



Research Article

Evaluation of Fetuin-A Level in Serum of Type 2 Diabetic Patients and Its Relationship with Retinopathy and Nephropathy

Seyed Mohsen Madani ¹ , Zahra Salemi ^{2,*} , Pegah Mohaghegh ³ , Mohammad Reza Rezvanfar ⁴

¹ Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

² Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³ Assistant Professor, Department of Social Medicine and Prevention, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Amirul Mominin Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

* **Corresponding author:** Zahra Salemi, Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. E-mail: Dr.ZSalemi@arakmu.ac.ir

DOI: [10.61186/jams.25.5.49](https://doi.org/10.61186/jams.25.5.49)

How to Cite this Article:

Madani SM, Salemi Z, Mohaghegh P, Rezvanfar MR. Evaluation of Fetuin-A Level in Serum of Type 2 Diabetic Patients and Its Relationship with Retinopathy and Nephropathy. *J Arak Uni Med Sci.* 2022;**25**(5):49-60. DOI: [10.61186/jams.25.5.49](https://doi.org/10.61186/jams.25.5.49)

Received: 08 Jan 2023

Accepted: 21 Sep 2023

Keywords:

Fetuin-A
Nephropathy
Retinopathy
Insulin Resistance

© 2022 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Fetuin-A is a secreted protein from the liver, which plays a role in microvascular disorders of diabetes through insulin resistance and inflammation. The aim of this study is to investigate the amount of fetuin-A in diabetic patients without and with microvascular disorders.

Methods: 90 people in 4 groups, diabetic control, nephropathy, retinopathy and retinopathy-nephropathy participated in this research. Data were analyzed using Kruskal-Wallis and Pearson correlation tests. Measurement of parameters including VEGF, interleukin 8 (IL-8), insulin, interleukin 6 (IL-6) and Fetuin-A was done by ELISA method. The concentration of C-reactive protein (CRP) was measured by nephrometric method.

Ethical considerations: This study was conducted after the approval of the protocol in the research ethics committee and receiving the ethical code number IR.ARAKMU.REC.1400.250 and according to the Declaration of Helsinki.

Results: The obtained results showed that the correlation between fetuin-A and VEGF in the control group was not significant ($p=0.234$), in the nephropathy group it was significant ($p<0.01$), in the retinopathy group it was significant ($p<0.01$) and in the retinopathy group - Nephropathy was significant ($p=0.032$). Also, the correlation between fetuin-A and interleukin-6 in the nephropathy group is not significant ($p=0.285$), in the retinopathy group is not significant ($p<0.075$), in the retinopathy group is not significant ($p<0.059$) and in the retinopathy-nephropathy group. It was insignificant ($p=0.113$). The correlation between fetuin-A and interleukin 8 in the control group is not significant ($p=0.592$), in the nephropathy group ($p=0.592$), in the retinopathy group ($p=0.314$) and in the retinopathy-nephropathy group ($p=0.362$). The correlation between Fetuin-A and the homeostatic model of insulin resistance was significant in all groups ($p<0.01$). Fetuin-A and VEGF levels in the three groups of nephropathy and retinopathy increased significantly compared to the control group. The amount of interleukin 6, interleukin 8 and homeostatic model of insulin resistance in nephropathy, retinopathy and retinopathy-nephropathy groups has increased significantly compared to the control group.

Conclusions: Because fetuin-A is directly related to insulin resistance and VEGF production, its control can have an effect in preventing and controlling the development of microvascular disorders, especially in the early stages of diabetes. Although the results showed that fetuin-A level has no significant relationship with inflammatory factors such as interleukin 6 and interleukin 8, especially in the retinopathy-nephropathy group, but a significant increase of interleukin 6, interleukin 8 and CRP in patients with microvascular disorders to the diabetic control group, it shows the importance of inflammation in the development and progression of microvascular disorders and the importance of its control in diabetic patients.

بررسی میزان فتوئین-آ در سرم بیماران دیابتی تیپ ۲ و ارتباط آن با رتینوپاتی و نفروپاتی

سید محسن مدنی^۱ ID، زهرا سالمی^{۲*} ID، پگاه محقق^۳ ID، محمدرضا رضوانفر^۴ ID

^۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
^۲ دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
^۳ استادیار، گروه پزشکی اجتماعی و پیشگیری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
^۴ دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
* نویسنده مسئول: زهرا سالمی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل:

Dr.ZSalemi@arakmu.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.25.5.49

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۱۸
مقدمه: فتوئین-آ یک پروتئین ترشحی از کبد است که از طریق مقاومت به انسولین و ایجاد التهاب در ایجاد اختلالات میکروواسکولار بیماری دیابت نقش دارد. هدف این پژوهش بررسی میزان فتوئین-آ در بیماران دیابتی فاقد ابتلا و مبتلا به اختلالات میکروواسکولار می‌باشد.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۳۰
روش کار: تعداد ۹۰ نفر در ۴ گروه کنترل دیابتی، نفروپاتی، رتینوپاتی و رتینوپاتی-نفروپاتی در این پژوهش شرکت داشتند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری کروسکال والیس و همبستگی پیرسون تحلیل شد. اندازه‌گیری پارامترهای VEGF، اینترلوکین ۶، انسولین، اینترلوکین ۸ و فتوئین-آ به روش الایزا انجام شد. غلظت پروتئین واکنشگر (CRP) به روش نفلومتریک اندازه‌گیری شد. ملاحظات اخلاقی: این مطالعه پس از تأیید پروتکل در کمیته اخلاق در پژوهش و دریافت کد اخلاقی به شماره IR.ARAKMU.REC.1400.250 و با توجه به بیانیه هلسینکی انجام شد.	واژگان کلیدی: فتوئین آ نفروپاتی رتینوپاتی مقاومت به انسولین
یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد، همبستگی بین میزان فتوئین-آ و VEGF در گروه کنترل غیر معنی‌دار ($P=0.234$)، در گروه نفروپاتی معنی‌دار ($P<0.01$)، در گروه رتینوپاتی معنی‌دار ($P<0.01$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی معنی‌دار ($P=0.032$) بود. همچنین همبستگی بین فتوئین-آ، اینترلوکین ۶ در گروه نفروپاتی غیر معنی‌دار ($P=0.285$)، در گروه رتینوپاتی غیر معنی‌دار ($P=0.113$)، در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی غیر معنی‌دار ($P=0.059$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی غیر معنی‌دار ($P=0.592$)، در گروه رتینوپاتی غیر معنی‌دار ($P=0.314$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی غیر معنی‌دار ($P=0.362$) بود. همبستگی بین فتوئین-آ و مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین در تمامی گروه‌ها معنی‌دار بود ($P<0.01$). میزان فتوئین-آ و VEGF در سه گروه نفروپاتی، رتینوپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشته است. میزان اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸ و مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین در گروه‌های نفروپاتی، رتینوپاتی و رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشته است.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
نتیجه‌گیری: به دلیل ارتباط مستقیم فتوئین-آ با مقاومت به انسولین و تولید VEGF، کنترل آن می‌تواند در جلوگیری از ایجاد و کنترل میزان پیشرفت اختلالات میکروواسکولار به ویژه در مراحل اولیه بیماری دیابت تأثیر داشته باشد. اگرچه نتایج به دست آمده نشان داد که میزان فتوئین-آ ارتباط معنی‌داری با عوامل التهابی مانند اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ به ویژه در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی ندارد، اما افزایش معنی‌دار اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸ و CRP در بیماران دارای اختلالات میکروواسکولار نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان دهنده اهمیت التهاب در ایجاد و پیشرفت اختلالات میکروواسکولار و اهمیت کنترل آن در بیماران دیابتی است.	

مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیک پیچیده و مزمن است که می‌تواند باعث آسیب به چندین اندام مانند چشم، کلیه، پاها، اعصاب، قلب، کبد و رگ‌های خونی شود که با شرایط طولانی مدت هیپرگلیسمی مرتبط است. دیابت طولانی مدت می‌تواند منجر به عوارض ریز عروقی از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی شود (۱، ۲). رتینوپاتی دیابتی (DR) یکی از عوارض ریز عروقی دیابت است که باعث می‌شود بسیاری از بیماران دیابتی نوع ۲ دچار کاهش دید و در

نهایت نابینایی شوند. رتینوپاتی دیابتی از طریق علائم بالینی مانند میکروآنوریسم، ترشحات سخت، لکه‌های پشمی-پنبه‌ای و خونریزی عروق شبکیه تشخیص داده می‌شود (۳). نفروپاتی دیابتی (DN) یکی دیگر از عوارض میکروواسکولار است که باعث نارسایی کلیه می‌شود و تقریباً ۴۰ درصد از بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) را تشکیل می‌دهد (۴). نفروپاتی دیابتی معمولاً با علائمی مانند عملکرد کلیه، پروتئینوری و میزان فیلتراسیون گلومرولی

IR.ARAKMU.REC.1400.250 در مرکز آموزشی درمانی ولیعصر (عج)، مرکز آموزشی درمانی امیرالمؤمنین (ع) انجام شد. بیماران واجد شرایط ذکر شده در پروپوزال پایان نامه برای انجام پژوهش با نظر پزشکان محترم مشاور و مطالعه پرونده بیمار و شرح حال گیری غربالگری شدند. بیماران نیازمند بررسی‌های تخصصی از جمله بررسی رتینوپاتی به پزشک متخصص ارجاع شدند. در این مطالعه ۹۰ بیمار ۳۰ تا ۷۵ ساله بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا و همچنین بر اساس معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند.

نمونه گیری: با توجه به مسائل اخلاقی پژوهش انسانی، بر اساس بیانیه هلسینکی و پس از کسب رضایت شرکت کنندگان، نمونه خون ناشتا به میزان ۱۰ میلی لیتر از شرکت کنندگان گرفته شد. پس از نمونه برداری، نمونه بیمار با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ و سرم جدا شد. سپس سرم به حجم‌های مورد نظر تقسیم و برای نگهداری به میکروتیوب‌های مشخص شده برای بیماران منتقل شد. در مرحله بعد نمونه‌ها به یخچال با دمای ۷۰- درجه سانتیگراد منتقل شدند. پس از جمع آوری کامل نمونه‌ها، آزمایش‌های مورد نظر آغاز شد. بیماران شرکت کننده شامل ۴ گروه: ۲۳ بیمار دیابتی بدون رتینوپاتی و نفروپاتی (DC) (قند خون بیش از ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر)، ۲۲ بیمار دیابتی مبتلا به نفروپاتی (DN) (بیماران دیابتی فاز هایپر فیلتراسیون کلیوی، میکروآلبومینوری ۳۰-۲۹۹ میلی گرم و همچنین میکروآلبومینوری بیش از ۳۰۰ میلی گرم در روز بجز بیماران فاز نهایی نفروپاتی دیابتی (ESRD stage))، ۲۲ بیمار دیابتی مبتلا به رتینوپاتی (DR) (بیماران دیابتی دارای میکروآنوریزم تا اختلالات شدیدتر شبکیه)، ۲۳ بیمار دیابتی مبتلا به رتینوپاتی و نفروپاتی (DN) (DR) (بیماران دارای میکروآنوریزم و اختلالات شدیدتر شبکیه و نفروپاتی دیابتی از مرحله هایپر فیلتراسیون (نورموآلبومینوری) تا مرحله میکروآلبومینوری ۳۰-۲۹۹ میلی گرم و همچنین میکروآلبومینوری بیش از ۳۰۰ میلی گرم در روز بجز بیماران فاز نهایی نفروپاتی دیابتی (ESRD stage)). افراد مبتلا به بیماری‌های عفونی، شرایط التهابی، کم کاری یا پرکاری تیروئید، بیماری‌های ناشی از چاقی، نارسایی کبد و کلیه، بیماران عصبی یا روانی، دیابت بارداری، سابقه مصرف الکل و بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) از مطالعه حذف شدند. اندازه گیری پارامترهای بیوشیمیایی شامل قند خون ناشتا (FBS)، کراتینین (Cr)، اوره (BUN)، تری گلیسیرید (TG)، کلسترول (Chol)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) توسط دستگاه اسپکتروفتومتری انجام شد. برای انجام تست‌های گوکز، کراتینین، اوره، تری گلیسیرید و کلسترول از کیت‌های شرکت پارس آزمون ایران استفاده شد. برای انجام تست‌های HDL و LDL از کیت‌های شرکت پیش‌تاز طب ایران استفاده شد. برای اندازه گیری پارامترهای VEGF و اینترلوکین ۸ (IL-8) با استفاده از کیت الیزا (کارمانیا پارس ژن، ایران)، کیت الیزا انسولین (دیامترا ایتالیا)، کیت الیزا اینترلوکین ۶ (IL-6) (پیش‌تاز طب، ایران)، کیت فتوئین-آ (BT-LAB) تولید چین انجام شد. غلظت پروتئین واکنشگر C (CRP) (هایپرو، آمریکا) به روش نفلومتریکی اندازه گیری شد.

تشخیص داده می‌شود (۵). چندین عامل مؤثر که به عنوان عوامل خطر شناخته می‌شوند، مانند فشار خون، سیگار کشیدن، چاقی، جنسیت و سن، در ایجاد نفروپاتی دیابتی نقش دارند (۶، ۷).

فتوئین-آ یک گلیکوپروتئین با عملکردهای متعدد است و توسط سلول‌های کبدی تولید شده و در جریان خون ترشح می‌شود. همچنین یک مهارکننده درون زا تیروزین کیناز گیرنده انسولین است که باعث مقاومت به انسولین در کبد و ماهیچه می‌شود (۵). فتوئین-آ به عنوان یک فاز حاد مثبت یا پروتئین فاز حاد منفی می‌تواند در فرآیندهای پیش التهابی یا ضد التهابی نقش داشته باشد (۹). طبق شواهد، فتوئین-آ به عنوان یک پروتئین فاز حاد مثبت (APP) باعث تحریک تولید سیتوکین‌های التهابی در سلول‌های چربی و ماکروفاژها می‌شود (۸). از سوی دیگر، فتوئین-آ می‌تواند در بسیاری از شرایط مانند التهاب، عفونت، مسمومیت‌های داخلی، بیماری‌های خودایمنی و آلزایمر نقش ضد التهابی داشته باشد (۸). فتوئین-آ به دلیل شرکت در هر دو مرحله‌ی مقاومت به انسولین و رگ زایی جدید می‌تواند بعنوان یک نشانگر رتینوپاتی در نظر گرفته شود (۴).

در گذشته گزارش شده که فتوئین-آ نقش قابل توجهی را در بیماری دیابت کلیوی با کاهش تولید آدیپونکتین دارد (۵). فتوئین-آ از طریق تحریک التهاب می‌تواند موجب کاهش mRNA و بیان پروتئین آدیپونکتین و افزایش تولید TNF- α و IL-6 شود (۵). فاکتورهای پیش التهابی مانند TNF- α , IL-1 β , IL-6 بیان فتوئین-آ را کاهش می‌دهند (۵). میزان فتوئین-آ سرم در بیماران نفروپاتی دیابتی بدون میکروآلبومینوری نسبت به افرادی که میکرو آلبومینوری دارند، بیشتر است (۶).

با توجه به این که دو عارضه‌ی رتینوپاتی و نفروپاتی بدون علامت در بیماران دیابتی آغاز می‌شوند؛ غربالگری و تشخیص زود هنگام این عوارض می‌تواند در پیشگیری، کنترل پیشرفت بیماری و درمان بیماران بسیار مفید باشد. نکته قابل توجه در رتینوپاتی و نفروپاتی دیابتی را می‌توان اینگونه ذکر کرد، که بیماران دیابتی که از نظر طول دوره دیابت و شدت بیماری شرایط مشابهی دارند، از نظر ابتلا به عوارض میکروواسکولار مانند رتینوپاتی و نفروپاتی متفاوت هستند. برخی از بیماران دیابتی به هر دو عارضه مبتلا می‌شوند، برخی از بیماران تنها دچار یک عارضه و برخی از بیماران به هیچکدام از عوارض ذکر شده مبتلا نمی‌شوند. بنابراین تحقیقات روی فاکتورهایی که می‌تواند در ایجاد این عارضه‌ها نقش داشته باشد و درک ارتباط بین این فاکتورها می‌تواند در فهم ایجاد و عدم ایجاد این عوارض در بیماران دیابتی مؤثر باشد. با توجه به نقش مهم فتوئین-آ در ایجاد بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن، سنجش و کنترل این پروتئین و عوامل مرتبط با آن می‌تواند در جهت جلوگیری از عوارض میکروواسکولار دیابت مهم باشد. هدف این مطالعه بررسی رابطه بین فتوئین-آ و عوامل التهابی مانند VEGF، IL-6 و IL-8 به منظور درک بهتر نقش فتوئین-آ در رتینوپاتی دیابتی و نفروپاتی است.

روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی در گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی اراک در شهر اراک، ایران انجام شد. نمونه گیری پس از تأیید پروتکل در کمیته اخلاق در پژوهش و دریافت کد اخلاقی به شماره

میزان اینترلوکین ۸ در گروه نفروپاتی نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P < 0.01$)، در گروه رتینوپاتی نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P < 0.001$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی نیز نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P = 0.023$) بود. میزان اختلاف مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین در گروه نفروپاتی نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P < 0.01$)، در گروه رتینوپاتی نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P < 0.01$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P < 0.01$) بود. نتایج به دست آمده در مقایسه‌ی بین گروهی فاکتورها در جدول ۳ و نمودارهای ۱ تا ۵ آمده است.

نتایج به دست آمده نشان داد، همبستگی بین میزان فتوئین-آ و VEGF در گروه کنترل غیر معنی دار ($P = 0.234$)، در گروه نفروپاتی معنی دار ($P < 0.01$)، در گروه رتینوپاتی معنی دار ($P < 0.01$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی معنی دار ($P = 0.032$) بود. همچنین همبستگی بین فتوئین-آ، اینترلوکین ۶ در گروه نفروپاتی غیر معنی دار ($P = 0.285$)، در گروه رتینوپاتی غیر معنی دار ($P < 0.075$)، در گروه رتینوپاتی غیر معنی دار ($P < 0.059$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی غیر معنی دار ($P = 0.113$) بود. همبستگی بین فتوئین-آ اینترلوکین ۸ در گروه کنترل غیر معنی دار ($P = 0.592$)، در گروه نفروپاتی غیر معنی دار ($P = 0.314$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی غیر معنی دار ($P = 0.362$) بود. همبستگی بین فتوئین-آ و مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین در تمامی گروه‌ها معنی دار بود ($P < 0.01$). نتایج مربوط به همبستگی فاکتورها در جدول ۴ و نمودارهای ۶ تا ۹ آمده است.

اندازه گیری مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین: اندازه گیری این پارامتر با استفاده از فرمول زیر انجام شده است. رنج نرمال مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین کمتر از ۱ است.

$$HOMA - IR = \frac{Glucose \times insulin}{405}$$

تحلیل آماری: تحلیل آماری با استفاده از آزمون‌های آماری کروسکال والیس برای مقایسه بین گروهی فاکتورها و از آزمون پیرسون تعیین همبستگی استفاده شد. م همچنین برای مقایسه دو به دوی فاکتورها بین گروه‌ها از آزمون پیروایز استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم افزار spss 26 انجام و سطح معنی داری آزمون‌ها معادل $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به نتایج آزمون آماری مشخص شد، اختلاف میزان فتوئین-آ در گروه نفروپاتی نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P < 0.01$)، در گروه رتینوپاتی نسبت به گروه کنترل ($P < 0.01$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل غیر معنی دار ($P = 0.073$) بود. اختلاف میزان VEGF در گروه نفروپاتی نسبت به گروه کنترل دیابتی معنی دار ($P = 0.006$)، در گروه رتینوپاتی نسبت به گروه کنترل دیابتی ($P < 0.01$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل دیابتی ($P = 0.276$) بود. همچنین اختلاف میزان اینترلوکین ۶ در گروه نفروپاتی نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P < 0.01$)، در گروه رتینوپاتی نسبت به گروه کنترل ($P < 0.01$) و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی نیز نسبت به گروه کنترل معنی دار ($P = 0.04$) بود. اختلاف

جدول ۱. جدول داده‌های دموگرافیک، بالینی و پارامترهای بیوشیمیایی

متغیرها	کنترل دیابتی، تعداد=۲۳ نفر، (۱۲ زن- ۱۰ مرد)	نفروپاتی دیابتی، تعداد=۲۲ نفر (۱۳ زن- ۹ مرد)	رتینوپاتی دیابتی، تعداد=۲۲ نفر (۱۵ زن- ۸ مرد)	رتینوپاتی-نفروپاتی، تعداد=۲۳ نفر، (۱۵ زن- ۸ مرد)	P (value)
سن (برحسب سال)	۵۴۱±۶۳۸۶	۱۱۷۱±۶۴۰۹	۱۱۰۰±۶۶۵۹	۹۸۹±۶۷۹۱	$P < 0.05$
شاخص توده بدنی (قد بر حسب متر تقسیم بر وزن بر حسب کیلوگرم به توان ۲)	۴۰±۲۶۲۷	۴۶±۲۶۷۰	۱۴۱۷±۲۶۳۲	±۲۶۸۵ ۳۸۸	$P < 0.05$
قند خون ناشتا (برحسب میلی گرم در دسی لیتر)	۱۱۸،۹۳±۱۸۳،۲۱	۸۶،۹۷±۲۲۴،۵۴	۱۰۳،۶۶±۲۰۵،۰۴	۷۲،۷۲±۲۰۹،۴۷	$P < 0.05$
اوره (برحسب میلی گرم در دسی لیتر)	۴،۷۰±۱۵،۷۸	۱۴،۴۴±۳۲،۱۲	۷،۳۷±۲۲،۸۶	۱۲،۳۲±۲۸،۷۳	$P < 0.05$
LDL (برحسب میلی گرم در دسی لیتر)	۲۸،۸۰±۱۰۸،۸۴	۲۲،۵۴±۱۱۰،۴۳	۲۷،۱۸±۱۱۰،۹۵	۲۳،۶۹±۱۱۰،۴۴	$P < 0.05$
HDL (برحسب میلی گرم در دسی لیتر)	۷،۸۶±۳۹،۲۶	۸،۸۸±۴۰،۰۴	۹،۸۷±۳۸،۵۴	۶،۲۰±۴۰،۳۹	$P < 0.05$
کراتینین (برحسب میلی گرم در دسی لیتر)	۰،۳۲±۱،۰۹	۱،۰۰±۲،۳۶	۱،۴۸±۰،۹۸	۰،۸۰±۱،۹۸	$P < 0.05$
کلسترول (برحسب میلی گرم در دسی لیتر)	۴۳،۹۷±۱۷۲،۹۵	۴۴،۱۴±۱۷۹،۹۰	۵۳،۲۴±۱۸۲،۲۷	۳۷،۴۶±۱۹۱،۴۳	$P < 0.05$
تری گلیسیرید (برحسب میلی گرم در دسی لیتر)	۴۸،۲۲±۲۰۳،۵۶	۳۷،۷۶±۱۶۹،۱۸	۵۶،۱۹±۱۶۶،۸۶	۴۷،۶۴±۱۶۰،۷۸	$P < 0.05$
CRP (برحسب میلی گرم در لیتر)	۰،۸۲±۲،۲۹	۱،۷۴±۴،۵۷	۱،۶۰±۴،۱۰	۱،۸۲±۴،۷۵	$P < 0.05$
انسولین (بر حسب میکرو واحد بین المللی بر میلی لیتر)	۵،۱۹±۹،۲۴	۹،۱۴±۱۳،۲۷	۶۲±۱۵،۸۴	۷،۸۹±۱۴،۱۸	$P < 0.05$

مقادیر اندازه‌گیری شده در جدول میانگین± انحراف معیار است. (b) سطح معنی داری ($p \leq 0.05$) است.

جدول ۲. جدول داده‌های متغیرهای مستقل و وابسته

متغیرها	کنترل دیابتی، تعداد=۲۳ نفر (۱۲ زن-۱۰ مرد)	نفریو دیابتی، تعداد=۲۲ نفر (۱۳ زن-۹ مرد)	رتینوپاتی دیابتی، تعداد=۲۲ نفر (۱۳ زن-۹ مرد)	رتینوپاتی-نفریو پاتی، تعداد=۲۳ نفر (۱۵ زن-۸ مرد)
Fetuin-A (µg/ml)	۱۹,۴۲±۱۷۱,۴۲	۲۳,۲۷±۲۶۲,۲۱	۵۳,۸۶±۳۲۳,۷۳	۶۷,۳۸±۲۳۲,۰۵
VEGF (pg/ml)	۲۱,۲۳±۱۰۴,۵۲	۳۷,۷۶±۱۳۳,۹۹	۵۲,۷۰±۱۹۱,۹۲	۲۸,۴۲±۱۱۵,۳۹
IL-6 (pg/ml)	۷,۲۷±۳۹,۹۲	۷,۵۶±۴۷,۴۶	۸,۶۷±۵۳,۵۲	۸,۴۹±۵۲,۸۵
IL-8 (pg/ml)	۲,۴۳±۱۳,۶۴	۱,۵۰±۱۶,۷۱	۲,۱۲±۱۹,۱۱	۱,۱۲±۱۵,۹۴
HOMA-IR	۰,۲۸±۱,۶۶	۰,۲۵±۲,۴۴	۱,۲۲±۴,۵۶	۲,۳۲±۲,۳۲

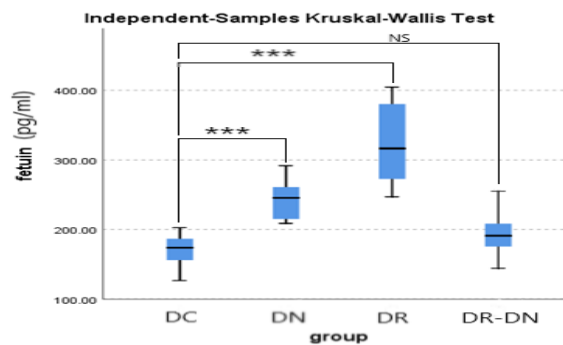
(a) مقادیر اندازه‌گیری شده در جدول ± انحراف معیار است. (b) VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، IL-6: اینترلوکین ۶، IL-8: اینترلوکین ۸، HOMA-IR: مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین

جدول ۳. جدول مقایسه گروهی پیروایز

Variable /Sample 1-Sample 2	Test Statistic	Std. Error	Sig.	Adj. Sig.
Fetuin-A				
DC- DR-DN	۱۳,۸۰۴-	۷,۷۰۴	۰,۷۳۰	۰,۴۳۹
DC-DN	۳۸,۳۶۳-	۷,۷۹۱	***,۰۰۰	۰,۰۱۰
DC-DR	۵۹,۷۹۴-	۷,۷۹۱	***,۰۰۰	۰,۰۱۰
VEGF				
DC- DR-DN	۸,۳۹۱-	۷,۷۰۱	۲۷۶,۰	۱,۰۰۰
DC-DN	۲۱,۱۹۴-	۷,۷۸۸	**۰,۰۰۶	۰,۳۳۹
DC-CR	۴۴,۶۴۸-	۷,۷۸۸	***,۰۰۰	۰,۰۱۰
IL-6				
DC- DR-DN	۲۱,۸۹۱-	۷,۷۰۴	**۰,۰۰۴	۰,۰۲۷
DC-DN	۲۵,۰۴۷-	۷,۷۹۱	**۰,۰۰۱	۰,۰۰۸
DC-DR	۳۹,۸۴۳-	۷,۷۹۱	***,۰۰۰	۰,۰۰۱
IL-8				
DC- DR-DN	۱۷,۵۶۵-	۷,۷۰۴	*۰,۲۳۰	۰,۱۳۶
DC-DN	۲۸,۹۸۲-	۷,۷۹۱	***,۰۰۰	۰,۰۰۱
DC-DR	۵۰,۳۹۱-	۷,۷۹۱	***,۰۰۰	۰,۰۰۱
HOMA-IR				
DC- DR-DN	۲۴,۷۳۹-	۷,۷۰۳	**۰,۰۰۱	۰,۰۰۸
DC-DN	۳۳,۴۰۴-	۷,۷۹۰	***,۰۰۰	۰,۰۰۰
DC-DR	۵۷,۷۶۸-	۷,۷۹۰	***,۰۰۰	۰,۰۰۱

اندوتلیال عروقی، IL-6: اینترلوکین ۶، IL-8: اینترلوکین ۸، HOMA-IR: مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین (g) گروه‌ها به ترتیب گروه (DC) گروه کنترل دیابتی، گروه (DN) گروه نفریو پاتی، گروه (DR) گروه رتینوپاتی، گروه (DR-DN) گروه رتینوپاتی-نفریو پاتی (h) سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ با یک ستاره (*)، سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۱ با دو ستاره (***) و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۰۱ با سه ستاره (***) مشخص شده است.

جدول ۳ مقایسه بین گروهی برای فتوئین و سایر فاکتورهای مرتبط با آن است. (a) میزان معنی داری (($p < 0.05$) در نظر گرفته شده است. (b) در ستون adj.sig مقادیر معنی داری توسط تصحیح بونفرونی برای تست‌های متعدد تنظیم شده است. (c) ستون ۳ و ۴ اختلاف میانگین و خطای استاندارد است. (d) معنی دار بودن هر فاکتور نسبت به گروه کنترل در جدول با ستاره (*) مشخص شده است. (f) VEGF: فاکتور رشد



نمودار ۱. نمودار فتوئین-آ، نمودار مقایسه مقدار فتوئین-آ بین گروه‌های مختلف داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. (a) گروه‌ها به ترتیب گروه (DC) گروه کنترل دیابتی، گروه (DN) گروه نفریو پاتی، گروه (DR) گروه رتینوپاتی، گروه (DR-DN) گروه رتینوپاتی-نفریو پاتی (b) سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ با یک ستاره (*)، سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۱ با دو ستاره (***) و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۰۱ با سه ستاره (***) مشخص شده است. (c) عدم معنی داری (NS) مشخص شده است.

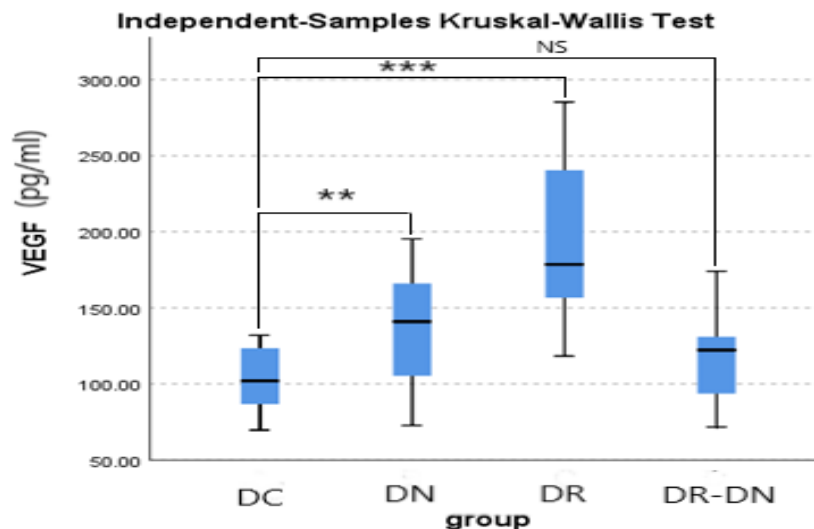
جدول ۴. جدول همبستگی پیرسون

Sig. (2-tailed)	Pearson Correlation		متغیر مستقل /متغیر وابسته
	Fetuin-A (p)	(r) Fetuin-A	
			Fetuin-A
			VEGF (1)
۰,۲۳۴	۰,۲۵۸	۱	DC
۰,۰۰۱	**۰,۶۹۸	۱	DN
۰,۰۰۱	**۰,۷۲۷	۱	DR
۰,۰۳۲	*۰,۴۴۷	۱	DR-DN
			IL-6 (1)
۰,۲۸۵	۰,۲۳۳	۱	DC
۰,۰۷۵	۰,۳۸۷	۱	DR
۰,۰۵۹	۰,۴۰۸	۱	DN
۰,۱۱۳	۰,۳۳۹	۱	DR-DN
			IL-8 (1)
۰,۵۹۲	۰,۱۱۸	۱	DC
۰,۵۹۸	۰,۱۲۱	۱	DN
۰,۳۱۴	۰,۳۱۴	۱	DR
۰,۳۶۲	۰,۳۶۲	۱	DR-DN
			HOMA-IR (1)
۰,۰۰۱	**۰,۶۹۴	۱	DC
۰,۰۰۱	۰,۷۴۶	۱	DN
۰,۰۰۱	*۰,۴۴۱	۱	DR
۰,۰۰۱	*۰,۴۹۷	۱	DR-DN

(a) مقادیر اندازه‌گیری شده در جدول \pm انحراف معیار است. (b) سطح معنی داری ($p \leq 0.05$) است. (c) میزان r درجه وابستگی فاکتورهای وابسته نسبت به فاکتورهای مستقل است. (d) مقادیر میزان همبستگی فاکتورهای وابسته با خود است. (f) VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، IL-6: اینترلوکین ۶، IL-8: اینترلوکین ۸، HOMA-IR: مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین (g) سطح معنی داری پیوستگی با ستاره (*) در جدول مشخص شده است. (h) گروه‌ها به ترتیب گروه (DC) گروه کنترل دیابتی، گروه (DN) گروه نفروپاتی، گروه (DR) گروه رتینوپاتی، گروه (DR-DN) گروه رتینوپاتی-نفروپاتی

دو به دو بین گروه‌های مختلف از آزمون پیرسون استفاده شده است. میزان فتوئین در گروه‌های نفروپاتی و رتینوپاتی و نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشته است. میزان فتوئین در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار نداشته است.

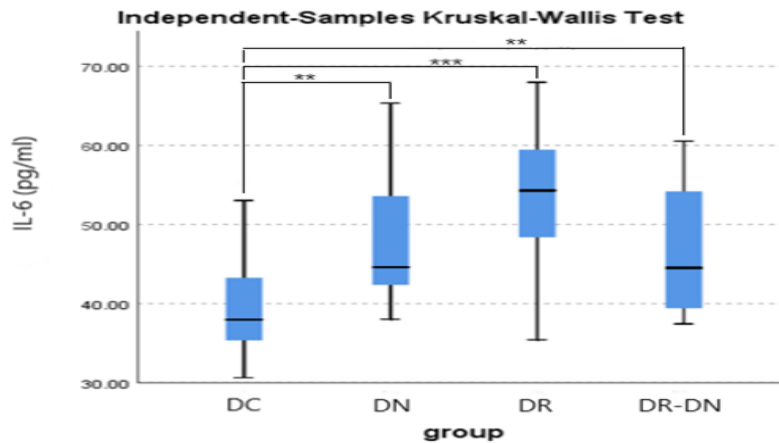
در جدول ۳ برای محاسبه همبستگی از آزمون آماری پیرسون استفاده شده است. همبستگی بین فتوئین-آ و VEGF در همه‌ی گروه‌ها معنی دار است. همبستگی بین فتوئین آ با اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ در تمامی گروه‌ها غیرمعنی دار است. همبستگی بین فتوئین آ و مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین در تمامی گروه‌ها معنی دار است. در نمودار ۱ میانگین فتوئین-آ بین گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. برای محاسبه آماری میانگین از آزمون کروسکال والیس و برای مقایسه



نمودار ۲. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی VEGF نمودار مقایسه میزان VEGF بین گروه‌های مختلف

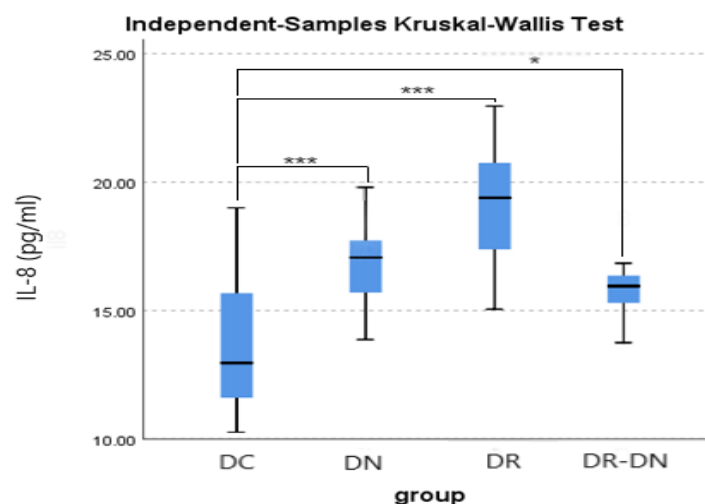
در نمودار ۲ میانگین VEGF بین گروه‌های مختلف نشان داده شده است. برای محاسبه آماری میانگین از آزمون کروسکال والیس و برای مقایسه دو به دو بین گروه‌های مختلف از آزمون پیروایز استفاده شده است. میانگین VEGF در گروه‌های نفروپاتی و رتینوپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشته است. میزان VEGF در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار نداشته است.

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. (a) گروه‌ها به ترتیب گروه (DC) گروه کنترل دیابتی، گروه (DN) گروه نفروپاتی، گروه (DR) گروه رتینوپاتی، گروه (DR-DN) گروه رتینوپاتی-نفروپاتی (b) سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ با یک ستاره (*)، سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۱ با دو ستاره (***) و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۰۱ با سه ستاره (***) مشخص شده است. (c) عدم معنی داری با (NS) مشخص شده است



نمودار ۳. نمودار اینترلوکین ۶ نمودار مقایسه اینترلوکین ۶ بین گروه‌های مختلف، داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. (a) گروه‌ها به ترتیب گروه (DC) گروه کنترل دیابتی، گروه (DN) گروه نفروپاتی، گروه (DR) گروه رتینوپاتی، گروه (DR-DN) گروه رتینوپاتی-نفروپاتی (b) سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ با یک ستاره (*)، سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۱ با دو ستاره (***) و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۰۱ با سه ستاره (***) مشخص شده است. (c) عدم معنی داری با (NS) مشخص شده است.

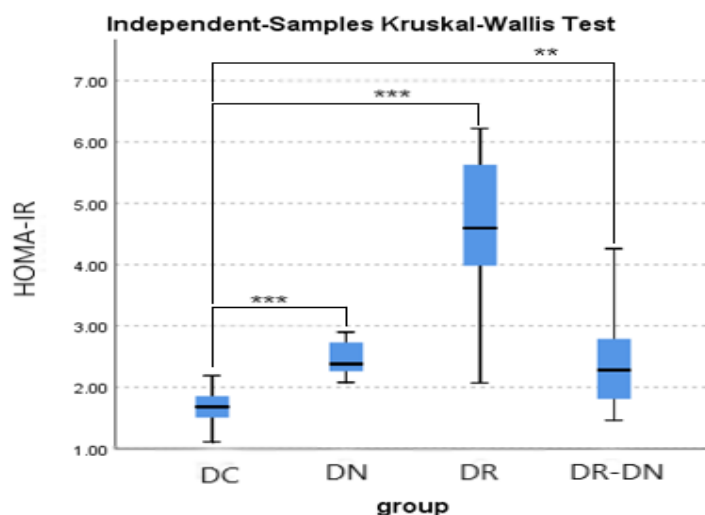
در نمودار ۳ میانگین اینترلوکین ۶ بین گروه‌های مختلف نشان داده شده است. برای محاسبه آماری میانگین از آزمون کروسکال والیس و برای مقایسه دو به دو بین گروه‌های مختلف از آزمون پیروایز استفاده شده است. میانگین اینترلوکین ۶ در گروه‌های نفروپاتی، رتینوپاتی و رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشته است.



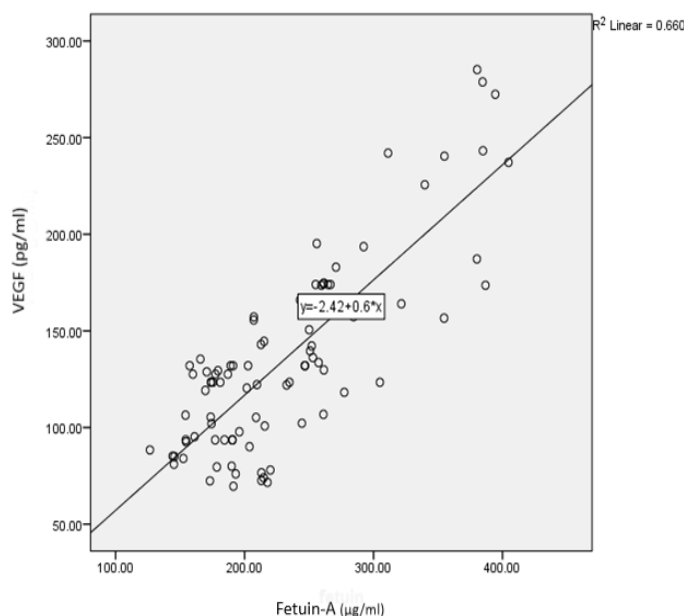
نمودار ۴. نمودار اینترلوکین ۸ نمودار میانگین اینترلوکین ۸ بین گروه‌های مختلف، داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. (a) گروه‌ها به ترتیب گروه (DC) گروه کنترل دیابتی، گروه (DN) گروه نفروپاتی، گروه (DR) گروه رتینوپاتی، گروه (DR-DN) گروه رتینوپاتی-نفروپاتی (b) سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ با یک ستاره (*)، سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۱ با دو ستاره (***) و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۰۱ با سه ستاره (***) مشخص شده است. (c) عدم معنی داری با (NS) مشخص شده است.

در نمودار ۵ میانگین مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین مقایسه شده است. برای محاسبه آماری میانگین از آزمون کروسکال والیس و برای مقایسه دو به دو بین گروه‌های مختلف از آزمون پیروایز استفاده شده است. میانگین هموستاتیک مقاومت به انسولین در گروه‌های نفروپاتی، رتینوپاتی و رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشته است.

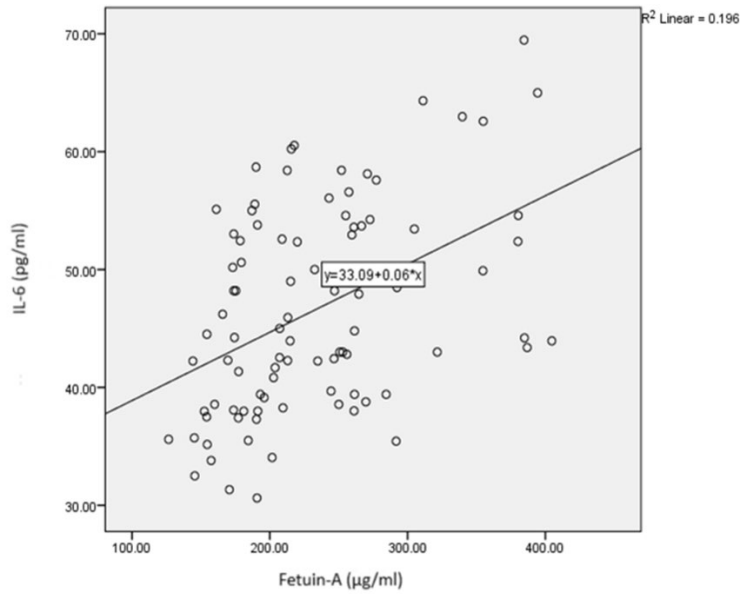
در نمودار ۴ میانگین اینترلوکین ۸ بین گروه‌های مختلف مقایسه شده است. برای محاسبه آماری میانگین از آزمون کروسکال والیس و برای مقایسه دو به دو بین گروه‌های مختلف از آزمون پیروایز استفاده شده است. میانگین اینترلوکین ۸ در گروه‌های نفروپاتی، رتینوپاتی و رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشته است.



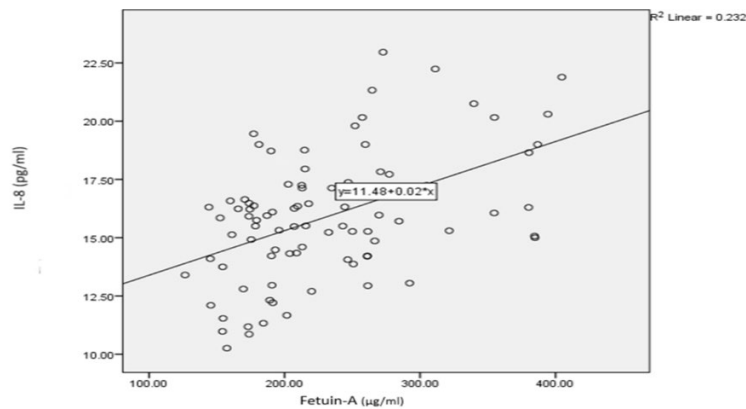
نمودار ۵، نمودار مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین نمودار مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین بین گروه‌های مختلف داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. (a) گروه‌ها به ترتیب گروه (DC) گروه کنترل دیابتی، گروه (DN) گروه نفروپاتی، گروه (DR) گروه رتینوپاتی، گروه (DR-DN) گروه رتینوپاتی-نفروپاتی (b) سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ با یک ستاره (*)، سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۱ با دو ستاره (***) و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۰۱ با سه ستاره (****) مشخص شده است. (c) عدم معنی داری با (NS) مشخص شده است.



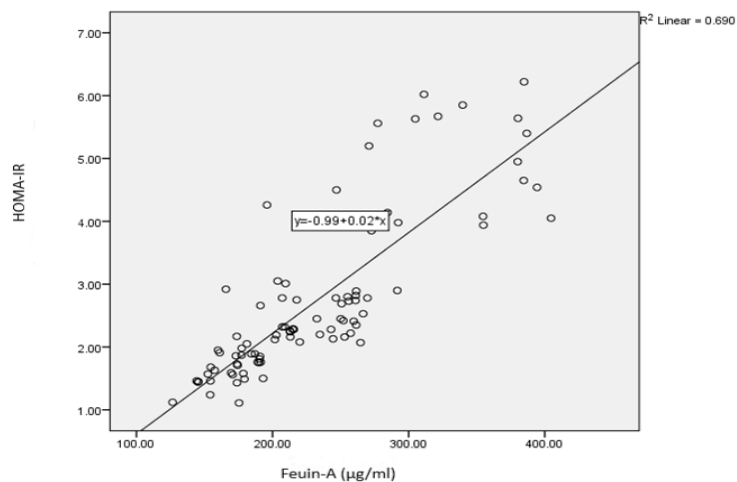
نمودار ۶، نمودار همبستگی فتوئین-آ و VEGF نشان دهنده‌ی میزان همبستگی فتوئین-آ و VEGF در تمام شرکت کنندگان در مطالعه است. (a) هر دایره نشان دهنده‌ی یک فرد شرکت کننده در مطالعه است. مقادیر فتوئین-آ برحسب میکروگرم بر میلی لیتر و VEGF برحسب پیکوگرم در میلی لیتر است.



نمودار ۷. نمودار همبستگی فتوئین آ و اینترلوکین ۶ نشان دهنده‌ی میزان همبستگی فتوئین-آ و اینترلوکین ۶ در تمام شرکت کنندگان در مطالعه است. (a) هر دایره نشان دهنده‌ی یک فرد شرکت کننده در مطالعه است. مقدار فتوئین-آ برحسب میکروگرم در میلی لیتر و اینترلوکین ۶ پیکوگرم در میلی لیتر است.



نمودار ۸. نمودار همبستگی فتوئین و اینترلوکین ۸ نشان دهنده‌ی میزان همبستگی فتوئین-آ و اینترلوکین ۸ در تمام شرکت کنندگان در مطالعه است. (a) هر دایره نشان دهنده‌ی یک فرد شرکت کننده در مطالعه است. مقدار فتوئین-آ برحسب میکروگرم در میلی لیتر و اینترلوکین ۸ برحسب پیکوگرم در میلی لیتر است.



نمودار ۹. نمودار همبستگی فتوئین-آ و مدل هوستاتیک مقاومت به انسولین نمودار ۹ نشان دهنده‌ی میزان همبستگی فتوئین-آ و مدل هوستاتیک مقاومت به انسولین در تمام شرکت کنندگان در مطالعه است. (a) هر دایره نشان دهنده‌ی یک فرد شرکت کننده در مطالعه است. مقدار فتوئین برحسب میکروگرم در میلی لیتر و HOMA فاقد واحد است.

بحث

در مطالعه ما نتایج به دست آمده که همانند نتایجی که در مطالعات بسیاری مانند مطالعه Chan-Hee Jung و همکاران به دست آمد، ارتباط فتوئین-آ با مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین در تمام گروه‌ها مثبت و معنی دار بود. این ارتباط ناشی از مهار گیرنده‌ی تیروزین کینازی انسولین توسط فتوئین-آ است (۷). تحریک وابسته به انسولین ناقل 4 گلوکز (GLUT4) را از طریق جلوگیری انتقال آن به سطح سلول و جلوگیری از فعالیت پروتئین کیناز B (PKB) مهار می‌کند. این پروتئین به وسیله‌ی مداخله در فسفریلاسیون پایین دست گیرنده‌ی انسولین و با اتصال به بخش خارج سلولی دومین β گیرنده تیروزین کینازی انسولین و بدون اثر بر روی اتصال انسولین به گیرنده موجب مهار فعالیت انسولین می‌شود (۵). ارتباط فتوئین-آ و مدل مقاومت به انسولین در جدول ۴ و نمودار ۹ نشان داده شده است. با توجه به جدول ۳ و نمودار ۵، میزان هموستاتیک مقاومت به انسولین در همه‌ی گروه‌ها افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل داشته است.

با توجه به جدول شماره ۱ در این مطالعه اختلاف معنی دار در فاکتورهای LDL, HDL, کلسترول و انسولین مشاهده نشد. عدم اختلاف در انسولین می‌تواند ناشی از کنترل میزان آن در اثر درمان باشد. همچنین اختلاف معنی دار در میزان تری گلیسرید و قند خون مشاهده شد، که می‌تواند ناشی از تفاوت در شدت و تفاوت در میزان عوامل دخیل در دیابت همچون نحوه و میزان درمان باشد.

VEGF-A یکی از قوی‌ترین فاکتورهای رگ زایی در حالت عادی و بیمارزایی است. این فاکتور موجب تکثیر، تمایز و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و همچنین باز شدن بیشتر رگ‌ها و افزایش نفوذپذیری می‌شود. شواهد در مطالعه Sharma D و همکاران نشان داده است که افزایش قند خون از طریق مستقیم و غیر مستقیم موجب افزایش بیان VEGF-A از سلول‌های پودوسایت می‌شود (۸).

در این مطالعه نتایج به دست آمده در جدول ۴ و نمودار ۶ رابطه‌ی مثبت و معنی دار را بین فتوئین-آ و VEGF را در ۳ گروه رتینوپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی-نفروپاتی نشان داد. عدم رابطه معنی دار بین این دو فاکتور در گروه کنترل می‌تواند همانند آنچه در مطالعه Zhong-Wei و همکاران ذکر شده است، مرتبط با افزایش شدت بیماری و بیان فاکتورهای التهابی و آنژیوژنیک در اثر افزایش بیان فتوئین-آ باشد (۹). در گروه‌های مورد آزمایش میزان فتوئین آ و VEGF که به ترتیب در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است، در گروه‌های نفروپاتی و رتینوپاتی افزایش معنی دار داشته و در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل نداشته است. پژوهش S.Kalpana و همکاران که نشان داد افزایش شدت نفروپاتی در بیمارانی که به هر دو اختلال رتینوپاتی نیز مبتلا هستند بسیار بیشتر از بیمارانی است که تنها به نفروپاتی مبتلا می‌باشند (۱۰). همچنین در پژوهش Shaik Sarfaraz Nawaz و همکاران نشان داده شده است، که افزایش فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین ۶ موجب کاهش بیان فتوئین-آ می‌شود (۵). پژوهش Saini و همکاران که نشان داد میزان شدت رتینوپاتی در بیمارانی که به هر دو اختلال رتینوپاتی و نفروپاتی

نیز مبتلا هستند موجب افزایش سطح آلبومینوری در این بیماران می‌شود (۱۱). همچنین در نتایج به دست آمده در مطالعه Noura Abd El-Aziz و همکاران افزایش دفع ادراری فتوئین-آ در گروه بیماران دچار ماکروآلبومینوری نسبت به میکروآلبومینوری مشاهده شد (۱۲). با توجه به نتایج ذکر شده در مطالعه Nawas و همکاران در ارتباط با رابطه‌ی فیدبک منفی بین فاکتورهای التهابی و همچنین ارتباط مثبت و معنی دار فتوئین-آ و VEGF در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی به نظر می‌رسد کاهش این دو فاکتور به دلیل افزایش پروتئینوری و کاهش بیان فتوئین-آ در اثر افزایش بیان فاکتورهای التهابی می‌باشد (۵).

فتوئین-آ بعنوان یک پروتئین فاز حاد مثبت بیان سایتوکاین‌های التهابی را در سلول‌های چربی و ماکروفاژها تحریک می‌کند. از طریق تحریک التهاب می‌تواند موجب کاهش mRNA و بیان پروتئین آدیپونکتین و افزایش تولید TNF- α و IL-6 شود (۵). مطالعات انجام شده نشان داده است که افزایش اینترلوکین ۶ با نفروپاتی دیابتی مرتبط است. اینترلوکین ۶ به گیرنده خود در سطح غشا و زنجیر انتقال پیام gp130 متصل می‌شود. این اتصال موجب فسفریلاسیون و تغییر کانفورماسیون در Janus kinase (JAK) می‌شود فسفریلاسیون این مولکول‌ها موجب انتقال پیام درون سلولی می‌شود (۱۳). فاکتورهای پیش التهابی مانند TNF- α , IL-6, و IL-1 β بیان فتوئین-آ را کاهش می‌دهند (۵).

اینترلوکین ۸ می‌تواند به وسیله سلول‌های اندوتلیال عروق، فیبروبلاست، مونوسیت و اپیتلیال تولید شود. این فاکتور می‌تواند آبخاری از واکنش‌ها را آغاز کند، که منجر به مهاجرت سلول‌ها، تولید پراکسید در نوتروفیل، آزادسازی لیزوزوم و کوتاکسی شود. بنابراین به نظر می‌رسد اینترلوکین ۸ در بیماری زایی مشکلاتی مانند رتینوپاتی دیابتی، نفروپاتی دیابتی، بیماری‌های قلبی عروقی و عفونت‌ها مشارکت دارد. اینترلوکین ۸ موجب تحریک نوتروفیل‌ها می‌شود، که نتیجه آن پرولیفراسیون سلول‌های مزانشیال است. علاوه بر این اینترلوکین ۸ موجب تحریک استرس اکسیداتیو، تغییر در نفوذپذیری رگ‌ها، افزایش توانایی انعقاد سلول‌های اندوتلیال و کاهش عملکرد دیاستولیک شود، که نتیجه این موارد تنظیم غیرعادی جریان خون و پیشرفت نفروپاتی دیابتی است (۱۴).

سلول‌های اندوتلیال عروق شبکه‌ی در جریان رگ زایی اینترلوکین ۸ را ترشح می‌کنند (۱۵). علاوه بر این سلول‌های گلیال شبکه‌ی به طور در پاسخ به هایپوکسی اینترلوکین ۸ ترشح می‌کنند (۱۶). مطالعات نشان داده است که افزایش اینترلوکین ۸ در ریز محیط دچار هایپوکسی می‌تواند از هر دو مسیر رگ زایی وابسته به VEGF و غیر وابسته به VEGF مرتبط باشد (۱۶، ۱۷).

با توجه به نتایج در جدول ۳ و نمودارهای ۳ و ۴ که به ترتیب مقایسه بین گروهی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ را نشان می‌دهد، میزان این فاکتورها در گروه‌های نفروپاتی، رتینوپاتی و رتینوپاتی-نفروپاتی نسبت به گروه کنترل افزایش مثبت و معنی دار داشته است. همچنین ارتباط فتوئین-آ با اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ که در جدول که به ترتیب در جدول ۴ و نمودارهای ۷ و ۸ نشان داده شده است، غیر معنی دار بود. با توجه به مطالعه Shaik Sarfaraz Nawaz به نظر می‌رسد، ارتباط

معنی دار اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸ و CRP در بیماران دارای اختلالات میکروواسکولار نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان دهنده اهمیت التهاب در ایجاد و پیشرفت اختلالات میکروواسکولار و اهمیت کنترل آن در بیماران دیابتی است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از تأیید پروتکل در کمیته اخلاق در پژوهش و دریافت کد اخلاقی به شماره IR.ARAKMU.REC.1400.250 و با توجه به بیانیه هلسینکی انجام شد.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان نامه‌ی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اراک به کد اخلاق ذکر شده در فوق است.

سهم نویسندگان

مفهوم سازی: سید محسن مدنی، زهرا سالمی؛ پژوهش و نمونه گیری: سید محسن مدنی؛ تحلیل آماری: دانیال حبیبی
نگارش متن و بازبینی: سید محسن مدنی، زهرا سالمی

تعارض منافع

نویسندگان هیچگونه تعارضی با یکدیگر ندارند.

تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی که ما را در این پژوهش یاری نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1 (Suppl 1):S62-69. doi: 10.2337/dc10-S062 pmid: 20042775
- Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016. doi: 10.1038/nrdp.2017.16 pmid: 28358037
- Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(12):1257-1270. doi: 10.1080/14712598.2018.1545836 pmid: 30408422
- Priya E, Jayashree K, Senthilkumar GP, Yasir M, Babu KR, Devi TD. Role of Fetuin-A and vascular endothelial growth factor In type 2 diabetes mellitus patients without and with retinopathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2699-2703. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.026 pmid: 31405696
- Nawaz SS, Joy SS, Al Farsi Y, George TP, Siddiqui K. Potential role of serum fetuin-A in relation with pro-inflammatory, chemokine and adhesion molecules in diabetic kidney disease: a case-control study. *Mol Biol Rep*. 2019;46(1):1239-1246. doi: 10.1007/s11033-019-04592-2 pmid: 30632070
- Mitkees N, El-Sayed H, Gad A, Mansour H, Mohamed N. Fetuin a as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Al-Azhar Med J*. 2020;49(2):785-796. doi: 10.21608/amj.2020.82592
- Jung CH, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Jung SH, Mok JO. Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(5):459-467. doi: 10.1177/1479164113490766 pmid: 23811603
- Sharma D, Mathur R, Saxena P. Evaluation of serum vascular endothelial growth factor (Vegf) and microalbuminuria in early diabetic nephropathy.
- Zhou ZW, Ju HX, Sun MZ, Fu QP, Chen HM, Ji HB, et al. Serum fetuin-A levels are independently correlated with vascular

فیبدیک منفی بین فتوئین-آ و فاکتورهای التهابی موجب همبستگی غیرمعنی دار شده است. با توجه با افزایش سطح سرمی CRP مشاهده شده در آزمایش ما که هم راستا با نتایج مطالعه Zhong-Wei و همکاران می‌باشد، می‌توان دریافت افزایش فاکتورهای التهابی با افزایش التهاب در بیماران مبتلا به اختلالات شدیدتر میکروواسکولار مرتبط می‌باشد.

در این مطالعه بررسی پروتئین فتوئین-آ و عوامل مرتبط با آن برای اولین بار بر روی افراد مبتلا به هر دو عارضه‌ی نفروپاتی و رتینوپاتی مطالعه خواهد شد. فاکتورهای VEGF، IL-6 و IL-8 نیز برای اولین بار در یک مطالعه برای هر دو عارضه‌ی نفروپاتی و رتینوپاتی مورد سنجش خواهند گرفت. در مطالعه انجام شده محدودیت در همسان سازی بیماران از نظر شرایط درمانی و سبک زندگی وجود داشت. مطالعات آینده بر روی جمعیت بیشتر، گروه سالم و ارتباط فتوئین-آ با فاکتورهای دیگر می‌تواند انجام شود.

نتیجه گیری

به دلیل ارتباط مستقیم فتوئین-آ با مقاومت به انسولین و تولید VEGF، کنترل آن می‌تواند در جلوگیری از ایجاد و کنترل میزان پیشرفت اختلالات میکروواسکولار به ویژه در مراحل اولیه بیماری دیابت تأثیر داشته باشد. اگرچه نتایج به دست آمده نشان داد که میزان فتوئین-آ ارتباط معنی داری با عوامل التهابی مانند اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ به ویژه در گروه رتینوپاتی-نفروپاتی ندارد، اما افزایش

- endothelial growth factor and C-reactive protein concentrations in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy. *Clin Chim Acta*. 2016;455:113-117. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.003 pmid: 26851648
- Kalpna S, Sweekruthi GK, Anuradha A, Sharada M. Association between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy: A clinical study. *India J Clin Exp Ophthalmol*. 2022;8(1):137-141. doi: 10.18231/j.ijceo.2022.025
 - Saini DC, Kochar A, Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(11):3364-3368. doi: 10.4103/ijjo.IJO_1237_21 pmid: 34708806
 - Mitkees N, El-Sayed H, Gad A, Mansour H, Mohamed N. Fetuin a as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Al-Azhar Med J*. 2020;49(2):785-796. doi: 10.21608/amj.2020.82592
 - VR ALBVR, Tan SH, Candasamy M, Bhattamisra SK. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):754-762. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.054 pmid: 30641802
 - Liu SY, Chen J, Li YF. Clinical significance of serum interleukin-8 and soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis levels in patients with diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5):1182-1188. doi: 10.1111/jdi.12828 pmid: 29489069
 - Yoshida A, Yoshida S, Hata Y, Khalil AK, Ishibashi T, Inomata H. The role of NF-kappaB in retinal neovascularization in the rat. Possible involvement of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC), a member of the interleukin-8 family. *J Histochem Cytochem*. 1998;46(4):429-436. doi: 10.1177/002215549804600402 pmid: 9524188
 - Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(1):53-63. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00795.x pmid: 17941874

17. Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, Gala M, Li J, Zhang X, et al. Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in

HIF-1alpha-deficient colon cancer cells. *Nat Med.* 2005;**11**(9):992-997. doi: 10.1038/nm1294 pmid: 16127434