



## همبستگی سطح سرمی آدیپونکتین و ویسفاتین با بیماری ایسکمی قلب در زنان یائسه؛ یک مطالعه جمعیتی

حسین دارابی<sup>۱</sup>، زهرا بهزادی<sup>۱</sup>، طلیعه زاهدی<sup>۱</sup>، محمدرضا پوربهی<sup>۱</sup>، صمد اکبرزاده<sup>۱</sup>

\* افшин استوار<sup>۱</sup>، مجید اسدی<sup>۲</sup>، محمدجواد حائری‌نژاد<sup>۱</sup>، زهرا سنجیده<sup>۱</sup>، ایرج نبی‌پور<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۵/۷/۲۸ - پذیرش مقاله: ۹۵/۹/۳)

### چکیده

زمینه: شواهد ضد و نقیضی پیرامون نقش آدیپونکتین در بیماری‌های قلبی - عروقی وجود دارد و نقش ویسفاتین نیز در پاتوژنی بیماری‌های عروق کرونر مطرح شده است.

مواد و روش‌ها: تعداد ۳۷۸ زن یائسه از ۱۳ خوشة بندر بوشهر به صورت تصادفی انتخاب شدند. شیوع ایسکمی قلبی براساس سیستم کدگذاری مینوسوتا با بکارگیری نوار قلب در حالت استراحت با ۱۲ لید انجام گرفت. سطح سرمی آدیپونکتین و ویسفاتین توسط روش الیزا مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد ۱۵۹ نفر (۴۱/۸ درصد) دچار بیماری ایسکمی قلبی بودند. تفاوتی میان زنان با بیماری ایسکمی قلبی با زنان یائسه طبیعی، در سطح سرمی آدیپونکتین، یافت نشد؛ اما زنان دچار بیماری ایسکمی قلبی غیر دیابتی در مقایسه با زنان یائسه غیر دیابتی دارای سطح بالاتری از ویسفاتین بودند (میانگین هندسی  $۳/۰۵ \pm ۱/۸۴$  نانوگرم در میلی لیتر در مقایسه با  $۱/۹۰ \pm ۰/۵۲$  نانوگرم در میلی لیتر؛  $P=0/۰۲۳$ ). در آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه، سطوح بالاتر ویسفاتین، با شیوع بالاتر بیماری ایسکمی قلبی در زنان یائسه غیر دیابتی، پس از تعديل سن، عوامل خطرساز قلبی - عروقی و hs-CRP، همبستگی معنی‌داری از خود نشان دادند ( $P=0/۰۲۷$  و  $OR=3/26$ ؛  $CI=1/14-9/68$ ).

نتیجه‌گیری: آدیپونکتین در زنان یائسه، با بیماری ایسکمی قلبی همبستگی ندارد ولی سطح سرمی ویسفاتین به صورت مستقل از عوامل خطرساز قلبی - عروقی، با بیماری ایسکمی قلبی در زنان یائسه غیر دیابتی، همبستگی دارد.

واژگان کلیدی: یائسگی، آدیپونکتین، ویسفاتین، بیماری ایسکمی قلب، آدیپوستیوکین‌ها

\* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

Email: inabipour@gmail.com

## مقدمه

روی می‌دهد ولی مطالعات در نمونه‌های انسانی شواهدی دال بر وجود نقش محافظت کنندگی آدیپونکتین در پیشگیری و یا تعدیل این آسیب در بیماران با این آسیب در سکته قلبی با بالا رفتن قطعه ST نشان نداد (۷). از سوی دیگر، مطالعات اپیدمیولوژیک پیرامون نقش آدیپونکتین در بیماری‌های قلبی - عروقی پر از اطلاعات ضد و نقیض و گیج کننده است. برای مثال، مقادیر بالای آدیپونکتین با کاهش بیماری‌های قلبی عروقی در افراد بدون علامت توأم است ولی این مقادیر با پیش آگهی بد، در بیمارانی که دچار بیماری‌های قلبی - عروقی بودند، توأم بوده است (۸).

همچنین در یک متانالیز که ۱۷ مطالعه آینده‌نگرانه را اخیراً مورد بررسی قرار داده بود، گزارش شد که سطح بالای آدیپونکتین با بالا بودن خطر ایسکمی قلبی توأم است ولی شواهدی دال بر ارتباط مثبت میان آدیپونکتین و خطر بیماری‌های قلبی - عروقی کرونر وجود ندارد (۹). از این رو، انجام مطالعات بیشتر برای چیرگی بر این اطلاعات ضد و نقیض و گمراه کننده نیاز است که انجام شود.

ویسفاتین یک آدیپوکاین است که در سال ۲۰۰۴ شناخته شد و در بافت چربی (شامل بافت‌های اپی کاردیاک و دور عروقی) و نیز سلول‌های التهابی فعال، سلول‌های اندوتیال (در هنگام التهاب) و سلول‌های ماهیچه قلب تولید می‌شود (۱۰). در بیماری‌های قلبی - عروقی، ویسفاتین نخست به عنوان مارکر بالینی آتروسکلروز، اختلال اندوتیالی و آسیب عروقی مطرح گردید و امروزه نیز به عنوان بازیگر فعال در ارتقاء التهاب عروقی و آتروسکلروز مطرح است. اثرات آن بر روی ترشح

آدیپونکتین یک پروتئین است که عملتاً توسط بافت چربی سفید ساخته می‌شود و در فرآیندهای ضد اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آتروسکلروتیک دخالت داشته و ویژگی‌های محافظت کنندگی قلب (Cardioprotective) این ملکول نیز بر این اساس، پیشنهاد شده است (۱ و ۲).

بدین صورت که آدیپونکتین نه تنها در بیماری‌های متابولیک، بلکه در بیماری و آسیب‌های قلبی نیز مطرح شده است و کاهش سطح در گردش آن در بیماری عروق کرونر، فشارخون و سکته قلبی نیز عنوان شده است (۳ و ۴). درگیری مستقیم آدیپونکتین در فرآیند آتروسکلروز توسط افزایش اکسید نیتریک، جلوگیری از اختلال عملکردی اندوتیالی و منع ملکول‌های التهابی روی می‌دهد. همچنین باور بر این است که آدیپونکتین در تنظیم هسته نکروتیک پلاک‌های آتروسکلروتیک مستعد<sup>۱</sup> نیز مؤثر است و از این رو، داده‌های فراوانی وجود دارد که این ملکول بر علیه پدیده تصلب شرائین عمل می‌نماید (۲ و ۵). عدم مکانیسم‌های پیام دهنی محافظت کنندگی قلب آدیپونکتین، از طریق فعال سازی AMPK، انجام می‌شود (۱).

آدیپونکتین در آسیب ایسکمی / بازجریانی<sup>۲</sup> قلبی نیز دخالت دارد به این صورت که کاهش آن با افزایش این آسیب در حیوانات آزمایشگاهی توأم بوده است و تجویز دهانی آدیپو رون (AdipRon) که یک فعال کننده گیرنده آدیپونکتین است، توانسته است این گونه آسیب را در حیوانات آزمایشگاهی تعديل نماید (۶). آسیب ایسکمی / بازجریانی، هنوز در دوران تداخلات کرونر از طریق پوستی (PCI)<sup>۳</sup> نیز در یک سوم موارد

<sup>1</sup> Vulnerable atherosclerotic plaques

<sup>2</sup> Ischemia/reperfusion injury

<sup>3</sup> Percutaneous Coronary Intervention

مونیکای سازمان بهداشت جهانی (۱۷) تکمیل گردید. فشارخون، دو مرتبه از بازوی راست، پس از پانزده دقیقه استراحت در حالت نشسته و با فشارسنج جیوهای استاندارد، اندازه‌گیری شد. لباس‌ها و کفش‌های سنگین اضافی قبل از اندازه‌گیری از بدن خارج شد. دور کمر در سطح بین حاشیه‌های دندنه‌ای و ستیغ ایلیاک تعیین گردید. دور لگن در سطح تروکانترهای بزرگ اندازه‌گیری شد. یک نوار قلب در حالت استراحت استاندارد ۱۲ لیدی نیز از بیماران اخذ گردید.

### اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

نمونه خون ناشتا تهیه شد و تمام نمونه‌ها، به سرعت سانتریفیوژ و تفکیک گردید و آنالیز در همان روز جمع‌آوری نمونه‌ها با بکارگیری اتوآنالیز سلکترا ۲، ساخت هلند انجام گرفت.

برای اندازه‌گیری آدیپونکتین از کتب تجاری الیزا ساخت AdipoGen کره استفاده شد. حد مرز تشخیصی این کیت ۱۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. ضرایب واریانس فرا و میان آزمونی به ترتیب برابر ۲/۹ تا ۳/۸ درصد و ۲/۸ تا ۵/۵ درصد بودند.

برای اندازه‌گیری ویسفاتین از کیت تجاری الیزا ساخت AdipoGen کره استفاده شد. حساسیت این کیت ۰/۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. ضرایب واریانس فرا و میان آزمونی به ترتیب برابر ۳/۸-۵/۵ درصد و ۶/۴-۹/۵ درصد بودند.

### تعريف

نوار قلب‌ها براساس شاخص‌های کدگذاری مینوسوتا (۱۸)، کدگذاری شدند. کدهای ۱۰۱ و ۱۰۲ به عنوان سکته قلبی و کدهای ۴۰۱-۴۰۴، ۱۰۳ و ۵۰۱-۵۰۳ و ۷۰۱ به عنوان ایسکمی در نظر گرفته شدند. شیوع

سیتوکین‌ها و کموکین‌ها، بقاء ماکروفاژها، فراخوانی گلوبول‌های سفید توسط سلول‌های اندوتلیال، التهاب ماهیچه صاف عروق، ناپایدار شدن پلاک‌های آترواسکلروز، آن را به عنوان یک فاکتور فعال در ایجاد و پیشرفت پدیده آترواسکلروز مطرح کرده است (۱۱). سطوح بالای ویسفاتین در بیماران با انفارکتوس حاد گزارش شده است که نشان می‌دهد این سیتوکین پیش التهابی دارای نقش مهمی در توسعه پدیده آترواسکلروز و ایجاد ناپایداری پلاک‌های آترواسکلروز ایفا می‌کند (۱۲). سطوح افزایش یافته این آدیپوکاین در رخداد و ایجاد بیماری عروق کرونر و نیز به عنوان عامل خطر ساز مستقل این بیماری مطرح شده است (۱۳). حتی در افراد با بیماری کلیوی مزمن، ویسفاتین در پاتوژنر آترواسکلروز کرونر، پیشنهاد گردیده است (۱۴).

از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای پیرامون نقش ویسفاتین در ایجاد بیماری ایسکمی قلبی زنان یائسه انجام نیافته است، مطالعه کنونی با هدف یافتن همبستگی میان سطوح در گردش ویسفاتین و آدیپونکتین با بیماری‌های ایسکمی قلبی، در زنان یائسه ساکن در بندر بوشهر، در قالب یک مطالعه جمعیتی، طرح ریزی گردید.

### مواد و روش‌ها

#### نمونه‌گیری از جمعیت و معاینات فیزیکی

طراحی مطالعه در گزارشات پیشین توصیف شده است (۱۵ و ۱۶)؛ اما به شکل خلاصه، افراد شرکت کننده در این مطالعه، ۳۷۸ زن یائسه بودند که از ۱۳ خوش به صورت تصادفی انتخاب شدند. از شرکت کنندگان به صورت ناشتا تقاضا شد که به مرکز تحقیقات بیماری‌های گرمسیری و عفونی خلیج فارس وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر مراجعه نمایند. در بدو ورود از بیماران تاریخچه طبی براساس پرسشنامه

سیتوکین‌ها با ایسکمی قلبی برای سن در مدل (۲) برای سن و BMI، در مدل (۳) برای سن، BMI و عوامل خطر ساز قلبی - عروقی و در مدل (۴) برای سن، BMI، عوامل خطر ساز قلبی - عروقی و hs-CRP مورد بررسی قرار گرفت. جهت آنالیز داده‌ها از بسته نرم‌افزاری SPSS ویرایش ۱۸ استفاده شد.

### یافته‌ها

تعداد ۳۷۸ زن یائسه بندر بوشهر مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی این زنان  $۵۸/۷۸ \pm ۷/۸۲$  سال بود. از مجموع جمعیت مورد مطالعه ۱۵۹ نفر (۴۱/۸ درصد) مبتلا به بیماری ایسکمی قلبی بودند. همچنین تعداد ۱۰۲ نفر (۲۶/۸ درصد) دارای دیابت تیپ دو بودند. ویژگی‌های آنتروپومتریک، فشارخون، بیوشیمیابی و مقادیر آدیپونکتین و ویسفاتین زنان یائسه و نیز زنان یائسه بدون دیابت، به تفکیک وجود یا عدم وجود بیماری ایسکمی قلبی، در جدول ۱ نشان داده شده است.

ایسکمی قلبی به صورت جمع جبری ایسکمی و سکته قلبی تعریف گردید (۱۹). دیابت براساس شاخص‌های انجمن دیابت آمریکا (۲۰) تعریف شد. از شاخص‌های توصیف شده NCEP (ATPIII) برای عوامل خطرساز قلبی - عروقی استفاده گردید (۲۱).

### آنالیز آماری

نرمال بودن توزیع متغیرها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk انجام گردید. ما متوجه شدیم که تبدیل لگاریتمی داده‌های hs-CRP و آدیپوسیتوکین‌ها، تناسب بهتری را با توزیع نرمال می‌دهند. داده‌های این متغیرها به صورت میانگین هندسی ارائه شدند. تفاوت گروه‌ها برای داده‌های کمی با آزمون استیوینت تی انجام شد. برای بررسی همبستگی متغیرهای کمی با لگاریتم آدیپوسیتوکین‌ها، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. برای یافت همبستگی میان ایسکمی قلب به عنوان متغیر وابسته با آدیپوسیتوکین‌ها، از رگرسیون لجستیک استفاده شد. در آنالیز رگرسیون لجستیک، مدل‌های گوناگونی طراحی شد. در مدل (۱) همبستگی

جدول ۱) ویژگی‌های دموگرافیک، آنتروپومتریک، فشارخون، بیوشیمیابی و آدیپوسیتوکین زنان یائسه بندر بوشهر

زنان یائسه بدون دیابت			کل جمعیت زنان یائسه		
P. value	طیبی n = ۱۶۶	ایسکمی قلبی n = ۱۱۱	P. value	طیبی n = ۲۱۹	ایسکمی قلبی n = ۱۵۹
۰/۱۷۶	۵۷/۸۷ ± ۸/۰۲	۵۹/۲۱ ± ۸/۰۷	۰/۰۶۶	۵۸/۱۲ ± ۷/۷۳	۵۹/۲۱ ± ۷/۸۶
۰/۹۹۳	۲۸/۳۹ ± ۵/۲۰	۲۸/۳۹ ± ۵/۰	۰/۰۴۷	۲۸/۴۰ ± ۵/۰۸	۲۸/۴۴ ± ۴/۷۶
۰/۵۱۰	۱۲۴/۴۲ ± ۱۷/۸۵	۱۲۵/۸۹ ± ۱۸/۵۰	۰/۰۱۷	۱۲۴/۷۷ ± ۱۸/۹۰	۱۲۷/۵۹ ± ۲۰/۹۲
۰/۷۹۶	۷۸/۷۸ ± ۹/۸۲	۷۸/۷۸ ± ۹/۷۶	۰/۰۹۲	۷۸/۷۷ ± ۹/۷۳	۸۰/۷۸ ± ۲۶/۴۶
۰/۰۸۶	۹۲/۲۷ ± ۱۲/۷۰	۹۵/۱۲ ± ۱۴/۶۲	۰/۰۴۶	۱۱۴/۱۱ ± ۵۳/۶۱	۱۱۷/۹۶ ± ۵۱/۸۲
۰/۳۰۹	۲۳۸/۵۱ ± ۴۶/۲۶	۲۳۲/۵۴ ± ۴۹/۹۳	۰/۰۳۰	۲۳۶/۹۸ ± ۴۶/۸۳	۲۳۲/۵ ± ۴۹/۳۳
۰/۲۴۲	۱۶۱/۸۴ ± ۴۰/۹۱	۱۵۵/۶۶ ± ۴۵/۹۱	۰/۰۲۹	۱۵۹/۶۶ ± ۴۱/۸۴	۱۵۴/۶۸ ± ۴۵/۰۱
۰/۰۵۰	۴۲/۴۴ ± ۱۰/۹۹	۴۱/۵۶ ± ۱۰/۱۹	۰/۰۲۷	۴۱/۵۳ ± ۱۰/۹۷	۴۰/۲۶ ± ۹/۹۸
۰/۶۴۱	۱۷۱/۲۲ ± ۸۹/۸۰	۱۷۶/۵۴ ± ۹۷/۱۳	۰/۰۴۲	۱۷۹/۹۹ ± ۹۱/۸۰	۱۸۷/۸۳ ± ۱۰۰/۶۸
۰/۶۷۳	۱۱۳۶ ± ۱/۶۳	۱۱/۶۷ ± ۱/۵۴	۰/۰۴۱	۱۰/۸۳ ± ۱/۶۰	۱۰/۰۷ ± ۱/۵۵
۰/۰۲۳	۲/۵۲ ± ۱/۹۰	۳/۰۵ ± ۱/۸۴	۰/۰۰۵۳	۲/۵۹ ± ۱/۹۳	۲/۹۹ ± ۱/۸۴
۰/۱۶۷	۱/۹۷ ± ۲/۷۸	۱/۹۹ ± ۲/۷۸	۰/۰۰۳۹	۱/۷۳ ± ۲/۸۵	۲/۱۷ ± ۲/۸۰

دیابت، دارای سطح ویسفاتین بالاتری در مقایسه با زنان یائسه بدون دیابت بودند ( $P=0.023$ ). آنالیز دو متغیره کمی برآورد همبستگی پیرسون نشانگر آن بود که سطح سرمی آدیپونکتین با سن، دور کمر به باسن، سطح گلوکز سرم، HDL کلسترول، تری گلیسرید، hs-CRP و ویسفاتین ارتباط معناداری را داشته است (جدول ۲)؛ اما ویسفاتین با BMI، HDL کلسترول، hs-CRP و آدیپونکتین، روابط معنی داری را از خود نشان داد (جدول ۲).

تفاوتی از لحاظ سن، فشارخون، شاخص توده بدنی، گلوکر ناشتا، سطوح لیپیدی، آدیپونکتین و ویسفاتین بین دو گروه زنان یائسه طبیعی در مقایسه با زنان چهار ایسکمی قلبی مشاهده نشد؛ اما زنان چهار ایسکمی قلبی دارای سطح بالاتری از hs-CRP بودند. ( $P=0.039$ ).

همچنین تفاوتی از لحاظ سن، فشارخون، شاخص توده بدنی، گلوکر ناشتا، سطوح لیپیدی، hs-CRP و آدیپونکتین میان دو گروه زنان یائسه بدون دیابت در مقایسه با زنان چهار ایسکمی قلبی بدون دیابت مشاهده نشد؛ اما زنان چهار ایسکمی قلبی بدون

جدول ۲) همبستگی خطی دو متغیره میان آدیپوسیتوکین‌ها با عوامل خطرساز قلبی - عروقی

ویسفاتین		آدیپونکتین		
P value	ضریب همبستگی	P value	ضریب همبستگی	
0.657	0.025	0.001	0.187	سن
0.090	0.094	0.008	-0.147	دور کمر به باسن
0.004	0.160	0.004	-0.160	BMI
0.392	0.048	0.686	0.023	فشار خون سیستولی
0.309	-0.057	0.439	-0.043	فشار خون دیاستولی
0.201	0.071	<0.0001	-0.209	گلوکر
0.228	0.053	0.605	0.029	کلسترول تام
0.364	0.051	0.305	0.057	LDL کلسترول
0.012	-0.139	<0.0001	0.276	HDL کلسترول
0.087	0.095	<0.0001	-0.203	تری گلیسرید
<0.0001	0.283	0.022	-0.127	hs-CRP
ویسفاتین		0.001	-0.177	
0.001	-0.177	-	-	آدیپونکتین

تمام مدل‌های رگرسیون لجستیک همبستگی مثبت خود را با ایسکمی قلبی در زنان یائسه غیر دیابتی نشان داد (جدول ۳).

در آنالیز رگرسیون لجستیک که برای سن، BMI، عوامل خطرساز قلبی - عروقی و hs-CRP انجام گردید، هیچ همبستگی میان آدیپونکتین با بیماری ایسکمی قلبی در زنان یائسه به دست نیامد (جدول ۳)؛ اما ویسفاتین در

جدول (۳) همبستگی آدیپونکتین‌ها با ایسکمی قلبی در زنان یائسه بندر بوشهر.						
ویسفاتین			آدیپونکتین			
P value	CI	OR	P value	CI	OR	
۰/۰۲۴	۱/۱۵-۸/۰۵	۲/۰۵	۰/۹۴۱	۰/۳۴-۳/۱۹	۱/۰۴	تعديل شده
۰/۰۲۲	۱/۱۸-۸/۳۶	۲/۱۴	۰/۷۶۴	۰/۲۶-۲/۶۵	۰/۸۳	مدل ۱
۰/۰۱۵	۱/۲۷-۹/۴۴	۲/۴۶	۰/۸۹۸	۰/۲۸-۲/۹۸	۰/۹۲	مدل ۲
۰/۰۱۳	۱/۳۱-۱۰/۳۸	۲/۶۸	۰/۹۳۳	۰/۳۰-۳/۶۱	۱/۰۵	مدل ۳
۰/۰۲۷	۱/۱۴-۹/۶۸	۲/۲۶	۰/۸۴۳	۰/۳۲-۳/۹۳	۱/۱۳	مدل ۴

مدل (۱) تعديل شده برای سن  
مدل (۲) تعديل شده برای سن و BMI  
مدل (۳) تعديل شده برای سن، BMI و عوامل خطرساز قلبی - عروقی  
مدل (۴) تعديل شده برای سن، BMI، عوامل خطرساز قلبی - عروقی و hs-CRP

با یکدیگر، ممکن است برآمده از آن باشد که پژوهشگران در مطالعات مختلف، مدل‌های تجزیه و تحلیل خود را با عوامل خطرساز قلبی - عروقی و مارکرهای بیولوژیک مانند قند خون، HDL کلسترول، پروتئین واکنش‌گر C (CRP)، بیش تعديل کرده باشند و یا اینکه عوامل دیگر مانند جنس و عوامل مخدوش‌گر مانند وجود بیماری زمینه‌ای یا پیشین را در نظر گرفته باشند و یا بر عکس لحاظ نکرده باشند (۹)؛ زیرا سطح آدیپونکتین با سطوح لیپوپروتئین‌های متعدد به ویژه HDL کلسترول در پیوند نزدیک می‌باشد (۲۴). ما در مطالعه خود یافتیم که با وجود اینکه سطح آدیپونکتین با سطوح HDL کلسترول رابطه معنی‌داری دارد ولی با تعديل این سطوح و نیز عوامل خطرساز قلبی عروقی در مدل‌های رگرسیونی، باز نمی‌توان ارتباطی را میان آدیپونکتین و بیماری ایسکمی قلبی در میان زنان یائسه یافت نمود. در مطالعه جالب دیگر در کپنهاگ، به فزونی در عوامل خطرساز بیماری‌های قلبی عروقی با کاهش سطح آدیپونکتین در سطح جمعیت اشاره گردید ولی از سوی دیگر با افزایش سطح آدیپونکتین به صورت مستقل، مرگ و میر و حوادث قلبی - عروقی مضر عمده (MACE)<sup>۴</sup> نیز گزارش شد (۲). آنها وجود همبستگی میان آدیپونکتین با پیامدهای مضر را با پدیده مقاومت به آدیپونکتین که منعکس کننده

## بحث

هر چند که در مطالعات دیگر به ارتباط میان سطح پایین آدیپونکتین با افزایش رخداد حوادث بیماری‌های عروقی کرونر قلبی اشاره شده است (۳، ۴ و ۲۲)، اما ما در این مطالعه، موفق به یافتن همبستگی میان بیماری ایسکمی قلبی با سطوح در گردش آدیپونکتین نشیدیم که از این لحاظ، مطالعه‌ما با نتایج دو مطالعه متأانالیز که روی ۷ کهورت (۸) و دیگری ۱۷ کهورت (۹) انجام شدند، مشابه می‌باشد. در این مطالعات، ارتباط میان آدیپونکتین و میزان بروز بیماری عروق کرونر یافت نشد (۸ و ۹). در یک مطالعه جالب که بر روی افراد مسن انجام گردید، به نتایج میانه‌ای برخورد نمودند؛ به این معنی که این ارتباط نه مستقیم بود و نه معکوس بلکه به شکل U بود. در این رابطه U مانند، غلظت‌های بالاتر آدیپونکتین با خطر کمتر بیماری‌های قلبی عروقی (به ویژه بیماری‌های عروق کرونر) توأم بود که این ارتباط تا سطح غلظت ۲۰ میلی‌گرم در لیتر محفوظ می‌ماند اما بالاتر از این مقدار، سطح آدیپونکتین با خطر بالاتر حوادث قلبی - عروقی ارتباط توأمان داشت (۲۳). هر چند که پژوهشگران این مطالعه نتوانستند این پدیده را توجیه کنند اما وجود این همه اطلاعات ضد و نقیض و ناهمخوان

<sup>۴</sup> Major Adverse CV events (MACE)

ویسفاتین، شیوع ایسکمی قلبی در این زنان فزونی می‌یابد. مطالعه‌ ما تأیید کننده نقش پاتوفیزیولوژیک ویسفاتین در التهاب، اختلال اندوتلیالی و ناپایداری پلاک آترواسکلروز در سندرم‌های کرونر حاد می‌باشد (۲۶). در حقیقت افزایش ویسفاتین در گردش خون با ایجاد پلاک‌های آترواسکلروتیک همبستگی دارد و از این رو این آدیپونکتین به عنوان مارکر آترواسکلروز، توسط چندین گروه، پیشنهاد شده است (۲۷ و ۲۸).

در یک مطالعه، سطوح سرمی ویسفاتین و بیان ژن mRNA در سلول‌های تک هسته‌ای گردش خون در افراد با بیماری عروق کرونر با گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفت که نتایج نشان داد بیان mRNA و سطح سرمی ویسفاتین در پاتوزنر و شدت بیماری عروق کرونر در پیوند است (۲۹). در مطالعه‌ای دیگر نیز سطح ویسفاتین پلاسمای با خطر MACE در بیماران با انفارکتوس حاد توأم با بالا رفتن قطعه ST، همبستگی از خود نشان داد (۳۰).

در یک مطالعه متانالیز، بالا رفتن سطح پلاسمایی ویسفاتین با فزونی در خطر سکته قلبی، مورد تأیید قرار گرفت و از این رو، سطح پلاسمایی ویسفاتین به عنوان یک مارکر زیستی برای انفارکتوس قلبی مطرح گردید (۳۱).

ما در این مطالعه، برای بررسی همبستگی ویسفاتین با ایسکمی قلبی، بیماران دیابتی را از میان زنان یائسه حذف نمودیم زیرا ویسفاتین هر چند که به صورت مستقل از عوامل خطرساز کلاسیک قلبی - عروقی (مانند کلسیترول، سیگار، پری فشارخون، چاقی و دیابت) با سندرم‌های کرونر حاد ارتباط از خود نشان داده است اما مطالعات فراوانی نیز به ارتباط مستقیم میان ویسفاتین، با دیابت تیپ دو، ترشح انسولین و حساسیت نسبت به انسولین اشاره کرده‌اند و بر پایه این مطالعات، ویسفاتین به عنوان

مقاومت به انسولین و وجود التهاب با درجه پایین است، توجیه کردند (۲). در هر صورت، در مطالعه‌ ما، با تعدیل hs-CRP که نمایانگر التهاب با درجه پایین است، به وجود همبستگی میان آدیپونکتین و بیماری ایسکمی قلبی، دست نیافتیم. از علل دیگر که در توجیه این ارتباطات ضد و نقیض مطرح می‌شود آن است که ممکن است در مطالعات گوناگون، از شیوه‌های مختلفی برای اندازه‌گیری آدیپونکتین استفاده کرده باشند. زیرا می‌دانیم که آدیپونکتین به چندین شکل وجود دارد (با وزن ملکولی کم، بالا و متوسط). در اکثر مطالعات از جمله مطالعه کونی، فقط آدیپونکتین تام اندازه‌گیری شده است و به آدیپونکتین با وزن ملکولی بالا که شکل فعال زیستی در زمینه محافظت از قلب است، توجهی نشده است (۲). اما با انجام مطالعه بزرگ کیزر (Kizer) و همکاران (۲۳)، به نظر نمی‌رسد که این مطلب چندان مصدق داشته باشد زیرا این پژوهشگران دریافتند که در افراد مسن، آدیپونکتین تام و آدیپونکتین با وزن ملکولی بالا، ارتباطات U شکل همانندی را در پیوند با بیماری‌های قلبی - عروقی، از خود نشان می‌دهند (۲۳). این اطلاعات ضد و نقیض پیرامون آدیپونکتین در پیوند با بیماری‌های قلبی - عروقی نمی‌باشد ما را مأیوس کند و به معنی نفی وجود یا عدم وجود رابطه میان آن دو نیست.

در مطالعه جدیدی که با انفوژیون آدیپونکتین در قلب ایزوله رات سالخوردۀ ماده انجام شد و موجب گردید که قلب از آسیب پس از ایسکمی محافظت شود، نقش احتمالی محافظت کننده‌گی آدیپونکتین را مطرح نموده است (۲۵).

در این مطالعه همچنین پی بردیم که سطح سرمی ویسفاتین با ایسکمی قلبی در زنان یائسه غیر دیابتی همبستگی دارد به این صورت که با افزایش غلظت

ما نشانگر عدم وجود همبستگی میان آدیپونکتین با بیماری ایسکمی قلب بود در حالی که سطح سرمی ویسفاتین با بیماری ایسکمی قلب (برپایه شاخص‌های نوار قلب در حالت استراحت) در زنان یائسه غیر دیابتی، همبستگی از خود نشان داد. از آنجا که شواهد فزاینده‌ای وجود دارند که نشان می‌دهند ویسفاتین در فرونتی عدم پایداری پلاک آترواسکلروتیک و پارگی آن در نمونه‌های گوناگون سندروم‌های کرونر حاد نقش دارد و همچنین نه تنها در ماهیچه صاف در درون پلاک‌های آترواسکلروتیک بلکه در سلول‌های کفی (foam Cells) پلاک‌های نایپایدار بیماران با سکته قلبی نیز یافت می‌شود (۱۱)، می‌توان آن را به عنوان ملکول هدف درمانی بیماری ایسکمی قلبی یاد نمود.

#### سپاس و قدردانی

این پژوهه با حمایت کارگروه پژوهش و فناوری استانداری بوشهر و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر در قالب پایان نامه دکترای پژوهش محور به شماره ۱۴۶۰۵/۱۸/۲۰ انجام گردیده است. از تمام دست‌اندرکاران مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس، به ویژه سرکار خانم‌ها شیوا مصدق‌زاده، زهرا امیری و بهنوش بنه‌گزی قدردانی به عمل می‌آید.

#### تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسنده‌گان بیان نشده است.

mekanisem جبرانی یا بخشی از پاتوفیزیولوژی دیابت مطرح شده است (۳۲). بر پایه این فرضیه، ما افراد با بیماری دیابت را به عنوان بیماری زمینه‌ای، از مطالعه کنار گذاشتیم؛ زیرا یکی از عوامل مداخله کننده در ایجاد اطلاعات و داده‌های ضد و نقیض پیرامون همبستگی آدیپونکتین‌ها و بیماری ایسکمی قلبی، وجود بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت است.

#### نتیجه‌گیری

هر چند که در مطالعه ما همبستگی مثبت میان سطح ویسفاتین و ایسکمی قلبی در میان زنان یائسه غیر دیابتی یافت شد ولی نمی‌توان بر اساس این مطالعه به رابطه علیتی میان آن دو پی برد. جهت پاسخ به این پرسش، به طراحی مطالعات آینده‌نگرانه نیاز می‌باشد. از سوی دیگر، از آنجا که ما سطح آدیپونکتین و ویسفاتین را یک بار در مطالعه اندازه‌گیری کرده‌ایم، امکان تغییرات سطح سرمی در طول زمان، در این مطالعه وجود ندارد. از دیگر نکات ضعف قابل توجه مطالعه ما آن است که برای ارزیابی وجود و یا عدم وجود ایسکمی قلبی در زنان مورد مطالعه، فقط از شاخص‌های نوار قلب در زمان استراحت استفاده شده است. با وجود این محدودیت، باید به این نکته نیز اشاره شود که در چندین مطالعه آینده‌نگرانه و کارآزمایی بالینی، شاخص‌های نوار قلب در زمان استراحت، توان پیشگویی خطر افزایش یافته برای رخداد بیماری عروق کرونر آینده را نشان داده‌اند (۳۳). با وجود این محدودیت‌ها، مطالعه

#### References:

- 1.Nanayakkara G, Kariharan T, Wang L, et al. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. Am J Cardiovasc Dis 2012; 2(4): 253-66.
- 2.Lindberg S, Mogelvang R, Pedersen SH, et al.

Relation of serum adiponectin levels to number of traditional atherosclerotic risk factors and all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (from the Copenhagen City Heart Study). Am J Cardiol 2013; 111(8): 1139-45.

- 3.Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14): 1730-7.
- 4.Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(1): 85-9.
- 5.Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and vulnerable atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(7): 761-70.
- 6.Zhang Y, Zhao J, Li R, et al. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 309: E275-82.
- 7.De Roeck L, Vandamme S, Everaert BR, et al. Adiponectin and ischemia-reperfusion injury in ST segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovas Care* 2016; 5(1): 71-6.
- 8.Sook Lee E, Park SS, Kim E, et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2013; 42(4): 1029-39.
- 9.Hao G, Li W, Guo R, et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 29-35.
- 10.Sawicka M, Janowska J, Chudek J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *Int J Cardiol* 2016; 222: 581-9.
- 11.Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 946427.
- 12.Mazaherioun M, Hosseinzadeh-Attar MJ, Janani L, et al. Elevated serum visfatin levels in patients with acute myocardial infarction. *Arch Iran Med* 2012; 15(11): 688-92.
- 13.Wang XH, Dou LZ, Gu C, et al. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pac J Trop Med* 2014; 7(1): 55-62.
- 14.Lu YC, Hsu CC, Yu TH, et al. Association between visfatin levels and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(6): 446-52.
- 15.Shojaei M, Kalantarhormozzi MR, Akbarzadeh S, et al. Correlation between serum adiponectin level and the metabolic syndrome in postmenopausal women: a population-based study. *Iran South Med J* 2013; 16(5): 276-87. (Persian)
- 16.Pourbehi MR, Zahedi T, Darabi H, et al. Omentin-1 and nonfatal ischemic heart disease in postmenopausal women: a population-based study. *Endocr Pract* 2016; 22(7): 780-5.
- 17.WHO MONICA Project, MONICA manual. (Accessed at <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>)
- 18.Prineas RJ, Crow RS, Blackburn HW. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurement and classification. 1982.
- 19.Choudhury SR, Yoshida Y, Kita Y, et al. Association between electrocardiographic ischemic abnormalities and ischemic heart disease risk factors in a Japanese population. *J Hum Hypertens* 1996; 10(4): 225-34.
- 20.Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183.
- 21.Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
- 22.Lu JY, Huang KC, Chang LC, et al.

- Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008; 15(5): 565-76.
- 23.Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1): 255-63.
- 24.Rothenbacher D, Brenner H, März W, et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 2005; 26(16): 1640-6.
- 25.Tomicek NJ, Hunter JC, Machikas AM, et al. Acute adiponectin delivery is cardioprotective in the aged female rat heart. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15(5): 636-46.
- 26.Hognogi LD, Simiti LV. The cardiovascular impact of visfatin-an inflammation predictor biomarker in metabolic syndrome. *Clujul Med* 2016; 89(3): 322-6.
- 27.Kadoglou NP, Sailer N, Mountzouoglou A, et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118(2): 75-80.
- 28.Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(2): 202-7.
- 29.Fadaei R, Parvaz E, Emamgholipour S, et al. The mRNA Expression and Circulating Levels of Visfatin and Their Correlation with Coronary Artery Disease Severity and 25-Hydroxyvitamin D. *Horm Metab Res* 2016; 48(4): 269-74.
- 30.Hung WC, Yu TH, Hsu CC, et al. Plasma visfatin levels are associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Clin Invest Med* 2015; 38(3): E100-9.
- 31.Yang Y, Li Z, Tao HF, et al. An elevated plasma level of visfatin increases the risk of myocardial infarction. *Genet Mol Res* 2014; 13(4): 8586-95.
- 32.Saddi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, et al. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 21.
- 33.Macfarlane PW, Norrie J, Committee WE. Looking for prognostic information in the ST-T segment--is it really worth it. *J Electrocardiol* 2004; 37: 209-13.

Original Article

# The Correlation of Adiponectin, and Visfatin Serum Levels With Ischemic Heart Disease in Postmenopausal women: A population-Based Study

H. Darabi<sup>1</sup>, Z. Behzadi<sup>1</sup>, T. Zahedi<sup>1</sup>, MR. Pourbehi<sup>1</sup>, S. Akbarzadeh<sup>1</sup>, A. Ostovar<sup>1</sup>, M. Assadi<sup>2</sup>, MJ. Haerinejad<sup>1</sup>, Z. Sanjdideh<sup>1</sup>, I. Nabipour<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>2</sup> The Persian Gulf Nuclear Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>3</sup> The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 19 Oct, 2016      Accepted 23 Nov, 2016)

## Abstract

**Background:** There is a controversial evidence about adiponectin role in cardiovascular diseases and visfatin role has been suggested in pathogenesis of coronary artery disease.

**Material and Methods:** A total of 378 postmenopausal women were randomly selected from 13 clusters in Bushehr Port. The prevalence of ischemic heart disease was assessed by using the Minnesota Code with a 12-lead resting electrocardiogram (EKG). Serum adiponectin and visfatin levels were measured by using enzyme-linked immunosorbent assay methods

**Results:** A total of 159 patients (41.8 percent) were suffering from ischemic heart disease. There was no significant difference between women with ischemic heart disease and healthy postmenopausal women in adiponectin serum level. However, diabetic women with ischemic heart disease, compared with healthy postmenopausal women had a higher level of visfatin (Geometric Mean:  $3.05 \pm 1.84$  ng/ml versus  $2.52 \pm 1.90$  ng/ml, respectively;  $p=0.023$ ). Multiple logistic regression analysis indicated that higher serum levels of visfatin were significantly associated with a higher prevalence of ischemic heart disease after adjusting for potential confounders, including classical cardiovascular risk factors and circulating hs-CRP levels [odds ratio=3.26, confidence interval (1.14-9.68),  $p=0.027$ ].

**Conclusion:** Adiponectin was not correlated with ischemic heart disease among postmenopausal women. But visfatin serum level correlated with ischemic heart disease in postmenopausal non-diabetic women independently from cardiovascular risk factors.

**Key words:** Menopause, Adiponectin, Visfatin, Ischemic Heart Disease, Adipocytokines

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Darabi H, Behzadi Z, Zahedi T, Pourbehi M, Akbarzadeh S, Ostovar A, Assadi M, Haeri MJ, Sanjdideh Z, Nabipour I. The Correlation of Adiponectin, and Visfatin Serum Levels With Ischemic Heart Disease in Postmenopausal women: A population-Based Study. Iran South Med J 2016; 19(6): 1011-1021

Copyright © 2017 Darabi, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

\*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E-mail: inabipour@gmail.com

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>