

مقایسه مقاومت به انسولین در زنان چاق مبتلا و غیرمبتلا به آکانتوزیس نیگریکانس

دکتر گیتی صادقیان^۱، دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^۲، دکتر مسعود امینی^۳

۱- متخصص پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳- استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

زمینه و هدف: آکانتوزیس نیگریکانس (AN) شامل پلاک‌های مخملی هیپرپیگمانته است که اغلب در نواحی گردن و چین‌های زیر بغل و کشاله ران رخ می‌دهد. یکی از عواملی که در پاتوژنز آن دخالت دارد انسولین است و هیپرانسولینمی به دنبال مقاومت به انسولین می‌تواند موجب ایجاد ضایعه‌های آکانتوزیس نیگریکانس شود. در این مطالعه مقاومت به انسولین در زنان چاق مبتلا به AN با زنان چاق بدون AN مقایسه شد.

روش اجرا: در دو گروه افراد با BMI بیش‌تر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع شامل یک گروه ۳۲ نفر مبتلا به AN و گروه دیگر ۳۴ نفر بدون وجود ضایعه‌های AN، آزمایش‌های تحمل گلوکز و انسولین ناشتای خون صورت گرفت و مقاومت به انسولین طبق فرمول HOMA محاسبه گردید.

یافته‌ها: میانگین انسولین ناشتای خون در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به AN به ترتیب $15/5 \pm 8/5$ و $12/2 \pm 4/1$ محاسبه شد ($P < 0/05$). میانگین مقاومت به انسولین در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به AN $3/5 \pm 1/9$ و $2/6 \pm 0/9$ محاسبه شد ($P < 0/05$).

در آزمایش تحمل گلوکز در گروه مبتلا به AN میانگین قند خون ناشتا $89/5 \pm 12$ mg/dl، ۳۰ دقیقه بعد از مصرف گلوکز 144 ± 7 ، ۶۰ دقیقه بعد 138 ± 45 و در ۱۲۰ دقیقه بعد 107 ± 30 (mg/dl) بود و در گروه غیرمبتلا به AN این مقادیر به ترتیب 87 ± 8 ، 130 ± 3 ، 122 ± 26 و 100 ± 26 (mg/dl) بود. اختلاف دو گروه تنها پس از ۶۰ دقیقه معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه نشان داده شد که AN می‌تواند شاخصی برای وجود مقاومت به انسولین در افراد چاق باشد.

واژه‌های کلیدی: آکانتوزیس نیگریکانس، مقاومت به انسولین، دیابت

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۶): ۴۶۶-۴۷۰

وصول مقاله ۸۳/۱۱/۲۶ پذیرش: ۸۴/۳/۵

مقدمه

تحریک می‌کند و موجب تکثیر آن‌ها می‌شود. در نوع خوش خیم این فاکتور به احتمال زیاد انسولین و یا Insulin growth factor (IGF-1) و در نوع بدخیم مواد مترشح به وسیله تومور یا در پاسخ به تومور از جمله Transforming growth factor است (۱ و ۲).

هیپرانسولینمی به دنبال مقاومت به انسولین می‌تواند

آکانتوزیس نیگریکانس (AN) شامل پلاک‌های مخملی هیپرپیگمانته قرینه است که در هر قسمتی از پوست رخ می‌دهد، ولی اغلب در نواحی چین‌های زیر بغل و کشاله ران و پشت گردن دیده می‌شود (۱).

از نظر پاتوژنز، AN در اثر فاکتورهایی ایجاد می‌شود که کراتینوسیت‌های اپیدرم و فیروبلست‌های درم را

مؤلف مسوول: دکتر گیتی صادقیان - اصفهان، مرکز پژوهشی درمانی صدیقه طاهره، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک

پست الکترونیک: sadeghian@sdlrc.mui.ac.ir

شدند. این بررسی نشان داد که گروه مبتلا به AN در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف غیرمعنی دار هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی بودند. در گروه مبتلا به آکانتوزیس نیگریکانس ۸ بیمار دارای GTT مختل و ۸ بیمار مبتلا به دیابت واضح بودند. هم چنین در این افراد سطح انسولین سرم به طور پیش رونده همراه با چاقی و آکانتوزیس افزایش داشته که پیشنهاد شد افراد مبتلا به AN از نظر مقاومت به انسولین غربال شوند (۱۰).

در مطالعه دیگر همراهی AN با خطر دیابت شیرین و اختلال‌های هورمونی بررسی شده که نتیجه آن نشان دهنده شیوع بالاتری از دیابت شیرین و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به AN بود. لذا این ضایعه پوستی می‌تواند به جدا کردن افراد دارای خطر بالای ابتلا به دیابت و اختلال‌های هورمونی کمک کند (۱۱).

مطالعه‌ای دیگر به بررسی همراهی AN با اختلال‌های متابولیکی پرداخت که در آن مقاومت بیش‌تری به انسولین در گروه مبتلا به AN در مقایسه با گروه بدون AN ($P=0/02$) مشاهده شد و شیوع دیابت شیرین و اختلال در GTT $5/8\%$ و $12/6\%$ در گروه AN و $1/6\%$ و $1/2\%$ در گروه بدون AN گزارش شد ($P>0/05$) (۱۲).

هدف این مطالعه بررسی وجود مقاومت به انسولین در زنان چاق مبتلا به آکانتوزیس نیگریکانس در مقایسه با زنان چاق غیرمبتلا به این عارضه پوستی بود.

روش اجرا

این مطالعه از روش مورد - شاهد (Case-control) بهره گرفت. گروه مورد، شامل زنان چاق (BMI بیش‌تر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع) مبتلا به AN و گروه شاهد، زنان چاق بدون بیماری فوق بود. این دو گروه از نظر سن، وزن، قد و نمایه توده بدن (BMI) با هم دیگر یکسان شدند و انسولین سرم ناشتا، مقاومت به انسولین، تست تحمل

موجب ایجاد پلاک‌های مشخصه AN شود (۳). مقاومت به انسولین زمانی اتفاق می‌افتد که مقدار زیادی انسولین وجود دارد ولی از اتصال آن به پذیرنده‌هایش ممانعت می‌شود به طوری که نمی‌تواند به درستی کار کند و بدن باید انسولین بیش‌تری بسازد تا بتواند قند خون را کنترل کند و چون پذیرنده‌های مربوط به IGF-1 در کراتینوسیت‌های اپیدرم وجود دارند، لذا بالا بودن انسولین موجب ایجاد ضایعه‌های پوستی AN می‌شود (۲).

ممکن است هیپرانسولینمی در حضور سطح سرمی گلوکز طبیعی بر یک بیمار پره دیابتیک دلالت کند. هم چنین در این بیماران ممکن است آزمایش تحمل گلوکز مختل شده باشد. در یک مرحله بعد شامل بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین شود که در آن‌ها توانایی برای ایجاد انسولین کافی برای نگه داشتن قند خون در حد طبیعی وجود ندارد (۴). علاوه بر این، مقاومت به انسولین برای بیماری‌های قلبی عروقی به عنوان یک عامل خطر احتمالی محسوب می‌شود (۵). گفته شده است که مقاومت به انسولین ممکن است زمینه ساز تعدادی از بیماری‌ها از جمله فشار خون و اختلال در لیپیدهای خون و به خصوص بالا رفتن تری‌گلیسیریدها و پایین آمدن سطح خونی HDL و بیماری‌های کرونری قلبی باشد (۶). از طرفی مشاهده شده که دیابت شیرین با بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیك شدید همراه است و کنترل قند خون روی بهبود میکرو و اسکولوپاتی مؤثر است ولی روی اترواسکلروز عروق بزرگ اثری ندارد. حدس می‌زنند که هیپرانسولینمی ممکن است در اثرگذاری اسکروز عروق بزرگ در دیابت شیرین یک عامل مهم کمک کننده باشد (۷ و ۸). هیپرانسولینمی هم چنین یک فاکتور شناخته شده در سندرم تخمدان پلی کیستیک است (۹ و ۳). در مطالعه‌ای شیوع مقاومت به انسولین و عارضه آن در بیماران با AN بررسی شده و این بیماران از نظر آزمایش تحمل گلوکز و انسولین ارزیابی

۸۱±۱۳ کیلوگرم، ۱۰±۱۶۱ سانتی‌متر و ۳۱/۴±۳ بود. میزان این متغیرها در گروه شاهد به ترتیب ۳۶±۸/۷ سال، ۸۲±۱۷ کیلوگرم، ۸±۱۶۳ سانتی‌متر و ۳۱±۵ بود. بین دو گروه در هیچ کدام از موارد فوق اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت.

میانگین انسولین سرم ناشتا در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱۵/۵±۸/۵ و ۱۲/۲±۴/۱ $\mu\text{u/ml}$ بود ($P<0/05$). میانگین مقاومت به انسولین در دو گروه فوق به ترتیب ۳/۵±۱/۹ و ۲/۶±۰/۹ محاسبه شد ($P<0/05$).

نتیجه آزمایش تحمل گلوکز دو گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. اختلاف میانگین قند خون دو گروه در دقیقه ۶۰ بعد از مصرف گلوکز از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$).

میانگین تری‌گلیسیرید، HDL و LDL گروه مورد به ترتیب ۱۶۱±۹۸، ۹±۴۰ و ۱۲۴±۳۷ و گروه شاهد به ترتیب ۱۵۷±۸۷، ۱۳±۴۵ و ۱۱۷±۳۲ mg/dl بود ($P>0/05$).

بحث

در مطالعه حاضر مشاهده شد که بین میانگین انسولین ناشتای خون در گروه مبتلا به AN و در گروه غیرمبتلا به

گلوکز، سطح تری‌گلیسیرید، HDL، LDL آنان اندازه‌گیری شد و مورد مقایسه قرار گرفت. افراد دارای موارد زیر از مطالعه کنار گذاشته شدند:

۱- سابقه مصرف داروهای ایجادکننده AN (کورتیکواستروئیدها، داروهای خوراکی ضد بارداری، استروژن‌ها، اسید نیکوتینیک، آنتاگونیست‌های اسید فولیک)

۲- حاملگی

۳- ابتلا به دیابت واضح و سایر اختلال‌های متابولیکی تشخیص داده شده.

انسولین سرم ناشتا با روش رادیوایمونواسی و کیت INS-Irma اندازه‌گیری و مقاومت به انسولین از فرمول (Homeostatic Model Assessment) HOMA $\text{Glu } 0 \text{ min}(\text{mmol/lit}) \times \text{Ins } 0 \text{ min}(\mu\text{u/ml})$ یعنی ۲۲/۵ محاسبه شد (۱۳).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون Independent sample t-test صورت گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۲ زن چاق مبتلا به AN (گروه مورد) و ۳۴ زن چاق سالم مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی، وزن، قد و BMI گروه مورد به ترتیب ۴۱±۱۳/۶ سال،

جدول شماره ۱ - تست تحمل گلوکز در زنان چاق مبتلا به Acanthosis nigricans و گروه شاهد، دانشگاه علوم

پزشکی اصفهان ۱۳۸۳

میانگین قند خون ناشتا (mg/dl)	میانگین قند خون ۳۰ دقیقه بعد از مصرف گلوکز* (mg/dl)	میانگین قند خون ۶۰ دقیقه بعد از مصرف گلوکز (mg/dl)	میانگین قند خون ۱۲۰ دقیقه بعد از مصرف گلوکز (mg/dl)	
۸۹/۵±۱۲	۱۴۴±۷	۱۳۸±۴۵	۱۰۷±۳۰	گروه مبتلا به AN
۸۷/۲±۸	۱۳۰±۳	۱۲۲±۲۶	۱۰۰±۲۶	گروه شاهد

زمانی که به انسولین مقاومت وجود داشته باشد، مقدار زیادی انسولین در خون وجود دارد اما نمی‌تواند به درستی کار کند و بدن ناچار است برای طبیعی نگه داشتن سطح گلوکز خون مقدار بیش‌تری انسولین تولید کند. توانایی ساختن و ذخیره چربی در افراد با مقاومت به انسولین، بالاتر از افراد طبیعی است و انسولین، سلول‌های چربی را وادار می‌کند که انرژی مصرف نشده را به صورت چربی ذخیره کند و به این ترتیب میزان بالای انسولین موجب می‌شود غذاهای صرف شده که به انرژی تبدیل نشده‌اند در بدن به صورت چربی ذخیره و سبب افزایش وزن شوند. به غیر از چاقی، مشکلات دیگری نیز ایجاد می‌شود و مقاومت به انسولین می‌تواند زمینه‌ساز بیماری‌های گوناگون شامل فشار خون، دیس لیپیدمی، اختلال در GTT، دیابت آشکار و آترواسکروز و بیماری‌های عروق کرونر باشد (۶). وجود AN چون یک علامت قابل مشاهده است می‌تواند ما را متوجه وجود مقاومت به انسولین کند (۱۰-۱۲). در نهایت می‌توان گفت که AN یک اختلال پوستی ساده نیست که بتوان از آن چشم‌پوشی کرد. وجود آن بایستی ما را به فکر وجود علل زمینه‌ای، مثل مقاومت به انسولین اندازد (۱۰). لازم است در افراد چاق با وجود این علامت پوستی آزمایش‌های فوق‌به‌عنوان یک روش غربالگری برای تشخیص بیماران در معرض خطر عوارض ناشی از مقاومت به انسولین صورت گیرد.

AN و میانگین مقاومت به انسولین در گروه مبتلا به AN و در گروه بدون AN اختلاف معنی‌داری وجود دارد و در نتیجه حضور این ضایعه پوستی می‌تواند شاخصی برای وجود مقاومت به انسولین در افراد چاق باشد.

در مطالعه‌هایی که در گذشته در مورد شیوع مقاومت به انسولین و AN صورت گرفت، نشان داده شد که بین دو گروه مبتلا به AN و گروه شاهد اختلاف غیرمعنی‌دار هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی وجود دارد. با توجه به این که در گروه مبتلا، سطح انسولین خون به طور پیش‌رونده همراه با چاقی و آکانتوزیس افزایش دارد (۱۰). از طرفی، در مطالعه دیگری نشان داده شد که افراد مبتلا به AN دارای شیوع بالاتری از دیابت شیرین و مقاومت به انسولین بوده‌اند (۱۱). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر، همراهی AN با مقاومت به انسولین گزارش شد که با درمان به کمک رژیم با کالری بسیار کم، کاهش وزن و اصلاح حالت مقاومت به انسولین AN بهبود یافت و این موضوع تأییدکننده این مسأله است که AN به وجود مقاومت انسولین بستگی دارد (۱۴).

AN یک پاسخ غیرالتهابی است که به صورت پلاک‌های مخملی هیپرپیگماته در چین‌های بدن مشخص می‌شود (۱). این عارضه از نظر فیزیوپاتولوژی وسیله عواملی به وجود می‌آید که تحریک تکثیر کراتینوسیت‌های اپیدرم و فیروبلاست‌های درم را موجب می‌شود. انسولین و IGF عوامل مظنون به ایجاد AN هستند (۱۲). از طرف دیگر،

References

- 1-Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Jul; 31(1): 1-19.
- 2-Judge MR, Mclean WHI, Munro CS. Disorders of keratinization. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology.* 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing 2004; p.34.110-34.111.
- 3-Davidson MB. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 1995 Oct; 99(4): 420-60.
- 4-Stuart CA, Gilkinson CR, Keenan BS, Nagumani M. Hyperinsulinemia and acanthosis nigricans in African Americans. *J Nat Med Assoc* 1997; 89(8): 523-7.
- 5-Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Current Opin Lipidol* 1996 Aug; 7(4): 217-26.

- 6-Schwartz RA, Junniger CK. Childhood acanthosis nigricans. *Cutis* 1995 Jun; 55(6): 337-41.
- 7-Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, et al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr* 1998 Feb; 37(2): 73-9.
- 8-Katz AS, Goff DC, Feldman SR. Acanthosis nigricans in obese patients, presentations and implications for prevention of atherosclerotic vascular disease. *Dermatol Online J* 2000 Sep; 6(1): 1.
- 9-Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms syndromes, and implications. *N Eng J Med* 1991 Sep; 26: 325(13): 938-48.
- 10-Varthakavi PK. A study of insulin resistance in subjects with acanthosis nigricans. *J Assoc Physicians India* 2001 Jul; 49: 705-12.
- 11-Lestringant GG. Association of acanthosis nigricans with risk of diabetes mellitus and hormonal disturbances in females. *Int J Gynecol Obstet* 2000 Dec; 71(3): 267-9.
- 12-Araujo LMB, Porto MV, Netto EM. Association of acanthosis nigricans with race and metabolic disturbances in obese women. *Brazilian J Med Biol Res* 2002 Jan; 35(1): 59-64.
- 13-Katz A, Sridhar, Nakdim SS, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Clin Endocrin Metabol* 2000; 85(7): 2402-10.
- 14-Kataki R. Acanthosis nigricans with severe obesity, insulin resistance and hypothyroidism improvement by diet control. *J Dermatol* 1999; 198(2): 164-6.