Archive of SID

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و هشتم/شماره ۱۰۷/تیر ۱۳۸۹

مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۸۸/۱/۲۷ تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۶

بررسی اندازه، تعداد و واسطه‌های شیمیایی سرمی سلول‌های چربی در بیماران ایسکمیک قلبی

دکتر مهرداد رشدی بنام[۱]، دکتر معصومه صادقی[۲]، دکتر حمید صانعی[۳]، دکتر رضا مشایخی[۴]، دکتر شهرام طاهری[۵]، دکتر امیر عطاپور[۵]، دکتر نضال صراف زادگان[۶]، دکتر محمد آرش رمضانی[۷]، دکتر محمد رضا اخباری[۱]، دکتر ایرج جعفری پور[۱]، دکتر فریبا ملکی[۸]، دکتر رضا مددی[۱]

خلاصه

مقدمه: چربی اضافی در بدن با افزایش ابتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلبی همراه است. واسطه‌های سلول‌های چربی، مانند لپتین و آدیپونکتین، به عنوان عوامل خطر احتمالی بیماری‌های قلبی عروقی مطرح شده‌اند. سیکل تکامل سلول‌های چربی تحت تأثیر اندازه‌ی آن‌ها است و بر این اساس، سلول‌های چربی بزرگ‌تر، از نظر متابولیک فعال‌تر هستند. در این مطالعه ارتباط بین اندازه و تعداد سلول‌های چربی، سطح لپتین و آدیپونکتین سرم با ابتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلب مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: یک مطالعه‌ی مورد شاهدی بین بیماران ۴۰ تا ۶۰ ساله، که با علایم ایسکمی قلبی، آنژیوگرافی عروق کرونر می‌شدند، انجام شد. موارد، در آنژیوگرافی انسداد قابل توجه داشتند. شاهدها آنژیوگرافی طبیعی داشتند. سطح سرمی لپتین، آدیپونکتین و انسولین به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد. نمونه‌ی چربی پس از ثابت شدن در فرمالین، رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین شد. از اسلاید رنگ آمیزی شده عکس‌برداری دیجیتال انجام شد. با نرم‌افزار Image tool V3، اندازه و تعداد سلول‌ها محاسبه شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: اختلاف آماری معنی‌داری بین تعداد و اندازه‌ی سلول‌های چربی وسطح سرمی لپتین، آدیپونکتین و انسولین دو گروه وجود نداشت. اما لپتین با چاقی شکمی (P = ۰/۰۳۶، r = ۰/۳۱) و شاخص توده‌ی بدنی (P = ۰/۰۳، r = ۰/۳۲) همبستگی معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: گرچه لپتین وآدیپونکتین با چاقی و بروز بیماری‌های ایسکمیک قلبی ارتباط دارند و به عنوان عوامل خطر این بیماری‌ها معرفی شده‌اند؛ در مطالعه‌ی ما این ارتباط معنی‌دار نبود. بین اندازه و تعداد سلول‌های چربی با بروز بیماری‌های ایسکمیک قلبی ارتباطی وجود نداشت. برای بررسی این موضوع در جمعیت ایرانی به مطالعات بیشتری نیاز است.

واژگان کلیدی: بیماری‌های ایسکمیک قلبی، سلول چربی، لپتین، آدیپونکتین.

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در سراسر دنیا می‌باشد و اولین رتبه را بین بیماری‌های مزمن در مطالعه‌ی «بار بیماری‌ها در دنیا» به دست آورده است (۱). در ایران بعد از بیماری‌های روانی، بیماری‌های قلبی عروقی بیشترین بار را به خود اختصاص داده است (۲).

بروز بیماری‌های قلبی عروقی در ایران رو به

[۱] دستیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] دانشیار قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] دانشیار قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۴] پاتولوژیست، مرکز قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
[۵] استادیار نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۶] استاد قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۷] متخصص پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۸] پزشک عمومی، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهرداد رشدی بنام، دستیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
Email: mehrdadr2001@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش چشمگیر است (۵-۳). این افزایش می‌طلبد که با مبارزه با عوامل خطر، فراوانی بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش داد. عوامل خطر شناخته شده‌ی بیماری‌های قلبی عروقی شامل افزایش چربی‌های خون، افزایش فشار خون، سیگار کشیدن، دیابت و چاقی می‌باشد که از آن‌ها به عنوان عوامل خطر سنتی (Traditional) یاد می‌شود (۶).

مطالعات متعددی نشان داده است که چاقی، به ویژه چاقی شکمی، یک عامل خطر مستقل و مهم در بروز بیماری‌های قلبی عروقی است. تجمع چربی در ناحیه‌ی مرکزی بدن، شکم و لگن، خود ریسک بروز بیماری‌های ایسکمیک قلب را افزایش می‌دهد (۱۰-۷).

این تجمع چربی با بالا رفتن محتوای چربی در سلول‌های چربی و همچنین افزایش تعداد سلول‌های چربی در بدن همراه می‌باشد. بافت چربی از یک طرف باعث چاقی می‌شود که یک عامل خطر بیماری‌های قلبی عروق است و از طرف دیگر جایگاهی برای سلول‌های سیستم ایمنی و ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها می‌باشد. از این رو، این بافت جایگاه تولید بسیاری از مواد التهابی و پیش التهابی نظیر Leptin، Adiponectin، Resistin و Vasfatin می‌باشد که همگی به عنوان عوامل خطر جدید برای بیماری‌های ایسکمیک قلبی (IHD) معرفی شده‌اند (۱۱).

این واسطه‌های التهابی باعث افزایش مقاومت به انسولین، افزایش گلوکز خون، تغییرات متابولیسم گلوکز و تجمع چربی در پلاک‌های آترواسکلروزیس شده، تنگی عروق کرونر قلب و بیماری‌های ایسکمیک قلبی را به دنبال دارد (۱۲).

مطالعات نشان داده است که سیکل زندگی سلول‌های چربی تحت تأثیر اندازه‌ی آن‌ها قرار می‌گیرد و بر این اساس، سلول‌های چربی بزرگ‌تر پیشرفته‌تر بوده، عروق خون بیشتری دارند و ممکن است فعالیت متابولیک و التهاب بالاتری داشته باشند (۱۳). مکانیسم دقیق تأثیرات متابولیک سلول‌های چربی هیپرتروفی شده مشخص نشده است. ترشح فاکتورهای التهابی، لپتین و ادیپونکتین از سلول‌های چربی بزرگ‌تر می‌تواند بر متابولیسم انسولین و لیپید مؤثر باشد. فرضیه‌ای وجود دارد که سلول‌های چربی هیپرترفی شده، در واقع پیامد ناتوانی بافت چربی در تکثیر و تمایز است و منجر به کاهش ظرفیت ذخیره‌ی بافت چربی می‌گردد و در نتیجه، چربی در بافت‌های دیگر رسوب می‌کند. تجمع چربی‌های «منحرف شده» از بافت چربی زیر پوستی به سوی بافت چربی احشایی، که بافت‌های حساس به انسولین مثل عضله‌ی مخطط، کبد و سلول‌های بتای پانکراس را احاطه کرده است، در ایجاد مقاومت به انسولین نقش دارد (۱۴).

این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین تعداد و اندازه‌ی سلول‌های چربی و وجود بیماری‌های ایسکمیک قلبی و همچنین ارتباط بین فاکتورهای لپتین و آدیپونکتین و انسولین و بیماری‌های ایسکمیک قلبی در بیماران اصفهانی طراحی و اجرا شد.

روش‌ها

نوع مطالعه و روش جمع آوری نمونه‌ها: مطالعه به صورت مورد شاهدی طراحی و طی یک سال انجام شد. تمامی بیماران ساکن شهر اصفهان بودند و با علایم ایسکمی قلبی، یعنی درد قفسه‌ی سینه که حین فعالیت ایجاد شود و با استراحت یا مصرف نیتروگلیسرین کاهش یابد، مراجعه کردند. همه‌ی بیماران تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند. گروه مورد

www.SID.ir

Archive of SID

کسانی بودند که بر اساس طبقه بندی آناتومیک گروه تحقیقاتی CASS، تنگی کرونر بیشتر از ۷۰٪، حداقل در یکی از عروق کرونر داشتند. گروه شاهد نیز از بین کسانی که علایم ایسکمی قلبی داشته و با شک به IHD تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفته بودند، اما آنژیوگرافی آن‌ها طبیعی بود و IHD در ایشان به طور کامل رد شده بود (۱۵). بیماران مورد و شاهد از لحاظ سنی و جنسی به صورت گروهی با هم یکسان سازی شدند. دامنه‌ی سنی بیماران ۴۰ تا ۶۰ سال انتخاب شد. همه‌ی بیماران از بخش آنژیوگرافی بیمارستان چمران اصفهان انتخاب شدند. حجم نمونه در هر گروه بر اساس مطالعات قبلی ۲۵ نفر تعیین شد (۱۶).

روز انجام آنژیوگرافی و قبل از انجام آن برای تمامی افراد پرسش‌نامه‌ی حاوی اطلاعات دموگرافیک تکمیل می‌شد و تمامی آن‌ها توسط متخصص قلب و عروق تحت معاینات بالینی قرار می‌گرفتند. فشار خون تمامی بیماران طبق پروتکل استاندارد در دو نوبت به فاصله‌ی ۱۵ دقیقه و بر حسب میلی‌متر جیوه اندازه‌گیری شد. وزن بیماران با ترازوی کالیبره شده با حداقل لباس بر حسب کیلوگرم ثبت شد. قد بیماران بدون کفش با کمک یک متر پارچه‌ای که به دیوار چسبیده بود، به طوری که پاشنه‌ی پای بیماران به طور کامل به دیوار چسبیده باشد، به صورت عمودی اندازه گیری و به متر ثبت گردید. شاخص توده‌ی بدنی (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) به دست می‌آمد. اندازه‌ی دور شکم بر حسب سانتی‌متر به کمک متر از روی ناف و ۳ سانتی‌متر بالای ایلیاک کرست اندازه گیری شد. دور لگن نیز به همان ترتیب بین دو خار ایلیاک قدامی فوقانی محیط لگنی بر حسب سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. شاخص دور شکم به دور لگن با تقسیم این دو به دست می‌آید (۱۷). روز انجام آنژیوگرافی و قبل از انجام آن از تمامی بیماران نمونه‌ی خون ناشتا به کمک سرنگ ۱۸ و از ناحیه‌ی ورید کوبیتال گرفته شد و قند، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، کلسترول LDL، کلسترول HDL، آپولیپوپروتئین‌های A و B، آدیپونکتین، لپتین و انسولین سرم با کیت شرکت پارس آزمای ایران توسط دستگاه اتوانالیزر Hitachi۹۰۲ ژاپن به روش آنزیمی در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان که تحت کنترل کیفی بین‌المللی قرار دارد، سنجیده شد. جهت اندازه گیری اندازه و تعداد سلول‌های چربی در ناحیه‌ی شکم و لگن بیوپسی از چربی ناحیه‌ی زیر پوستی با سوزن بیوپسی Kimbal شماره‌ی ۱۴در دو منطقه‌ی شکم (نقطه میانی ناف و خار خاصره‌ی قدامی فوقانی) و گلوتئال (یک چهارم فوقانی خارجی) برای تمامی بیماران انجام شد. نمونه‌ی گرفته شده به کمک فرمالین فیکس شده، به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال می‌شد؛ در آن جا نمونه‌ها پس از آماده سازی بلوک پارافین، برش‌های ۵ میکرونی داده شد و تحت رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین قرار گرفت و با کمک میکروسکوپ Ziess و بزرگ‌نمایی ۱۰ دیده و به کمک ویدئو میکروسکوپ BMZ-04-D2 از آن‌ها عکس تهیه شد. این عکس به کمک نرم‌افزار Image tool ویرایش سوم به شکل الکترونیک درآمد و مساحت حداقل ۱۰۰ سلول چربی بر حسب میکرومتر مربع محاسبه شد. تعداد سلول‌های چربی در واحد حجم میلی‌متر مکعب (m^3) به کمک نرم‌افزار اندازه گیری و شمارش شد؛ به این صورت که تعداد هسته‌های سلول‌ها در سه مربع m^2 ۱ × ۱ شمرده شده، از میانگین این عدد جذر گرفته شد و نتیجه به توان ۳

www.SID.ir

Archive of SID

رسید ($\sqrt{n^3}$). سپس به کمک همان نرم‌افزار میانگین اندازه‌ی سلول‌های چربی در برش حاصل نیز برآورد شد و به میکرومتر مربع (μm^2) ثبت گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌های حاصل از اطلاعات دموگرافیک و کلینیک و آنژیوگرافی که از مصاحبه‌ها در پرسش‌نامه‌ها ثبت شده بود و داده‌های حاصل از آزمایشگاه بیوشیمی و داده‌های حاصل از اندازه و تعداد سلول‌های چربی که از آزمایشگاه پاتولوژی ثبت می‌شد، همگی جمع آوری و در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۵ (SPSS Version 15, Inc., Chicago, IL) وارد و آنالیزها انجام شد. از آزمون χ^2 استفاده شد و نسبت خطر به کمک آزمون Mantel-Haenszel برآورد گردید. مقایسه‌ی داده‌های عددی به صورت مقایسه‌ی میانگین بین دو گروه توسط آزمون t-test انجام گرفت. ارتباط بین دو متغیر عددی پس از تعیین شرایط لازم و نرمال بودن داده‌ها با ضریب همبستگی Pearson بررسی شد. نمودار پراکندگی نقطه‌ای نیز برای داده‌های عددی رسم شد. در تمامی آزمون‌ها سطح زیر ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

ملاحظات اخلاقی: طرح تحقیقاتی اولیه به تصویب کمیته‌ی پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات قلب و عروق رسید و کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نیز آن را تأیید کرد. در تمامی مراحل انجام کار، از بیماران و شاهدها فرم رضایت کتبی تهیه شد و تمامی اطلاعات شخصی بیماران به صورت کد و محرمانه ثبت گردید.

یافته‌ها

مقایسه‌ی دو گروه مورد و شاهد نشان داد که دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک سن و جنس، وضعیت تأهل، شغل و تحصیلات با هم تفاوتی نداشتند. جدول شماره‌ی ۱ مشخصات دموگرافیک بیماران و گروه شاهد را به تفکیک نشان می‌دهد. مقایسه بین میانگین داده‌های بیوشیمیایی در جدول شماره ۲ آورده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود، بین هیچکدام از متغیرهای پاراکلینیک، به خصوص متغیرهای وابسته‌ی تعداد و اندازه‌ی سلول‌های چربی، سطح سرمی لپتین، آدیپونکتین و انسولین، بین دو گروه بیماران IHD و شاهد تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. قابل توجه این که BMI در هر دو گروه بالای میزان طبیعی ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع و نشانگر افزایش وزن بود. میانگین BMI در گروه بیماران ۳/۵ □ ۲۸ و در گروه شاهد ۳/۷ □ ۳۰/۹ کیلوگرم بر متر مربع بود ($t = ۲/۷۲۷$ ،$P = ۰/۰۰۹$).

بدون در نظر گرفتن گروه مورد مطالعه، همبستگی بین اندازه‌ی دور کمر (Waist circumference یا WC) و BMI و تعداد و اندازه‌ی سلول‌های چربی محاسبه شد. ضریب همبستگی Pearson همبستگی معنی‌داری را بین متغیر سلول‌های چربی در BMI و WC نشان نداد. نمودارهای ۱ تا ۴ ارتباط بین متغیرها را نشان می‌دهند. این همبستگی در هر یک از گروه‌های مورد و شاهد به طور جداگانه نیز دیده نشد.

همبستگی بین چاقی مرکزی و چاقی کل در متغیرهای WC و BMI و متغیرهای بیوشیمیایی سرم در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود، بین چاقی مرکزی و BMI و سطح سرمی لپتین همبستگی معنی‌داری وجود داشت. به ترتیب، همبستگی BMI و لپتین $P = ۰/۰۳۵$، $r = ۰/۳۲$ و بین WC و سطح سرمی لپتین $P = ۰/۰۳۶$، $r = ۰/۳۱$ بود. نکته‌ی مهم دیگر، همبستگی ضعیفی بود که بین لپتین سرم و سطح

www.SID.ir

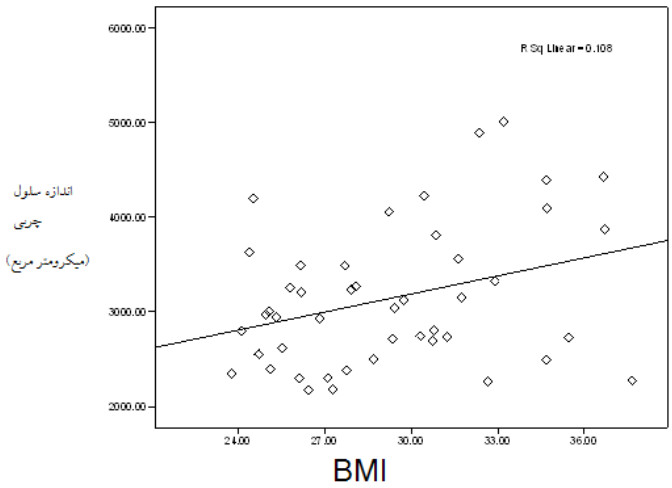
Archive of SID

انسولین سرم وجود داشت (P = ۰/۰۴۹، r = ۰/۳).

نکته‌ی قابل توجه که در نمودار شماره‌ی ۵ نیز نشان داده شده است، این که با افزایش تعداد سلول‌های چربی، محتوا و اندازه‌ی آن‌ها کاهش می‌یابد و همبستگی قوی بین تعداد سلول‌های چربی و اندازه‌ی آن‌ها وجود دارد.

جدول ۱. فراوانی خصوصیات دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه مورد و شاهد

	شاهد	مورد	آزمون آماری
جنس			
مرد	۸	۱۰	P = ۰/۷۶
زن	۱۶	۱۶	
سن (میانگین ± انحراف معیار)	۵۵/۲ ± ۷/۲	۵۴/۲ ± ۷/۷	P = ۰/۴۶
ازدواج			
متأهل	۱۵	۲۰	
مجرد	۱	۰	P = ۰/۴۳
بیوه	۷	۶	
مطلقه	۱	۰	
تحصیلات			
بی‌سواد	۱۰	۱۱	
ابتدایی	۵	۳	
راهنمایی	۶	۶	P = ۰/۴۸
دبیرستان	۲	۱	
دانشگاه	۱	۵	



نمودار ۱. همبستگی بین اندازه‌ی سلول‌های چربی و چاقی سیستمیک

www.SID.ir

Archive of SID

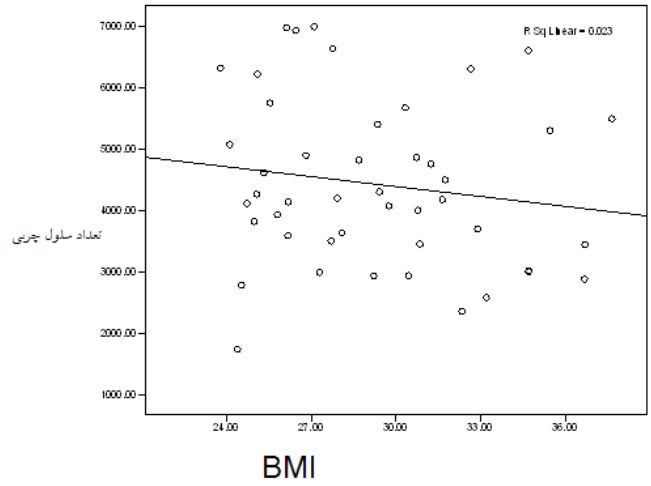
جدول ۲. میانگین خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی در افراد گروه مورد وشاهد

توده بدنی	گروه	انحراف معیار	میانگین
	طبیعی	۳/۷	۳۰/۹
دور کمر	ایسکمیک	۳/۵	۲۸
	طبیعی	۹/۲	۱۰۳/۱
فشار سیستولیک	ایسکمیک	۶/۵	۱۰۰/۳
	طبیعی	۱۸/۶	۱۳۲/۵
فشار دیاستولیک	ایسکمیک	۱۶/۴	۱۲۸/۵
	طبیعی	۱۲/۵	۸۲/۱
قند خون	ایسکمیک	۱۰/۶	۸۲/۵
	طبیعی	۳۶/۲	۱۱۴/۲
کلسترول	ایسکمیک	۳۳/۸	۱۰۹
	طبیعی	۳۸/۱	۲۰۳/۳
تری‌گلیسرید	ایسکمیک	۴۷/۱	۱۹۶/۴
	طبیعی	۹۸/۳	۱۸۱/۱
HDL	ایسکمیک	۱۱۴/۱	۱۹۲
	طبیعی	۱۳/۳	۳۶/۸
LDL	ایسکمیک	۱۱/۶	۳۵/۵
	طبیعی	۳۲/۱	۱۲۱/۲
اپولیپوپروتئین آ	ایسکمیک	۳۵/۱	۱۱۰/۳
	طبیعی	۳۱/۳	۱۶۱/۶
اپولیپوپروتئین ب	ایسکمیک	۲۷/۵	۱۶۵/۵
	طبیعی	۲۳/۳	۱۱۰/۳
انسولین	ایسکمیک	۲۴/۵	۱۰۳
	طبیعی	۶/۸	۱۰/۰۵
آدیپونکتین	ایسکمیک	۸	۹/۹
	طبیعی	۴/۱	۶/۸
لپتین	ایسکمیک	۲/۲	۵/۲
	طبیعی	۸/۱	۱۴
اندازه‌ی سلول چربی	ایسکمیک	۱۱	۱۴/۶
	طبیعی	۷۵۰/۵	۳۲۶۵/۲
تعداد سلول چربی	ایسکمیک	۷۲۳/۳	۳۰۳۳
	طبیعی	۱۲۳۰/۶	۴۲۹۱/۲
نسبت لپتین به آدیپونکتین	ایسکمیک	۱۴۷۹/۱	۴۵۴۸/۹
	طبیعی	۱/۵	۲/۴
شاخص توده‌ی بدنی	ایسکمیک	۲/۸	۳/۱

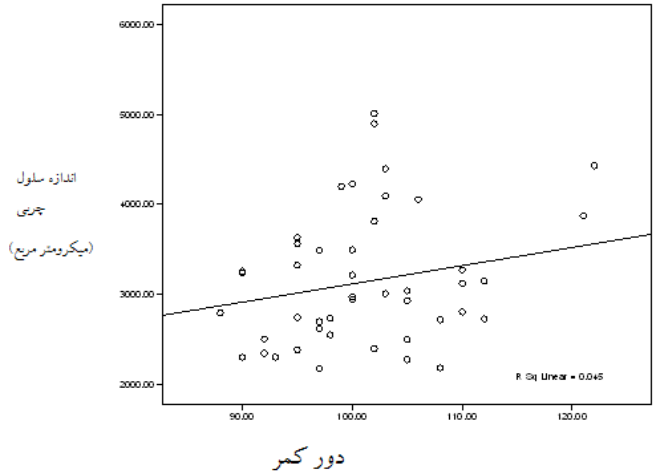
آزمون t اختلاف آماری معنی‌داری را در هیچ کدام از پارامترها نشان نداد؛ دور کمر به سانتی‌متر؛ فشار خون به میلی‌متر جیوه و پارامترهای بیوشیمی سرم به mg/dl

www.SID.ir

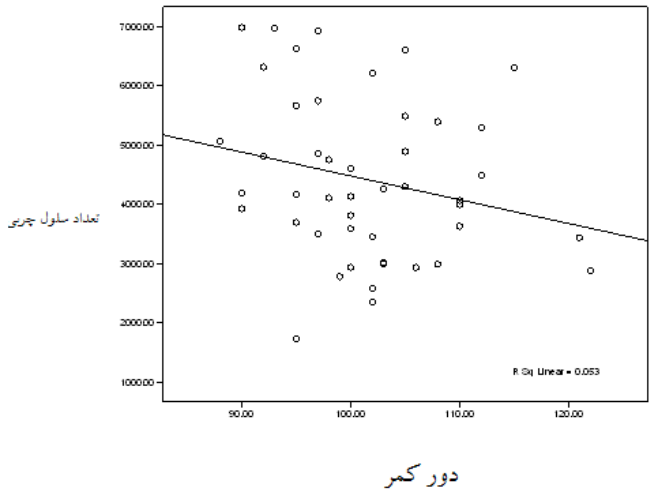
Archive of SID



نمودار ۲. همبستگی بین تعداد سلول‌های چربی و چاقی سیستمیک



نمودار ۳. همبستگی بین اندازه‌ی سلول‌های چربی و چاقی شکمی



نمودار ۴. همبستگی بین تعداد سلول‌های چربی و چاقی شکمی

www.SID.ir

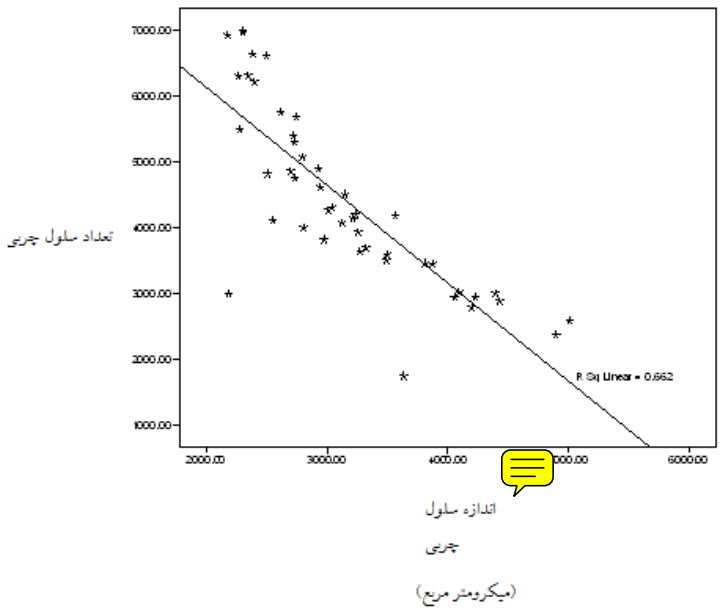
Archive of SID

جدول ۳. همبستگی بین متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در افراد شرکت کننده در مطالعه

		دور کمر	Insulin	Leptin	Adiponektin	تعداد سلول‌های چربی	اندازه سلول‌های چربی	BMI
BMI	ضریب همبستگی*							۱
	P							
اندازه‌ی سلول‌های چربی	ضریب همبستگی						۱	۰/۳۳
	P							۰/۰۲۶
تعدادسلول‌های چربی	ضریب همبستگی					۱	−۰/۸۱۴	−۰/۱۵۲
	P						< ۰/۰۰۱	۰/۳۱۵
آدیپونکتین	ضریب همبستگی				۱	۰/۰۷۲	−۰/۰۲	۰/۱۹۷
	P					۰/۶۴۹	۰/۹۰۱	۰/۱۹۵
لپتین	ضریب همبستگی			۱	۰/۱۲	−۰/۲۵	۰/۲۷۴	۰/۳۱۸
	P				۰/۴۶۴	۰/۱۱	۰/۰۷۹	۰/۰۳۳
انسولین	ضریب همبستگی		۱	۰/۲۹۲	−۰/۲۸۴	۰/۱۰۲	۰/۲۷۶	−۰/۱۴۶
	P			۰/۰۴۹	۰/۰۵۵	۰/۵۲	۰/۰۷۶	۰/۳۴
دورکمر	ضریب همبستگی	۱	−۰/۰۳۴	۰/۳۱۳	−۰/۱۰۴	−۰/۲۳۱	۰/۲۱۳	۰/۶۱۴
	P		۰/۸۲۶	۰/۰۳۶	۰/۴۹۷	۰/۱۲۲	۰/۱۵۵	< ۰/۰۰۱

*ضریب همبستگی Pearson

دور کمر به سانتی‌متر؛ فشار خون به میلی‌متر جیوه ؛و پارامترهای بیوشیمی سرم به mg/dl



نمودار ۵. ارتباط بین اندازه و تعداد سلول‌های چربی

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هیچ ارتباط آماری معنی‌داری بین اندازه و تعداد سلول‌های چربی و بیماری‌های ایسکمیک قلبی از خود نشان نداد. همچنین گروه با بیماری‌های ایسکمیک و گروه بدون بیماری ایسکمیک هیچ تفاوتی از نظر سطح آدیپونکتین، لپتین و انسولین نداشتند.

آنچه مسلم است این که چاقی یک عامل خطر بیماری‌های IHD است. چاقی همراه با افزایش تعداد و اندازه‌ی سلول‌های چربی است.

چاقی مرکزی، به ویژه در آقایان، باعث افزایش خطر بروز IHD تا ۵۰ درصد می‌شود (۱۸). ثابت شده است که سلول‌های چربی، مواد شیمیایی حد واسطی مانند Leptin و Adiponectin را تولید می‌کنند (۱۹). در افرادی که چاقی شکمی دارند، نسبت لپتین به آدیپونکتین به هم خورده، انبساط اندوتلیومی کاهش می‌یابد و پاسخ به آنژیوتانسین ۲ زیاد می‌شود که تمامی این تغییرات خطر بروز IHD را افزایش می‌دهد و شخص را مستعد به ابتلا به این بیماری‌ها می‌کند (۱۰).

آدیپونکتین با خطر بروز IHD نسبت معکوس دارد؛ یعنی با کاهش آن، بروز بیماری‌های قلبی بیشتر می‌شود. البته نسبت لپتین به آدیپونکتین پیش‌گویی کننده‌ی قوی‌تر برای IHD است تا آدیپونکتین به تنهایی و لپتین نیز ارتباط معنی‌دار مستقیمی با بروز IHD دارد (۲۲-۲۰).

در مطالعه‌ی ما ارتباطی بین میزان آدیپونکتین خون و لپتین و تعداد و اندازه‌ی سلول‌ها وجود نداشت.

گرچه سطح آدیپونکتین در بیماران IHD پایین‌تر و سطح لپتین نسبت به افراد سالم بالاتر بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. با توجه به این که مطالعات زیادی اثرات این واسطه‌ی شیمیایی را در بروز IHD ثابت کرده است، شاید بتوان عدم ارتباط معنی‌دار در مطالعه‌ی حاضر را به دلایلی که در ادامه می‌آید، توجیه کرد: اول این که افراد در هر دو گروه علایمی از بیماری IHD را داشتند و بیماری آن‌ها به وسیله‌ی آنژیوگرافی ثابت می‌شد. گروه شاهد در آنژیوگرافی هیچ علایم دال بر IHD نداشتند ولی این بیماران هم علایم ایسکمی قلبی را ذکر می‌کردند. با توجه به این که آنژیوگرافی یک عمل تهاجمی است، از نظر اصول اخلاقی بایستی بیماران با اندیکاسیون آنژیوگرافی تحت این عمل قرار می‌گرفتند؛ پس حتی گروه شاهد که آنژیوگرافی منفی داشتند، علایمی از بیماری‌های ایسکمیک قلب را ذکر می‌کردند که احتمال درگیری میکرو واسکولار قلبی در آنان وجود دارد. پس شاید این گروه نیز درجاتی از بیماری‌های IHD را داشتند.

دوم این که میانگین BMI، که یک عامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی است، در دو گروه بالای ۲۵ Kg/m^2 (حد طبیعی) بود؛ یعنی هر دو گروه، توده‌ی چربی بالایی داشتند.

نکته‌ی سوم این که میانگین BMI در گروه شاهد به طور معنی‌داری حدود ۳ Kg/m^2 بیشتر از گروه بیماران بود. شاید بتوان این موارد را توجیه احتمالی عدم تفاوت معنی‌دار بین متغیرهای وابسته بین گروه بیماران IHD و افراد گروه شاهد دانست. همبستگی معنی‌داری که ضریب همبستگی Pearson بین BMI و سایز سلول‌های چربی و لپتین نشان داد، شاید نظریه‌های بالا را تقویت نماید.

البته بعضی مطالعات، مانند مطالعه‌ی حاضر، هیچ ارتباطی معنی‌داری بین اندازه و تعداد سلول‌های چربی و فاکتورهای بیوشیمیایی خون، حتی بین افراد چاق و غیر چاق، پیدا نکرده‌اند (۲۵-۲۳).

www.SID.ir

Archive of SID

نکته‌ی دیگر این که تحقیقات نشان داده است که چاقی، به ویژه چاقی شکمی یا چاقی مرکزی، باعث افزایش مقاومت به انسولین و پدیده‌ی آتروژنزیز می‌شود. در افراد چاق مقاومت به انسولین بالا رفته، سطح انسولین خون نیز افزایش می‌یابد (۲۹-۲۶). این پدیده تا جایی است که از آن به عنوان پاتوژنز سندرم متابولیک یاد می‌شود و یک عامل خطر در بروز بیماری‌های عروق کرونر قلبی و IHD می‌باشد (۲۹، ۲۷-۲۶).

در مطالعه‌ی ما، همان طور که بیان شد، بین سطح انسولین خون بین دو گروه بیمار IHD و افراد گروه شاهد تفاوتی دیده نشد؛ همبستگی بین سطح سرمی انسولین و BMI و WC نیز وجود نداشت؛ اما بین لپتین سرم و انسولین همبستگی معنی‌داری دیده شد.

نتایج همبستگی مستقیم بین Leptin و انسولین و اختلال در ترشح ادیپونکتین چیزی است که با مطالعات دیگر هم‌خوانی دارد (۲۷)؛ دلایلی که در بالا برای عدم ارتباط بین سطح سرمی لپتین و ادیپونکتین و بیماری عروق کرونر و اندازه‌ی سلول‌های چربی ذکر شد، شاید توجیه کننده‌ی عدم ارتباط بین سطح سرمی انسولین و چاقی نیز باشد.

باید در این جا یادآور شد که مطالعه‌ی حاضر دارای محدودیت‌هایی نیز بود؛ تعداد کم نمونه‌ها، کامل نبودن همسانی گروه‌ها (BMI، بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای مثل دیابت، مصرف سیگار، داروها و سابقه‌ی فامیلی) و احتمال بالای اختلالات میکرواسکولار در گروه شاهد از این جمله است. تعداد کم نمونه‌ها به دلیل هزینه‌های بالای طرح و سختی کار بود. این مسأله باعث شد در بعضی شاخص‌های آزمایشگاهی (که تعداد آن‌ها ۱ تا ۲ نفر بود)، اطلاعات نداشته باشیم. به دلیل انجام آنژیوگرافی، انتخاب گروه شاهد از بین افراد سالم از نظر اخلاقی امکان‌پذیر نبود.

نتایج معنی‌داری در مطالعه‌ی حاضر حاصل نشد؛ اما همین نتایج سؤالاتی را در ذهن پژوهشگران ایجاد کرد و در نتیجه، توصیه‌های زیر در پایان قابل بیان می‌باشد.

بهتر است مطالعه‌ی حاضر با حجم نمونه‌ی بالاتر انجام شود و نمونه‌های شاهد از بین افراد جامعه که هیچ‌گونه علایم قلبی و حتی ریسک فاکتورهای قلبی عروقی ندارند، انتخاب شود و در صورت امکان، گروه‌ها از نظر سایر عوامل نیز همسان سازی شوند.

بهتر است بیماران گروه مورد از نظر شدت بیماری درجه بندی شوند.

بهتر است از گروه‌های شاهد مختلف استفاده شود؛ افراد سالم جامعه، انتهای سالم طیف هستند و افراد دچار MI انتهای بیمار آن. بین این دو طیف افراد زیادی قرار می‌گیرند؛ باید نمونه‌گیری در بین همه‌ی این افراد انجام گیرد، بر اساس شدت و ضعف علایم و عوامل خطر، گروه‌های مختلفی تشکیل شود و تطبیق از نظر متغیرهای مداخله کننده بین گروه‌های تعریف شده انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

در پایان از تمامی همکارانی که در مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان در انجام این پروژه به محققین یاری رساندند تشکر می‌شود. تشکر ویژه از شورای پژوهشی مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان و دانشکده‌ی پزشکی که این طرح را از نظر روش کار و موارد اخلاقی مورد بررسی قرار داده، به عنوان پایان نامه‌ی دستیاری گروه بیماری‌های قلب و عروق مورد تصویب قرار دادند.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Lopez AD. Global burden of disease and risk factors. Washington (DC): World Bank Publications; 2006.
2. Naghavi M, Abolhasani F, Moradi M, Jafari N, Shoaee SH, Vaseghi S. Burden of diseases in Iran. Tehran: Iran Ministry of Health; 2006.
3. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. Acta Cardiol 1999; 54(5): 257-63.
4. Hatmi ZN, Tahvildari S, Gafarzadeh A, Sabouri A. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey. BMC Cardiovasc Disord 2007; 7: 32-7.
5. Sadeghi M, Ruhafza H, Shirani Sh, Akhavan Tabib A, Aghdak P, Hosseini SH. The prevalence of coronory artery disease according to Rose questionnaire: Isfahan Healthy Heart Program. ARYA 2006; 2(6): 70-4.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438): 937-52.
7. Carroll D, Phillips AC, Der G. Body mass index, abdominal adiposity, obesity, and cardiovascular reactions to psychological stress in a large community sample. Psychosom Med 2008; 70(6): 653-60.
8. Dallongeville J, Bringer J, Bruckert E, Charbonnel B, Dievart F, Komajda M, et al. Abdominal obesity is associated with ineffective control of cardiovascular risk factors in primary care in France. Diabetes Metab 2008; 34(6 Pt 1): 606-11.
9. Lee YH, Pratley RE. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk: the emerging role of the adipocyte. J Cardiopulm Rehabil Prev 2007; 27(1): 2-10.
10. Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderon J, Bolivar IC, Castillo VR, Gutierrez M, et al. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors. Int J Cardiol 2008; 139(1): 32-41.
11. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115(5): 911-9.
12. Sowers JR, Stump CS. Insights into the biology of diabetic vascular disease: what's new? Am J Hypertens 2004; 17(11 Pt 2): 2S-6S.
13. Holm G, Jacobsson B, Bjorntorp P, Smith U. Effects of age and cell size on rat adipose tissue metabolism. J Lipid Res 1975; 16(6): 461-4.
14. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983; 68(5): 939-50.
15. Clarkson PM, Katch FI, Kroll W, Lane R, Kamen G. Regional adipose cellularity and reliability of adipose cell size determination. Am J Clin Nutr 1980; 33(11): 2245-52.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Overweight and obesity. [Online]. 2006. Available from: URL: http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/
17. Sarraf-Zadegan N, Sadri G, Malek AH, Baghaei M, Mohammadi FN, Shahrokhi S, et al. Isfahan Healthy Heart Programme: a comprehensive integrated community-based programme for cardiovascular disease prevention and control. Design, methods and initial experience. Acta Cardiol 2003; 58(4): 309-320.
18. Ricciardi R, Metter EJ, Cavanaugh EW, Ghambaryan A, Talbot LA. Predicting cardiovascular risk using measures of regional and total body fat. Appl Nurs Res 2009; 22(1): 2-9.
19. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem 1995; 270(45): 26746-9.
20. Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. Curr Opin Pharmacol 2005; 5(2): 129-34.
21. Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Lavens D, Eyckerman S, Zabeau L, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. Prog Lipid Res 2004; 43(4): 283-301.
22. Pischon T, Rimm EB. Adiponectin and risk of acute coronary syndromes: defining the obesity phenotype. Eur Heart J 2007; 28(3): 274-5.
23. Bjorntorp P, Sjostrom L. Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. Metabolism 1971; 20(7): 703-13.
24. Stern JS, Batchelor BR, Hollander N, Cohn CK, Hirsch J. Adipose-cell size and immunoreactive insulin levels in obese and normal-weight adults. Lancet 1972; 2(7784):948-951.
25. Joffe BI, Goldberg RB, Feinstein J, Kark A, Seftel HC. Adipose cell size in obese Africans: evidence against the existence of insulin resistance in some patients. J Clin Pathol 1979; 32(5): 471-4.
26. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(6): 1039-49.
27. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance. Clin Cornerstone 2008; 9(1): 23-29.
28. Qi L, Saberi M, Zmuda E, Wang Y, Altarejos J, Zhang X, et al. Adipocyte CREB promotes insulin resistance in obesity. Cell Metab 2009; 9(3): 277-6.

www.SID.ir

Archive of SID

29. Wlodarczyk A, Strojek K. Glucose intolerance, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with stable angina pectoris. Obesity predicts coronary atherosclerosis and dysglycemia. Pol Arch Med Wewn 2008; 118(12): 719-26.

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of Isfahan Medical School **Original Article**

Vol 28, No 107, July 2010 Received: 16.4.2009 Accepted: 18.7.2009

Evaluation of Fat Cell's Size, Number and Their Mediators in Ischemic Heart Disease Patients

Mehrdad Roshdi Benam MD[1], Masumeh Sadeghi MD[2], Hamid Sanei MD[3], Reza Mashayekhi MD[4],Shahram Taheri MD[5], Amir Atapour MD[5], Nazal Sarrafzadegan MD[6], Mohammad Arash Ramezani MD[7], Mohammad Reza Akhbari MD[1], Iraj Jafaripour MD[1], Fariba Maleki MD[8], Reza Madadi MD[1]

Abstract

Background: Excessive body fat is associated with increasing risk of ischemic heart disease (IHD). Some fat cell mediators such as adiponectin and leptin have been recognized as possible new IHD risk factors. We assessed the association of fat cell's size and number, serum leptin and adiponectin with IHD.

Methods: The study was designed as a "case control" study in 40 to 60 years old patients with ischemic heart disease symptoms underwent coronary angiography. The cases had significant stenosis in coronary angiography. The control subjects had normal angiography. Serum lipid levels, adiponectin, leptin, and insulin were examined in all cases and controls by Enzymayic method. The biopsies from abdominal and gluteal fat tissue regions were fixed and stained using the Hematoxilin-eosin method. Slides were photographed with a microscopic digital camera. Fat cell's size and number were assessed using Image tool V3 software. Data were analyzed with SPSS software.

Findings: There were no significant difference between cases and controls in fat cell's size and number, serum leptin and adiponectin. However, serum leptin was correlated not only to waist circumference ($r = 0.31$, $P = 0.036$), but also to body mass index ($r = 0.32$, $P = 0.033$).

Conclusion: Although Leptin and adiponectin are correlated with obesity and are introduced as IHD risk factors; they showed no association with ischemic heart disease in our study. More investigation is required to confirm this relationship in the Iranian population.

Keywords: Leptin, Adiponectin, Adipocyte, Fat cell, Ischemic heart disease.

[1] Resident, Cardiovascular Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2] Associate Professor, Department of Cardiovascular Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[3] Associate Professor of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[4] Pathologist, Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
[5] Assistant Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[6] Professor of Cardiology, Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[7] Community Medicine Specialist, Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[8] General Practitioner, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Mehrdad Roshdi Benam, Email: mehrdadr2001@yahoo.com

www.SID.ir