



## همبستگی سطح سرمی آدیپونکتین با سندرم متابولیک در زنان

### یائسه بندر بوشهر: یک مطالعه جمعیتی

ملیکا شجاعی<sup>۱</sup>، محمدرضا کلانترهرمزی<sup>۱</sup>، صمد اکبرزاده<sup>۱</sup>، نازنین دانش‌پور<sup>۱</sup>

حسین دارابی<sup>۱</sup>، مجید اسدی<sup>۲</sup>، ایرج نبی‌پور<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> بخش بیماری‌های اندوکرین، مرکز تحقیقات گرمسیری و عفونی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

<sup>۳</sup> بخش بیوشیمی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۲/۵/۱ - پذیرش مقاله: ۹۲/۵/۲۷)

### چکیده

**زمینه:** در مطالعات گوناگون به همبستگی معکوس آدیپونکتین با دیابت تیپ دو و مقاومت به انسولین اشاره شده است، اما مطالعات اندکی در مورد ارتباط سندرم متابولیک با سطح آدیپونکتین سرمی در زنان یائسه وجود دارد.

**مواد و روش‌ها:** در راستای مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک بزرگ چند مرکزی پوکی استخوان ایران (IMOS)، ۳۸۲ زن یائسه سالم (۵۸/۶±۷/۴) ساله به‌طور اتفاقی از ۱۳ خوشه در بندر بوشهر انتخاب شدند. سندرم متابولیک بر اساس برنامه‌ی آموزش ملی کلسترول، پانل درمانی بزرگسالان (NCEP, ATPIII) تعریف شد. سطح سرمی آدیپونکتین و hsCRP نیز با روش الیزا اندازه‌گیری گردید.

**یافته‌ها:** میانگین هندسی (± انحراف استاندارد) آدیپونکتین در افراد با سندرم متابولیک (۱۰/۲۳±۱/۵۴ میکروگرم در میلی‌لیتر) پایین‌تر از افراد طبیعی (۱۲/۰۲±۱/۵۸ میکروگرم در میلی‌لیتر) بود (P=۰/۰۰۳). در آنالیز رگرسیون لجیستیک، سندرم متابولیک با آدیپونکتین، پس از کنترل سن، hsCRP و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) همبستگی چشمگیری از خود نشان داد (P=۰/۰۰۷ و P=۰/۰۴-۰/۵۹ = محدوده اطمینان و OR=۰/۱۵).

**نتیجه‌گیری:** در زنان یائسه، سندرم متابولیک با سطح آدیپونکتین سرمی پایین توأم است. از این رو کاهش وزن و افزایش فعالیت فیزیکی برای افزایش سطح آدیپونکتین در این گروه پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** زنان یائسه، سندرم متابولیک، آدیپونکتین سرمی، دیابت

\* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

## مقدمه

مطالعات اخیر در مورد عملکرد سلول‌های چربی نشان داده‌اند که بافت چربی نه تنها یک ارگان ذخیره کننده انرژی می‌باشد بلکه همچنین، ترشح کننده‌ی تنوعی از مولکول‌های فعال زیستی به نام آدیپوسیتوکین‌ها است. از آغاز شناسایی آدیپوسیتوکین‌ها، تعداد بی‌شماری از دانشمندان به شناسایی نقش تنظیم کنندگی متابولیک آنها در سلامت و بیماری پرداخته‌اند.

آدیپونکتین یکی از این آدیپوسیتوکین‌هاست که اخیراً توجه گسترده‌ای را به خود جلب نموده است. این رویکرد برخاسته از اثرات ضد دیابتی و ضد آترواسکلروتیک این آدیپوسیتوکین در تنظیم تعادل انرژی و حساسیت به انسولین است (۱).

سطوح سرمی آدیپونکتین در چاقی، تیپ دو دیابت و بیماری عروق کرونر کاهش می‌یابد (۴-۲). موش‌هایی که فاقد آدیپونکتین هستند به آسانی با تغذیه می‌توان به آنها مقاومت به انسولین را القا نمود (۵). در انسان نیز سطوح پایین پلاسمایی آدیپونکتین، به صورت مستقل می‌تواند ایجاد دیابت تیپ دو و سکته‌ی قلبی را پیش‌بینی نماید (۶ و ۷). همچنین آدیپونکتین در بسیاری از مطالعات با التهاب مزمن عمومی رابطه‌ی عکس از خود نشان داده است (۸).

سندرم متابولیک گسترده‌ای از عوامل خطر ساز وابسته به هم مانند چاقی تنه‌ای، پری فشارخون، هیپرتری گلیسریدمی، کاهش HDL کلسترول و بالا بودن قندخون ناشتا و مقاومت به انسولین است که بر اساس این تعریف می‌توان افرادی را که در خطر بالای تیپ دو دیابت بوده و یا مستعد پیشرفت به

سوی بیماری‌های قلبی عروقی هستند را شناسایی کرد (۹).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که بافت چربی می‌تواند مواد فعال زیستی گوناگونی را تولید و ترشح نماید. اختلال و عدم هماهنگی میان این مواد فعال که آدیپوسیتوکین‌ها در رأس آنها هستند می‌تواند تولید چاقی شکمی یا احشایی می‌نماید. از آنجا که چاقی تنه‌ای در بطن خود مقاومت به انسولین را نهان دارد، اختلال در ساخت و ترشح آدیپوسیتوکین‌ها در پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک به صورت نیرومندی مطرح می‌باشد (۱۰). علت زمینه‌ای سندرم متابولیک ناشناخته است. اگر چه مقاومت به انسولین و تجمع چربی احشایی به عنوان پیش زمینه‌های آن پیشنهاد می‌گردند (۱۱). آدیپونکتین، برجسته‌ترین و پرترشح‌ترین آدیپوسیتوکین است و سطح غلظت آن در جریان خون بیش از هر هورمون و سیتوکین دیگر است (۱).

از آنجا که آدیپونکتین نقش مهمی در تنظیم متابولیسم گلوکز با ایجاد حساسیت نسبت به انسولین از خود نشان می‌دهد، غلظت اسیدهای آزاد چرب گردش خون را می‌کاهد و در مقدار محتوای تری‌گلیسرید ماهیچه‌ای از طریق تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب در ماهیچه توسط پروتئین کیناز فعال شده‌ی AMP (AMPK)<sup>۱</sup> اثر دارد، این سیتوکین را می‌توان به عنوان هورمونی که در گفتمان بافت چربی و متابولیسم کلی گلوکز در بدن نقش ایفا می‌کند مطرح کرد (۱۲). به زبان دیگر از آنجا که کاهش سطح سرمی آدیپونکتین در دیابت تیپ دو و مقاومت به انسولین نقش دارد (۳ و ۱۳)،

<sup>1</sup> Adenosine Monophosphate – Activated Protein Kinase

گروه‌های بررسی IMOS توزیع می‌شد، آگهی کسب می‌کردند. پس از اطلاع‌رسانی اولیه درباره‌ی استئوپروز و عوامل خطر همراه با آن، افراد جهت شرکت در این مطالعه به مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، در صبح روز بعد و در حالت ناشتا دعوت شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود بیماری‌های استخوانی ژنرالیزه شناخته شده همچون هیپوپاراتیروئیدیسم، هیپوپاراتیروئیدیسم، اختلالات تیروئیدی، آرتريت روماتوئید، استئوپروز ناشی از استروئید، استنودیستروپی کلیوی، سایر بیماری‌های متابولیک، سابقه‌ی بیماری‌های بدخیم و بیماری‌های کبدی، اعتیاد دارویی، در بستر بودن در دو هفته‌ی اخیر بعد از یک بیماری یا در کل بستری بودن به مدت سه ماه بودند. تمام زنان پرسشنامه‌ی مفصل دربرگیرنده اطلاعات جمعیت شناختی و رفتاری و نیز تاریخچه‌ی طبی وضعیت‌هایی که بر متابولیسم و توده استخوانی اثرگذار می‌باشند، تکمیل کردند.

#### توصیف متغیرها

در این مطالعه از شاخص‌های توصیف (III)ATP<sup>۳</sup> جهت تعریف سندرم متابولیک استفاده شد. مطابق توصیف در سال ۲۰۰۱، سندرم متابولیک با دارا بودن حداقل ۳ فاکتور از فاکتورهای ذیل تعریف شده است:

- ۱- دور کمر بالا: بیش از ۸۸ سانتی‌متر
- ۲- افزایش تری‌گلیسرید بیشتر یا مساوی ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
- ۳- مقادیر کاهش یافته HDL: کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر
- ۴- افزایش سطح گلوکز ناشتای خون: بیشتر یا مساوی

آدیپونکتین را می‌توان در پاتوژنز سندرم متابولیک، موثر دانست. سندرم متابولیک که با بیماری‌های ایسکمیک قلبی عروقی همبستگی دارد در منطقه‌ی شمال خلیج فارس شایع می‌باشد (۱۴). هدف مطالعه‌ی جمعیتی کنونی بررسی همبستگی سطح سرمی آدیپونکتین با سندرم متابولیک در زنان یائسه‌ی شهر بوشهر می‌باشد.

#### مواد و روش‌ها

##### نمونه‌گیری از جامعه

این مطالعه در راستای مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک بزرگ-مطالعه‌ی چند مرکزی پوکی استخوان ایران (IMOS)<sup>۲</sup> انجام شده که در آن ۶۰۰۰ زن و مرد طبیعی به‌طور اتفاقی از پنج شهر بزرگ سراسر ایران انتخاب شدند. هدف این مطالعه به خدمت گرفتن ۱۲۰ زن و مرد ۲۰ تا ۷۵ ساله در قالب دهه‌ی سنی در هر مرکز بود. دانشگاه علوم پزشکی بوشهر یکی از پنج مرکز شرکت‌کننده در IMOS بود. شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی کنونی نمونه‌های تصادفی طبقه‌بندی شده بر اساس سن از زنان یائسه بودند. آنها از ۱۳ خوشه در بندر بوشهر (مرکز استان بوشهر که بیشترین مرز را با خلیج فارس داراست) به‌طور تصادفی انتخاب شدند. همه‌ی این شرکت‌کنندگان افراد سالم و فعال جامعه بودند.

تعداد شرکت‌کنندگان تخمین زده شده در این بخش از مطالعه IMOS جهت تعیین همبستگی بین آدیپونکتین و سندرم متابولیک ۳۸۲ زن بودند. آگهی مربوط به مطالعه در روزنامه‌ها و تلویزیون محلی انتشار یافت. شرکت‌کنندگان انتخاب شده در این مطالعه از طریق نامه‌هایی که به‌صورت خانه به خانه به‌وسیله‌ی

<sup>۳</sup> National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III

<sup>۲</sup> Iranian Osteoporosis Multicenter Study

۱۱۰ میلی گرم در دسی لیتر

۵- افزایش فشار خون: فشار خون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی متر جیوه، یا فشار خون دیاستولی بیشتر از ۸۵ میلی متر جیوه یا گزارش خود فرد از مصرف داروهای ضد فشار خون

#### اندازه گیری ها

در اندازه گیری آدیپونکتین در سرم از کیت تجارتي الیزا (AdipoGen, Incheon, Korea) بر اساس دستورالعمل خود کیت استفاده شد. حد مرز تشخیصی این کیت ۱۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر بود. ضرایب واریانس فرا و میان آزمونی به ترتیب برابر ۲/۹ تا ۳/۸ درصد و ۲/۸ تا ۵/۵ درصد بودند.

اندازه گیری CRP با استفاده از یک کیت الیزا فراحساس ویژه (International, Inc, USA) انجام گرفت. کمترین میزان غلظت قابل تشخیص به کمک این کیت ۰/۱ میلی گرم در لیتر برآورد شده است. علاوه بر این حساسیت عملکردی تعیین شده ۰/۱ میلی گرم در لیتر بود.

فشار خون، دو مرتبه از بازوی راست، پس از پانزده دقیقه استراحت در حالت نشسته و با فشارسنج جیوه ای استاندارد، اندازه گیری شد. قد و وزن با استفاده از استادیومتر اندازه گیری شد. لباس ها و کفش های سنگین اضافی قبل از اندازه گیری از بدن خارج شد. دور کمر در سطح بین حاشیه های دنده ای و ستیغ های ایلیاک تعیین گردید. دور لگن در سطح تروکانترهای بزرگ اندازه گیری شد. نمونه خون ناشتا تهیه شده و تمام نمونه ها، به سرعت سانتریفیوژ و تفکیک گردید و آنالیز آن در همان روز جمع آوری نمونه ها در مرکز تحقیقاتی خلیج فارس با به کارگیری اتوآنالیزر (The Vital specific, Netherlands)

«Selectra2 autoanalyzer» صورت گرفت.

سطح گلوکز خون با روش آنزیماتیک کلریمتریک گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت تجاری پارس آزمون، تهران، ایران اندازه گیری شد. سطح کلسترول توتال و کلسترول HDL با به کارگیری کلسترول اکسیداز فنول آمینو آنتی پیرین و سطح تری گلیسرید با استفاده از روش آنزیماتیک گلیسرول ۳ فسفات اکسیداز فنول آمینو آنتی پیرین اندازه گرفته شد. سطح سرمی کلسترول LDL با فرمول فریدمان محاسبه شد.

#### آنالیز آماری

نرمالی بودن توزیع متغیرها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov z بررسی شد. ما متوجه شدیم که تبدیل لگاریتم داده های hsCRP و آدیپونکتین تناسب بهتری با توزیع نرمال می دهد. تفاوت گروه ها برای داده های کمی با آزمون Student s t-test بررسی شد. نتایج به صورت میانگین همراه با انحراف استاندارد (SD) بیان شدند. داده های hsCRP و آدیپونکتین به صورت میانگین هندسی ارائه شدند، برای بررسی همبستگی متغیرهای کمی با لگاریتم آدیپونکتین از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. برای یافت همبستگی میان سندرم متابولیک به عنوان متغیر وابسته با آدیپونکتین (به عنوان متغیر مستقل) از رگرسیون لجیستیک استفاده شد. در آنالیز لجیستیک مدل های گوناگونی طراحی شد. در مدل (۱) همبستگی آدیپونکتین با سندرم متابولیک برای سن و hsCRP تعدیل گردید و در مدل (۲) و (۳) به ترتیب چاقی تنه ای (نسبت دور کمر به دور باسن) و BMI (شاخص توده ای بدنی) وارد گردیدند. جهت آنالیز داده ها از بسته ی

نرم‌افزاری SPSS (USA.II, Chicago.SPSS Inc) ویرایش ۱۸ استفاده شد.

۵۸/۶±۷/۴ سال بود. از جمعیت مورد مطالعه ۳۶/۳ درصد بین ۵۰ تا ۵۴ سال، ۲۷/۴ درصد بین ۵۵ تا ۵۹ سال، ۱۳/۷ درصد، بین ۶۰ تا ۶۴ سال، ۸/۱ درصد بین ۷۰ تا ۷۴ سال و ۳/۲ درصد بالای ۷۵ سال سن داشتند.

### یافته‌ها

مشخصات پایه‌ی شرکت کنندگان در این مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن زنان

جدول ۱) مشخصات ۳۸۲ زن یائسه، تقسیم شده به دو گروه سالم و سندرم متابولیک

P.value	سندرم متابولیک (۲۶۱)	سالم (۱۲۱)	
۰/۰۹۰	۵۹/۲۴±۷/۹۷	۵۷/۸۰±۷/۳۵	سن
<۰/۰۰۰۱	۱۰۱/۱۱±۹/۳۹	۹۴/۸۶±۱۲/۰۹	دور کمر، سانتی‌متر
۰/۰۰۸	۲۸/۷۵±۴/۵۰	۲۷/۲۶±۵/۷۶	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
<۰/۰۰۰۱	۰/۹۳±۰/۰۶	۰/۸۹±۰/۰۷	نسبت دور کمر به دور باسن
<۰/۰۰۰۱	۱۲۸/۹۵±۲۰/۴۶	۱۱۹/۹۳±۱۶/۰۳	فشار خون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)
<۰/۰۰۰۱	۸۰/۲۳±۱۱/۱۲	۷۵/۵۵±۸/۷۷	فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)
<۰/۰۰۰۱	۱۲۵/۳۰±۵۶/۸۷	۹۵/۰۶±۳۴/۳۱	قند خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۰/۰۰۵	۲۳۹/۵۸±۴۷/۹۰	۲۲۴/۶۰±۴۷/۰۶	کلسترول توتال (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۰/۱۱۵	۱۵۹/۷۱±۳۳/۵۶	۱۵۲/۰۵±۴۲/۶۶	LDL-کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
<۰/۰۰۰۱	۳۷/۳۹±۸/۵۶	۴۸/۹۹±۱۰/۱۱	HDL-کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
<۰/۰۰۰۱	۲۱۲/۴۵±۱۰۰/۱۵	۱۱۷/۹۶±۳۲/۲۸	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۰/۰۰۱	۰/۳۲۹±۰/۴۴۱	۰/۱۶۶±۰/۴۶۵	لگاریتم آدیپونکتین (میکروگرم بر میلی‌لیتر)
۰/۰۰۳	۱/۰۱±۰/۱۹	۱/۰۸±۰/۲۰	لگاریتم hsCRP (میلی‌گرم بر لیتر)

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد (SD) بیان شده‌اند.

سندرم متابولیک با سطح پایین تعدیل شده‌ی آدیپونکتین برای سن به‌طور معنی‌داری توأم بود. ( $P=۰/۰۰۲$  و  $P=۰/۰۳-۰/۴۶$  = محدوده اطمینان و  $OR=۰/۱۲$ ). این همبستگی با کنترل CRP (مدل ۱) و کنترل چاقی تنه‌ای (مدل ۲) پا برجا ماند (جدول ۳). همچنین همبستگی سندرم متابولیک با آدیپونکتین پایین با کنترل سن، CRP و BMI در آنالیز لجیستیک رگرسیون (مدل ۳) مشاهده شد ( $P=۰/۰۰۷$ ) و  $P=۰/۰۴-۰/۵۹$  = محدوده اطمینان ۹۵ درصد و  $OR=۰/۱۵$ ).

در بررسی اجزاء سندرم متابولیک مشاهده شد که کسانی که تری‌گلیسرید بالا و سطح قند خون ناشتای بالا دارند، آدیپونکتین سرمی پایین‌تری را دارا می‌باشند

میانگین هندسی آدیپونکتین در افراد طبیعی ( $۱۲/۰۲±۱/۵۸$ ) میکروگرم در میلی‌لیتر) بالاتر از افراد با سندرم متابولیک ( $۱۰/۲۳±۱/۵۴$ ) میکروگرم در میلی‌لیتر) بود ( $P=۰/۰۰۳$ ).

آدیپونکتین با افزایش سن فزونی می‌یافت ( $P=۰/۰۰۱$ )، ولی با شاخص توده‌ی بدنی (BMI)، چاقی تنه‌ای و دور کمر رابطه‌ای معکوس از خود نشان داد (جدول ۲). همچنین این آدیپوسیتوکین با قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید سرمی و log CRP رابطه‌ای معنی‌دار معکوس داشت. اما با HDL کلسترول رابطه‌ای مستقیم از خود نشان داد. رابطه‌ای معنی‌دار میان آدیپونکتین و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک به‌دست نیامد (جدول ۲).

جدول ۴) اختلاف در سطح سرمی آدیپونکتین بر اساس وجود یا فقدان اجزای سندرم متابولیک در زنان یائسه شهر بوشهر

P.value	لگاریتم آدیپونکتین	تعداد	دور کمر
۰/۱۰۷	۱/۰۳±۰/۱۹	۲۸۷	≥۸۸ سانتی متر
	۱/۰۸±۰/۲۱	۳۸	<۸۸ سانتی متر
۰/۰۰۶	۱/۰۰±۰/۱۸	۱۷۴	تری گلیسرید ≥۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر
	۱/۰۶±۰/۲۰	۱۵۱	تری گلیسرید <۱۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر
<۰/۰۰۰۱	۱/۰۱±۰/۱۹	۲۶۱	HDL- کلسترول <۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر
	۱/۱۶±۰/۲۱	۶۴	HDL- کلسترول >۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر
۰/۱۰۶	۱/۰۵±۰/۲۰	۱۶۰	فشار خون ≥۱۳۰/۸۵ میلی متر جیوه
	۱/۰۲±۰/۱۸	۱۶۱	فشار خون <۱۳۰/۸۵ میلی متر جیوه
<۰/۰۰۰۱	۰/۹۷±۰/۱۷	۱۰۲	قند خون ناشتا ≥۱۱۰ میلی گرم بر دسی لیتر
	۱/۰۶±۰/۲۰	۲۲۳	قند خون ناشتا <۱۱۰ میلی گرم بر دسی لیتر

## بحث

سطح سرمی آدیپونکتین در بررسی کنونی، در زنان یائسه، با سندرم متابولیک یک همبستگی معکوس از خود نشان داد.

کاهش سطح سرمی آدیپونکتین (هیپوآدیپونکتینمی) در جمعیت‌های مختلف، با خطر سندرم متابولیک همراه بوده است (۲۰-۱۵).

بنابراین سندرم متابولیک دارای ویژگی کاهش سطح سرمی آدیپونکتین می‌باشد و این یافته در بیشتر مطالعات مشاهده شده است (۲۱). اما متأسفانه مطالعات اندکی در مورد همبستگی سطح سرمی آدیپونکتین با سندرم متابولیک در زنان یائسه در گستره‌ی ادبیات پزشکی یافت می‌شود (۲۶-۲۲).

در مطالعه‌ی چو (Chu) و همکاران (۲۲) سطح آدیپونکتین و گرلین در زنان یائسه با سندرم متابولیک در مقایسه با زنان گروه شاهد پایین‌تر مشاهده شد. در مطالعه‌ای دیگر نیز سطح پایین‌تری از آدیپونکتین در

و این در حالی است که کسانی که سطح HDL کلسترول بالایی دارند، سطح آدیپونکتین نیز در آنان بالاتر است (جدول ۴).

اما اختلافی در میزان سطح آدیپونکتین سرمی میان کسانی که فشارخون بالا و یا دور کمر بالا دارند با کسانی که سطح پایینی از فشار خون یا دور کمر دارند مشاهده نگردید (جدول ۴).

جدول ۲) رابطه‌ی همبستگی دو متغیره میان عوامل خطر ساز قلبی عروقی و سطح سرمی آدیپونکتین در زنان یائسه‌ی شهر بوشهر

P.value	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی
۰/۰۰۱	۰/۱۸۸	سن
۰/۰۰۹	-۰/۱۴۴	دور کمر
۰/۰۰۴	-۰/۱۶۱	شاخص توده بدنی
۰/۰۰۹	-۰/۱۴۴	نسبت دور کمر به دور باسن
۰/۱۸۲	۰/۰۷۵	فشار خون سیستولیک
۰/۳۳۸	-۰/۰۵۴	فشار خون دیاستولیک
<۰/۰۰۰۱	-۰/۲۱۰	قند خون ناشتا
<۰/۰۰۰۱	-۰/۲۰۶	تری گلیسرید
۰/۳۷۶	۰/۰۴۹	LDL- کلسترول
<۰/۰۰۰۱	۰/۲۷۸	HDL- کلسترول
۰/۰۱۶	-۰/۱۳۴	لگاریتم CRP

ضریب همبستگی (r) و P value با استفاده از آنالیز همبستگی پیرسون محاسبه شده‌اند.

جدول ۳) نسبت شانس و محدوده اطمینان ۹۵ درصد ارتباط سندرم متابولیک به‌عنوان متغیر وابسته و سطح سرمی آدیپونکتین در زنان یائسه شهر بوشهر

P.value	نسبت شانس	محدوده اطمینان
۰/۰۰۴	۰/۱۶	۰/۰۴-۰/۵۵
۰/۰۰۲	۰/۱۲	۰/۰۳-۰/۴۶
۰/۰۰۴	۰/۱۴	۰/۰۳۷-۰/۵۲
۰/۰۲۳	۰/۲۱	۰/۵۵-۰/۸۱
۰/۰۰۷	۰/۱۵	۰/۰۴-۰/۵۹

مدل ۱: تعدیل برای سن و hsCRP مدل ۲: تعدیل شده برای سن، hsCRP و نسبت دور کمر به دور باسن مدل ۳: تعدیل برای سن، hsCRP و شاخص توده بدنی (BMI)

خون‌شان دچار اختلال بوده و از این رو به نقش پر اهمیت آدیپونکتین در تحمل به قند و مقاومت به انسولین می‌توان پی برد (۲۹).

مشابه همین حالت، فقدان آدیپونکتین در موش‌های لیپوآتروفیک (Lipoatrophic) موجب هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی شده که این شرایط با تزریق آدیپونکتین برگشت نمود، توانایی آدیپونکتین در تسکین مقاومت به انسولین در موش‌های db/db نیز به اثبات رسیده است (۳۰).

در فراگردی کلی، نقش آدیپونکتین در مقاومت به انسولین و تیپ دو دیابت نشان می‌دهد که سطح این آدیپوسیتوکین مهم در استعداد به ابتلا به سندرم متابولیک بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۳۱).

پروتئین واکنش گر CRP، در شناسایی و پیش التهاب مزمن عمومی درجه‌ی پایین (low grade) کاربرد دارد. در مطالعات گوناگون اپیدمیولوژیک، به همبستگی افزایش CRP و سندرم متابولیک در کودکان، جوانان و بزرگسالان اشاره شده است (۳۲). در مطالعه‌ی بزرگ جمعیتی که در ساکنین بالای بیست و پنج سال شهرهای شمالی خلیج فارس انجام شد نیز همبستگی چشمگیر CRP با سندرم متابولیک گزارش شد (۳۲). از این رو به نظر می‌رسد که CRP در پاتورژن سندرم متابولیک نیز نقش بسیار حیاتی داشته باشد. در مطالعه‌ی ما آدیپونکتین با CRP بالا همبستگی خطی معکوس چشمگیری را از خود نشان داد.

ارتباط معکوس آدیپونکتین با سطح التهاب مزمن در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (۲۱). اما در آنالیز چند متغیره‌ی رگرسیون لجیستیک، ما مشاهده کردیم که سطح پایین آدیپونکتین حتی با کنترل سطح CRP نیز رابطه‌ی معنی‌دار خود را حفظ نمود، لذا

زنان یائسه با سندرم متابولیک گزارش گردیده و سطح پایین آدیپونکتین به‌عنوان عامل چشمگیر وابسته به سندرم متابولیک در زنان مطرح شد (۲۳) در مطالعه‌ی هایمن (Henneman) و همکاران (۲۴) نیز سطح پایین آدیپونکتین در زنان یائسه‌ی با سندرم متابولیک یافت شد. در مطالعه‌ی دیگری آدیپونکتین به‌عنوان مارکر خطر سندرم متابولیک در زنان یائسه مطرح گردید (۲۵). در حالی که در مطالعه‌ی پارک (Park) و همکاران اختلاف چشمگیری میان سطح آدیپونکتین در زنان یائسه دارای سندرم متابولیک با گروه شاهد به‌دست نیامد (۲۶).

نتایج مطالعه‌ی ما در همگرایی با مطالعات دیگر نشانگر همبستگی چشمگیر سندرم متابولیک با سطح پایین آدیپونکتین می‌باشد (۲۰-۱۵). از آنجا که در سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و سطح التهاب مزمن عمومی نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی آن بازی می‌کنند، می‌توان چنین برداشت نمود که کاهش سطح آدیپونکتین با افزایش مقاومت نسبت به انسولین و افزایش سندرم متابولیک همراه می‌شود. در چندین خط مطالعاتی، به نقش آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا به‌عنوان پیشگویی کننده‌ی حساسیت به انسولین اشاره شده است. در یک مطالعه، افزایش آدیپونکتین با بهبود HOMA-IR و انسولین ناشتا همراه بوده است (۲۷). همچنین بهبود در میزان حساسیت به انسولین را در نتیجه‌ی مصرف داروهای تیاژولیدن دایون‌ها بر اساس سطح آدیپونکتین پیشگویی کرده‌اند (۲۸).

اهمیت آدیپونکتین در مقاومت به انسولین با مطالعه‌ی موش‌های آزمایشگاهی که دستکاری ژنتیکی شده بودند نیز آشکار گردید. این موش‌ها هر چند سطح طبیعی از انسولین پلاسمایی داشتند ولی آنهایی که نمی‌توانستند آدیپونکتین آزاد نمایند، سطح قند

از اجزاء دیس لیپیدمی سندرم متابولیک، ما پی بردیم که سطح HDL کلسترول بالا (بالتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر) با سطح بالای آدیپونکتین توأم است. HDL کلسترول نقش مهمی در حفاظت از پدیده‌ی آترواسکلروز با برداشت کلسترول از آتروما و انتقال آن به کبد دارد. نقش تنظیم کنندگی ساخت HDL در کبد به عهده‌ی حامل کاسکت اتصال یابنده‌ی ATP (ABCA<sub>1</sub>) و گیرنده‌ی رفتگری B<sub>1</sub>(SRB<sub>1</sub>) است.

به نظر می‌رسد که نقش حفاظتی آدیپونکتین برای پدیده‌ی آترواسکلروز با افزایش ساخت HDL از طریق افزایش فعالیت مسیر ABCA<sub>1</sub> و سنتز apoA<sub>1</sub> در کبد باشد (۳۹). همچنین همان‌گونه که اشاره شد در مطالعه‌ی ما سطح بالای آدیپونکتین با سطح پایین تری گلیسرید سرم (تری گلیسرید زیر ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر) به عنوان جزء دیگری از سندرم متابولیک همبستگی از خود نشان داد که به نظر می‌رسد که آدیپونکتین به سطوح لیپوپروتئین‌های پلاسمایی از طریق تغییر در سطوح و فعالیت آنزیم‌های کلیدی مانند لیپاز لیپوپروتئینی و لیپاز کبدی در کاتابولیسم لیپوپروتئین‌های تری گلیسریدی و HDL اثر خود را اعمال می‌نماید (۴۰). همان‌گونه که اشاره شد کاهش آدیپونکتین با افزایش مقاومت به انسولین توأم است (۳۱). بنابراین یافته‌ی افزایش قند خون ناشتا با کاهش سطح آدیپونکتین در مطالعه‌ی کنونی دور از ذهن نبوده است و تأیید کننده‌ی افزایش شیوع دیابت تیپ دو با کاهش سطح آدیپونکتین است که در مطالعات دیگر به آن اشاره شده است (۳۱).

در فراگردی کلی، هیپوآدیپونکتینمی به صورت مستقیم و غیرمستقیم در افزایش واکنش‌های پاتولوژیک دستگاه گردش خون نقش دارد، که مقدار عمده‌ای از اثر کاهش آدیپونکتین در بیماری‌های قلبی عروقی

به نظر می‌رسد که ارتباط آدیپونکتین با سندرم متابولیک در ورای ارتباط التهاب مزمن با سندرم متابولیک باشد. متأسفانه در مطالعه‌ی ما سطح مقاومت نسبت به انسولین با شاخص‌های کلاسیک مانند HOMA-IR سنجیده نشد که این از محدودیت‌های مطالعه می‌باشد، اما بر اساس داده‌های کنونی و مطالعات دیگر می‌توان چنین فرض کرد که آدیپونکتین پایین با افزایش سطح مقاومت نسبت به انسولین در ایجاد سندرم متابولیک خود نمایی می‌کند.

در مطالعه‌ی کنونی رابطه‌ی معکوس میان سطح آدیپونکتین با شاخص توده‌ی بدنی (BMI) و چاقی تنه‌ای (نسبت دور کمر به باسن) مشاهده گردید. از آنجا که انباشت چربی در احشاء ارتباطی قوی با القاء سندرم متابولیک دارد، می‌توان چنین برداشت نمود که انباشت چربی در تنه که توأم با چاقی تنه‌ای است موجب کاهش بیان ژن آدیپونکتین گردیده و این کاهش نیز با استعداد ابتلا به سندرم متابولیک توأم می‌شود. در حقیقت نشان داده شده است که ژن آدیپونکتین در بافت چربی احشایی رت‌های با چاقی ژنتیکی به صورت معنی‌داری کمتر از رت‌های لاغر بیان می‌شود (۳۳).

در مطالعه‌ی ما، از اجزاء سندرم متابولیک، قند ناشتای بالا و دیس لیپیدمی همبستگی خود را با سطح سرمی آدیپونکتین نشان دادند. اما پری فشار خون رابطه‌ای با آدیپونکتین نداشت. در مورد ارتباط آدیپونکتین با پری فشار خون در مطالعات مختلف، نتایج ضد و نقیضی حاصل شده است (۳۴-۳۸) در چندین مطالعه به عدم ارتباط درون‌زاد سطح آدیپونکتین با فشار خون سیستولیک و دیاستولیک اشاره شده است (۳۴، ۳۷ و ۳۸). که از این لحاظ با داده‌های مطالعه‌ی ما همخوانی دارند.



آدیپونکتین نیز از روش‌های قابل تعمق برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد (۴۱). در یک نتیجه گیری کلی، هرچند که ما پی بردیم سندرم متابولیک با سطح پایین آدیپونکتین همبستگی دارد ولی در مطالعه‌ی مقطعی نمی‌توان به رابطه علت و معلولی پی برد و جهت بررسی روابط علیتی به طراحی مطالعه‌ی آینده‌نگر نیاز است.

### سپاس و قدردانی

این پروژه با حمایت کارگروه پژوهش و فناوری استانداری بوشهر و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر در قالب پایان‌نامه مقطع دکتری حرفه‌ای به شماره ۲۰/۱۸/۷/۹۵۱۰ دپ انجام گردیده است. از تمام دست‌اندرکاران مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس به‌ویژه سرکار خانم‌ها شیوا مصدق‌زاده، زهرا امیری و زهرا سنجیده قدردانی به‌عمل می‌آید.

ممکن است برخاسته از همبستگی چشمگیر آن با سندرم متابولیک، به‌ویژه اجزاء دیس لیپیدی و قند ناشتای بالای خون باشد. از این رو، افزایش سطح آدیپونکتین خون می‌تواند به‌عنوان استراتژی محافظت‌کنندگی بر علیه پدیده‌ی آترواسکلروز مطرح شود. از آنجا که نشان داده شده که سطح پایین آدیپونکتین با چاقی تنه‌ای و نیز افزایش شاخص توده‌ی بدنی (BMI) توأم است، کاهش وزن بدن، به‌ویژه توده‌ی چربی احشایی، توسط رژیم غذایی و ورزش، یک روش مؤثر در افزایش آدیپونکتین و کاهش بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد.

استراتژی دیگر مطرح در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی در رابطه با آدیپونکتین، تغییرات سطح آن توسط داروها می‌باشد. آگونیست‌های PPAR گاما می‌توانند به صورت چشمگیری سطح پلاسمایی آدیپونکتین را در افراد مقاوم به انسولین بدون اثر بر وزن افزایش دهند. همچنین چند گروه از استاتین‌ها در افزایش سطح آدیپونکتین مؤثرند. تجویز خود

### References:

1. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010; 37: 11-32.
2. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
3. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
4. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
5. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8: 731-7.
6. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-8.
7. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama* 2004; 291: 1730-7.
8. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-4.
9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
10. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-81.
11. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin.

- Med Mol Morphol 2007; 40: 55-67.
12. Santaniemi M, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 745-50.
  13. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 2000; 1: 81-8.
  14. Shafiee E, Nabipour I, Jafary S, et al. The association of metabolic syndrome and ischemic heart disease using resting electrocardiogram in the Northern Persian Gulf adults. *ISMJ* 2005; 7: 154-161
  15. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2697-703.
  16. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498-504.
  17. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3842-8.
  18. Mohan V, Deepa R, Pradeepa R, et al. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4). *Metabolism* 2005; 54: 476-81.
  19. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 547-52.
  20. Sanjari M, Khodashahi M, Gholamhoseinian A, Shokoohi M. Association of adiponectin and metabolic syndrome in women. *J Res Med Sci* 2011; 16: 1532-40.
  21. Devaraj S, Swarbrick MM, Singh U, Adams-Huet B, Havel PJ, Jialal I. CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome: evaluation of new laboratory-based biomarkers. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 815-22.
  22. Chu MC, Cosper P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 100-4.
  23. Sieminska L, Wojciechowska C, Foltyn W, et al. The relation of serum adiponectin and leptin levels to metabolic syndrome in women before and after the menopause. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 15-22.
  24. Henneman P, Janssens AC, Zillikens MC, et al. Menopause impacts the relation of plasma adiponectin levels with the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2010; 267: 402-9.
  25. Milewicz A, Zatonska K, Demissie M, et al. Serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors in climacteric women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 68-73.
  26. Park HT, Cho SH, Cho GJ, et al. Relationship between serum adipocytokine levels and metabolic syndrome in menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 27-31.
  27. Swarbrick MM, Austrheim-Smith IT, Stanhope KL, et al. Circulating concentrations of high-molecular-weight adiponectin are increased following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* 2006; 49: 2552-8.
  28. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152-62.
  29. Trevaskis JL, Gawronska-Kozak B, Sutton GM, et al. Role of adiponectin and inflammation in insulin resistance of Mc3r and Mc4r knockout mice. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2664-72.
  30. Blumer RM, van der Crabben SN, Stegenga ME, et al. Hyperglycemia prevents the suppressive effect of hyperinsulinemia on plasma adiponectin levels in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E613-7.
  31. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 8-20.
  32. Ebrahimi A, Nabipour I, Vahdat K, et al. High sensitivity C-reactive protein is associated with the metabolic syndrome independent to viral and bacterial pathogen burden. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 296-302.
  33. Milan G, Granzotto M, Scarda A, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002; 10: 1095-103.

34. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 72-5.
35. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76-81.
36. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, et al. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol* 2002; 15: 507-11.
37. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10: 1104-10.
38. Koh SB, Yoon J, Kim JY, et al. Relationships between serum adiponectin with metabolic syndrome and components of metabolic syndrome in non-diabetic Koreans: ARIRANG study. *Yonsei Med J* 2011; 52: 234-41.
39. Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *BiochemBiophys Res Commun* 2007; 358: 1091-5.
40. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 263-70.
41. Okamoto Y. Adiponectin provides cardiovascular protection in metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 313179.

*Original Article*

## Correlation between serum adiponectin level and the metabolic syndrome in postmenopausal women: a population-based study

M. Shojaei<sup>1</sup>, MR. Kalantarhormozi<sup>1</sup>, S. Akbarzadeh<sup>1</sup>, N. Daneshpoor<sup>1</sup>,  
H. Darabi<sup>1</sup>, M. Assadi<sup>2</sup>, I. Nabipour<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, IRAN

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

<sup>3</sup>The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Science, Bushehr, IRAN

(Received 23 Jul, 2013      Accepted 18 Aug, 2013)

*Abstract*

**Background:** Although the inverse correlation of adiponectin with type 2 diabetes and insulin resistance has been suggested in various studies, but there is few studies about correlation between serum adiponectin level and metabolic syndrome in post menopause women.

**Materials and Methods:** In an extension of a large epidemiological study, the Iranian Multicenter Osteoporosis Study, a total of 382 healthy postmenopausal women (age, 58.5±7.4 years) were randomly selected from 13 clusters in Bushehr port. The metabolic syndrome was defined according to NCEP, ATP III criteria. Serum adiponectin and hsCRP level were measured by highly specific enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** The geometric mean (±SD) of adiponectin was lower (10.23±1.54 μg/ml) in individuals with metabolic syndrome than healthy subjects (12.02±1.58 μg/ml) (p=0.003). In multiple logistic regression analysis, metabolic syndrome correlated with adiponectin after adjusting for age, hsCRP and BMI (OR=0.15, CI=0.04-0.59, P=0.007).

**Conclusion:** In post menopause women, metabolic syndrome is significantly associated with lower serum levels of adiponectin. In order to increase circulatory adiponectin levels, weight reduction and increase of physical activity may be considered.

**Keyword:** postmenopausal women, adiponectin, metabolic syndrome, diabetes mellitus