THE POTENTIAL ROLE OF RESISTIN AS A HORMONAL LINK BETWEEN OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN DIABETES MELLITUS

Essay

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree
in Clinical and Chemical Pathology

By

Marwa Abd El-Naby El-Hadary
M.B., B.Ch., Cairo University

Under Supervision of

Prof. Nashwa Ahmed Adel El-Badawi
Professor of Clinical and Chemical Pathology
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Prof. Manal Abd El-Baky Mahmoud
Professor of Clinical and Chemical Pathology
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Dr. Iman Saleh El-Hadidi
Lecturer of Clinical and Chemical Pathology
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
٢٠٠٨

Acknowledgement

Above all and first of all; all thanks to ***ALLAH***, who gives me the ability to finish this work.

I would like to express my profound and greatest gratitude and cordial appreciation to ***Prof. Dr. Nashwa Adel El-Badawi*** Professor of Clinical and Chemical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her encouragement, kind supervision, continuous support and beneficial remarks that helped me too much to accomplish this work.

I would like to express my sincere thanking and gratitude to ***Prof. Dr. Manal Abd El-Baky Mahmoud***, Professor of Clinical and Chemical Pathology, Faculty of Medicine, Ain Shams University who offered much of her time and advice through my work in this study.

I`m particularly very grateful to ***Dr. Iman Saleh El-Hadidi***, Lecturer of Clinical and Chemical Pathology, Ain Shams University who offered much of her time and advice through my work in this study.

Marwa Abd El-naby

List of Tables

Table No.	Table Title	Page No.
١	Classification of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance	٦
٢	Criteria for the Diagnosis of Diabetes Mellitus	٢١
٣	Factors Other Than Diabetes That May Influence the Oral Glucose Tolerance Test	٢٤
٤	Role of the Laboratory in Diabetes Mellitus	٢٩
٥	WHO classification of BMI	٣٤
٦	Weight status and prevalence of obesity among adults greater than ٢٠ years in Egypt	٣٦
٧	Factors that induce or reduce resistin expression	٩١

List of Figures

Figure No.	Figure title	Page No.
١	Prevalence of overweight and obesity among adults greater than ٢٠ years by gender in the different geographic areas in Egypt	٣٧
٢	Preliminary estimates of the prevalence of overweight and obesity in persons age ٤٥-٥٩ in ١٩١countries m different parts of the world	٣٩
٣	Effect of increasing body mass index on premature mortality	٥٤
٤	Problems caused by overweight and obesity	٥٥
٥	Physiological roles for resistin	٩٤
٦	proposed mechanism of action of resistin	٩٥
٧	Principle of Sandwich Enzyme Linked Immunosorbant Assay	١٠٥
٨	Diagram of the new quantitative RT-PCR method	١٠٩

Contents

Page

📖 INTRODUCTION ١

📖 **AIM OF THE ESSAY** ٣

📖 **Diabetes Mellitus** ٤

I. Definition ٤

II. Prevalance ٤

Iii. Classification of diabetes mellitus ٥

(A) Type ١ Diabetes Mellitus ٦

(B) Type ٢ Diabetes Mellitus ٧

(C) Other Specific Types of Diabetes Mellitus ٨

(D) Impaired Glucose Tolerance ٨

(E) Impaired Fasting Glucose ٩

(F) Gestational Diabetes Mellitus ٩

IV. PATHOGENESIS OF TYPE ١ DIABETES MELLITUS ١٠

(A) Antibodies ١١

(B) Genetic Factors ١١

(C) Environmental Factors ١٢

V. PATHOGENES ١S OF TYPE ٢ DIABETES MELLITUS ١٣

(A) Loss of β-Cell Function ١٤

(B) Insulin Resistance ١٥

(C) Environmental Factors ١٦

(D) Genetic Factors ١٨

VI. DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS ٢٠

(A) Fasting Plasma Glucose Concentrations ٢٢
(B) Oral Glucose Tolerance Test ٢٣
(C) Intravenous Glucose Tolerance Test ٢٦
VII. CHRONIC COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS ٢٧
VIII. ROLE OF THE CLINICAL LABORATORY IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ٢٩

🕮 OBESITY ٣٣

I. DEFINITION ٣٣
II. PREVALENCE ٣٤
(A) Age ٣٤
(B) Gender ٣٥
(C)Socioeconomic Status ٣٧
(D) Race ٣٨
(E) Physical Activity ٤٠
(F) Smoking ٤٠
III. ASSESSMENT OF BODY FAT ٤٠
(A) Direct Techniques ٤١
١. Densitometry ٤١
٢. Impedance measurement ٤١
٣. Imaging techniques ٤٣
(B) Indirect Techniques ٤٥
١. Skinfold measurements ٤٥
٢. Waist to Hip ratio ٤٦
٣. Body mass index ٤٦
IV. AETIOLOGY OF OBESITY ٤٧

(A) Genetic Factor ٤٧
(B) Neurobiological Factor ٤٩
(C) Psycho-social Factor ٥٠
(D) Diet ٥١
(E) Environment ٥١
(F) Endocrine Factor ٥٢
(G) Other Causes of Obesity ٥٢

V. COMPLICATIONS OF OBESITY ٥٣

(A) Cardiovascular diseases ٥٦
١. Coronary heart disease ٥٦
٢. Hypertension ٥٧

(B) Insulin Resistance and Type ٢ Diabetes Mellitus ٥٧
(C) The Metabolic Syndrome ٥٨
(D) Respiratory Complications ٥٩
(E) Gastrointestinal Complications ٥٩
١. Fatty liver ٥٩
٢. Gall bladder ٦٠
٣. Others ٦٠

(F) Cutaneous Complications ٦١
(G) Dyslipidemia ٦١
(H) Orthopedic Complications ٦٢
(I) Reproductive complications ٦٣
(J) Psychological Complications ٦٣
(K) Cancer ٦٤

VI. MANAGEMENT OF OBESITY ٦٥

(A) Prevention ٦٥
(B) Treatment ٦٥

١. Dietary therapy ٦٦
٢. Physical activity ٦٧
٣. Behavioral therapy ٦٨
٤. Pharmacotherapy ٦٨
٥. Surgical treatment ٧١

📖 **RESISTIN ٧٥**

I. INTRODUCTION ٧٥

II. DISCOVERY OF THE RESISTIN GENE ٧٦

III. STRUCTURE AND SYNTHESIS OF RESISTIN ٧٧

IV. TISSUE DISTRIBUTION OF RESISTIN ٧٩

(A) White Adipose Tissue ٨٠

(B) Placenta ٨٠

(C) White Blood Cells ٨١

(D) Pancreas ٨١

(E) Synovial Fluid ٨٢

(F) Plasma ٨٢

V. INDUCERS OF RESISTIN EXPRESSION ٨٣

(A) Hyperglycaemia ٨٣

(B) Steroid Hormones ٨٤

(C) Gonadal Hormones ٨٤

(D) Proinflammatory Cytokines ٨٥

(E) Age ٨٦

(F) Gender ٨٦

VI. INHIBITORS OF RESISTIN EXPRESSION ٨٧

(A) Insulin ٨٧

(B) Endothelin-١ ..... ٨٨

(C) Neurotransmitters ٨٩

(D) Peroxisome Proliferator-Activated Receptorγ ٩٠

VII. PHYSIOLOGICAL ROLE OF RESISTIN..... ٩١

VIII. CLINICAL SIGNIFICANCE OF RESISTIN HORMONE..... ٩٦

(A) Relation to Obesity and Insulin Resistance in Type ٢ Diabetes ٩٦

(B) Relation to Inflammation..... ٩٩

(C) Relation to Hypertension..... ١٠١

IX. METHODES OF ASSAY OF RESISTIN..... ١٠٢

(A) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay..... ١٠٢

١. Principle of assay..... ١٠٣
٢. Sample preparation and storage..... ١٠٤
٣. Linearity..... ١٠٥
٤. Sensitivity ١٠٥
٥. Specificity..... ١٠٦

(B) Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction ١٠٦

١. Principle of assay..... ١٠٩
٢. Sample preparation and storage..... ١١٠

📖 SUMMARY AND CONCLUSION ١١١

📖 REFERENCE ١١٦

📖 ARABIC SUMMARY ١-٣

List of Abbreviation

٥-HT	٥-Hydroxytryptamine.
ADA	American diabetes association.
ADSF	Adipose secretory factor.
Ag RP	Agouti-related peptide.
ApoE	Apolipoprotein E.
ARC	Arcuate nucleus.
BAT	Brown adipose tissue.
BIA	Bioelectrical impedance.
BMI	Body mass index.
CBI	Cannabinoid.
CCK	Cholecystokinin.
CCKR	Cholecystokinin receptor.
CDC	Centers for disease control and prevention.
CHD	Coronary heart disease.
CNS	Central nervous system.
CT	Computed tomography.
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis Of DiagnosticCriteria in Europe Study Group.

ELISA ..... Enzyme Linked immunosorbent assay.

ENS ..... Enteric nervous system.

ERK..... Extracellular signal-regulated kinase.

FFA ..... Free fatty acids.

FIZZ..... Found in inflammatory zone.

FPG ..... Fasting plasma glucose.

GDM..... Gestational diabetes mellitus.

GIT ..... Gastrointestinal tract.

HbA١c..... Haemoglobin A١ c.

HDL..... High density lipoprotein.

HDL-C..... High density lipoprotein-cholestoerol.

HLA..... Human leucocytic antigens.

HSL ..... Hormone sensitive lipase.

IAAs ..... Insulin autoantibodies.

ICAs ..... Islets cytoplasmic antibodies.

IDDM ..... Insulin dependent diabetes mellitus.

IFG ..... impaired fasting glucose

IGT ..... impaired glucose tolerance.

IL-٦ ..... Interleukin.

LCD ..... low calorie diets.

LDL ..... Low density lipoprotein.

LPL..... Lipoprotein lipase.

LPS..... Lipopolysaccharide.

MRI ..... Magnetic resonance imaging.

mRNA ..... Messenger ribonucleic acid.

NACB ..... national academy of clinical biochemistry.

NAFLD..... Non alcoholic fatty liver disease.

NASH ..... Non-alcoholic steatohepatitis.

NDDG ..... The National Diabetes Data Group.

NIDDM ..... non insulin dependent diabetes mellitus.

NIH ..... National Institute of Health.

NPY ..... Neuropeptide Y.

OGTT ..... Oral glucose tolerance test.

OX ..... Orexins.

PBMC..... Peripheral blood mononuclear cell.

PI ٣-kinase..... protein inhibitor kinase.

PKC ..... Potent activator of protein kinase C.

PMA ..... Phorbol myristate acetate.

P٣٨ MAP-kinase . p٣٨ mitogen-activated protein-kinase.

PPAR γ ..... Peroxisome proliferator –activated receptor.

PVN..... Paraventricular nucleus.

PYY ..... Peptide YY.

RELM..... Resistin like molecule.

RF ..... Radio-frequency field.

RIA ..... Radioimmunoassay.

RNA..... Ribonucleic acid.

RSG ..... rosiglitazone.

RT-PCR ..... Real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

SNP ..... single nucleotide polymorphism.

Sp١ ..... stimulatory protein-١.

TNF-α ..... Tumour necrosis factor alpha.

TRL ..... Triglyceride rich lipoprotein.

TZD ..... Thiazolidinedione.

VLCD ..... Very low calorie diets.

VLDL..... Very low density lipoprotein.

WAT ..... White adipose tissue.

W/H ..... Waist/Hip ratio.

WHO ..... World Health Organization.

الملخـــص العــربــي

يعتبر داء البول السكري من الأمراض التي ينتج عنها زيادة نسبة السكر فى الدم والتي تنتج من نقص فى إفراز الإنسولين أو عمل الإنسولين أو الإثنين معا. إن الزيادة المزمنة في نسبة السكر في الدم في داء البول السكري تكون على المدى الطويل مصاحبه للاختلال أو الفشل الوظيفي للعديد من الأعضاء في الجسم وخاصة العينين والكلى والأعصاب والقلب والأوعية الدموية. ويعد داء البول السكري (النوع الثاني) الأكثر انتشارا بين مرضى البول السكري عموما. إن المرضى بهذا النوع عادة يكون عندهم زيادة في المقاومةُ لهرمون الأنسولينِ مع نقص نسبى لإفراز الأنسولينِ. لذا فان مقاومة الأنسولينَ قَدْ تَشكل أهميةِ كبرىِ في نشوء هذا المرض بجانب الاستعداد الوراثي. يزداد خطر الإصابه بهذا الداء بتقدم العُمرِ والاصابه بالسمنةِ مع نقص النشاطِ الطبيعيِ.

تعتبر السمنة مرض مزمن, يحظى بأهمية متزايدة لما له من علاقة مباشرة بأمراض خطيرة بالإضافة إلى آثاره الاقتصادية. تعد السمنةِ المرض الأكثر شيوعا فى جميع أنحاء العالم و تتزايد نسبته بسرعة كبيرة و تعتبر السمنة هي نتاج تلاحم مجموعة من العوامل المشتركة, وقد تشمل عوامل وراثية و نفسية بالاضافة الى العوامل الثقافية و الاجتماعية و الاقتصادية و يمكن تعريف السمنة بأنها زيادة في كمية الدهون للحد الذي يؤثر على الحالة الصحية العامة و ذلك نتيجة عدم التوازن بين تناول الطعام و استهلاك الطاقة بالإضافة لبعض العوامل الأخرى. تتسبب السمنة فى الإصابة بالعديد من المشاكل المرضية و التي قد تؤدى إلى الوفاة. يختلف علاج السمنة من شخص لأخر و يتم التعامل معها علي حسب كل حالة على حدة.

هرمون الريسيستين من الهرمونات المكتشفة حديثا المفرزة من الأنسجة الدهنية و هو هرمون عديد البيبتيد يحتوى على ١٠٨ حمض أميني و غني

بهرمون السيستين و الوزن الجزيئي له ١٢,٥ كيلو دالتون. و قد وجد هرمون الريسيستين في جسم الإنسان في العديد من الأنسجة المختلفة منها الأنسجة الشحمية البيضاء و خلايا الدم البيضاء و المشيمة و البنكرياس و البلازما والسائل الزلالي . يزداد هرمون الريسيستين بزيادة نسبة الجلوكوز في الدم والهرمونات التناسلية وبعض العوامل الأخرى و ربما يزداد مع تقدم العمر و في الاناث بينما يقل هرمون الريسيستين بواسطة هرمون الانسولين و الاندوثيلين-١ و بعض المستقبلات العصبية.

يزيد هرمون الريسيستين من نسبة الجلوكوز بالدم بتقليل حساسية الأنسولين و من جهة أخرى تقل نسبة الجلوكوز في الدم بحقن أجسام مضادة لهرمون الريسيستين حيث تزداد حساسية الأنسولين. كذلك فان هرمون الريسيستين يقل بالامتناع عن الطعام و يزداد بتناول الطعام . إن لهرمون الريسيستين دور في: تنظيم نسبة الجلوكوز بالدم و الحفاظ علي توازنه وكذلك في تنظيم تكوين الأنسجة الدهنية و دور ثالث في الالتهابات.

إن الدور المحتمل لهرمون الريسيستين في الربط بين البدانة و مقاومة الإنسولين في النوع الثاني لداء البول السكري مازال جدليا. إلا أن الكثير من الدراسات أسفرت عن أن هرمون الريسيستين يزداد في الأشخاص الذين يعانون من البدانة أكثر من غيرهم و ذلك في وجود علاقة بينه وبين كتلة الدهون بالجسم إلا أن هذا الدور يعتقد البعض أنه يقوم به من خلال دوره في الالتهاب المصاحب لداء البول السكري (النوع الثاني)، كذلك يعتقد البعض أن له دورا في ارتفاع ضغط الدم، و هو يرتبط بمؤشرات الالتهابات فى كثير من حالات الالتهابات. يمكن الكشف عن الريسيستين بواسطة ELISA و التفاعل التسلسلى البلمرى.

مما سبق يمكن أن نستنتج أن النوع الثاني لداء البول السكري يتميز بمقاومة الأنسجة لهرمون الإنسولين و كذلك يرتبط قويا بالبدانة حيث أن ثمانون