this study, 90 participants with medullary thyroid cancer (21 males 29±13.91 and 24 females 29.0±14.52 years), and controls (24 males 23.08±11.58 and 21 females 31.52±14.38 years old) were selected. Resistin and C-reactive protein levels were determined in both groups with ELISA methods. Height and weight of individuals were measured and body mass index was calculated. Results obtained by t-test were analyzed using the Medcalc version 13.5. **Results:** Between the two groups in terms of age and BMI differences were not statistically significant. The geometric mean of logarithm transformed differed significantly resistin in the patient group and control groups (1.44 and 2.36 respectively) (P=0.009). Mean C-reactive protein between the control and patient groups was not significantly different (p>0.05). **Conclusion:** It seems that significant differences in serum levels of Resistin in MTC and control group can be used as an indicator to help confirm the diagnosis of medullary thyroid carcinomas.

Keywords: Resistin, C-reactive protein, Medullary thyroid cancer, Body mass index