بررسی همراهی انفارکتوس میوکارد با سطح خونی ویسفاتین و ارتباط آن با پروفایل چربی، قند و متغیرهای تن سنجی

مریم مظاهریون[۱،۵]، محمد جواد حسین زاده[۲،۴*]، بنفشه گلستان[۳]، علی واشقانی فراهانی[۴]، اعظم نجم افشار[۵]، ندا رضوان[۱]

چکیده

مقدمه: ویسفاتین به عنوان یک آدیپوسیتوکین جدید شناسایی شده است و در مطالعات اخیر نشان داده شده که این آدیپوسیتوکین دارای خاصیت پیش التهابی می‌باشد. از آنجایی که جنبه‌های بالینی ویسفاتین در بیماری‌های قلبی- عروقی کمتر مورد توجه قرار گرفته است، لذا در مطالعه حاضر سعی شده با اندازه‌گیری سطح ویسفاتین در سرم بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد، همراهی این آدیپوکین با انفارکتوس میوکارد بررسی شود.

روش‌ها: مطالعه حاضر به صورت مقطعی بر روی ۴۷ بیمار۶۵-۴۰ سال مراجعه کننده به مرکز قلب تهران با تشخیص انفارکتوس میوکارد انجام گرفت. ۴۷ نفراز افراد غیر مبتلا و سالم به روش Frequency Matched Selection انتخاب شدند. از بیماران در حالت ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی و با رعایت حداکثر ۸ ساعت پس از بروز علایم حاد انفارکتوس میوکارد،۱۰سی‌سی خون دریافت شد. ارزیابی‌های آزمایشگاهی شامل FBG، پروفایل چربی و غلظت ویسفاتین، در حالت ناشتا برای کلیه افراد انجام شد. با استفاده از اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی، BMI و WHR محاسبه شد.

یافته‌ها: میزان ویسفاتین سرم در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود (به ترتیب ۱۳±۱/۲ng/ml و۶±۰/۳ng/ml، P=۰/۰۰۱). بین میزان ویسفاتین سرم با متغیرهای اندازه‌گیری شده ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: میزان ویسفاتین پلاسما به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد افزایش می‌یابد. یافته‌های مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که میزان ویسفاتین می‌تواند به منظور پیش‌بینی احتمال خطر انفارکتوس میوکارد مفید باشد.

واژگان کلیدی: انفارکتوس میوکارد، آترواسکلروز، ویسفاتین

۱- دانشکده کیش شعبه بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دپارتمان تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- دانشگاه علوم پزشکی تهران دپارتمان آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴- مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۵- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** بلوار کشاورز، خیابان قدس، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، طبقه چهارم دپارتمان تغذیه و بیوشیمی، تلفن: ۸۸۹۵۱۳۹۵-۰۲۱، پست الکترونیک: hosseinzadeh.MD.PHD@gmail.com

تاریخ دریافت:۸۸/۸/۲ **تاریخ درخواست اصلاح: ۸۸/۹/۲۳** **تاریخ پذیرش: ۸۸/۱۰/۲۵**

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

امروزه انفارکتوس میوکارد یکی از شایع ترین علل بستری بیماران می‌باشد و هر ساله حدود ۸۶۵۰۰۰ آمریکایی به آن مبتلا می‌شوند [۱] و فرایند آترواسکلروز عروق کرونر، می‌تواند به عنوان مهمترین عامل ایجاد این بیماری مطرح باشد [۱]. یافته‌های حاصل از تحقیقات نشان می‌دهند که فرآیند التهاب یکی از مهمترین سازوکارهای مولکولی دخیل در فرآیند آترواسکلروز است [۲]. در این رابطه سطوح پلاسمایی شاخص‌های التهابی جهت پیشگویی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی مورد توجه قرار گرفته‌اند. از جمله شاخص‌های التهابی می‌توان به سیتوکین‌ها، آنزیم‌های پروآتروژنیک و CRP اشاره کرد. این شاخص‌ها به طور مستقیم از سلول‌های التهابی آزاد شده و در پلاکت‌ها و بافت‌هایی که در معرض ایسکمی هستند، یافت می‌شوند [۳]. مطالعات اخیر موید نقش بافت چربی در تولید برخی از سیتوکین‌های اختصاصی هستند که در فرایندهای التهابی به ویژه در بیماری‌های قلبی- عروقی و دیابت نقش دارند. این آدیپوسیتوکین‌ها، از یک سو نقش خود را در تولید و یا تحریک سنتز عوامل التهابی اعمال می‌کنند و از سوی دیگر بر هموستاز دیواره عروق تاثیر می‌گذارند. مطالعات در این زمینه نشان می‌دهند که آدیپوکین‌ها از طریق تاثیر بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچه‌های صاف عروق و ماکروفاژها، سبب استقرار آترواسکلروز می‌شوند [۵-٤]. از جمله آدیپوکین‌هایی که به تازگی کشف شده و در این زمینه مورد توجه قرار گرفته است ویسفاتین می‌باشد. این پروتئین، قبلاً به عنوان فاکتور رشد سلول‌های بتا (PBEF) شناسایی شده است [٦]. ویسفاتین به عنوان یک پروتئین داخل سلولی به نام نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز (NAMPT) در چرخه بیوسنتز NAD به عنوان یک آنزیم کلیدی ایفای نقش می‌کند [٦]. این آدیپوکین دارای عملکرد شبه انسولینی است و بیشتر از بافت چربی احشایی ترشح می‌شود ولی از سایر سلول‌ها، نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، سلول‌های کبدی، عضلات اسکلتی و مغز استخوان نیز ترشح می‌شود [٦].

مطالعات اخیر سطوح بالای ویسفاتین را در بیمارانی با شرایط التهابی و یا پروترومبوتیک نظیر آرتریت روماتوییید، سپسیس و بیماری‌های عروق کرونری گزارش کرده‌اند [۹-۷]. در این مطالعات، نشان داده شده است که افزایش سطح سرمی ویسفاتین، با افزایش سیتوکین‌های التهابی نظیر IL-1ß ، TNF-α و IL-6 همراه است. همچنین مطالعه‌ای نشان داده که ویسفاتین به عنوان یک واسطه التهابی در تشکیل پلاک‌های ناپایدار آترواسکلروتیک دخیل است و از این طریق می‌تواند در پاتوژنز درگیری عروق کرونری نقش داشته باشد [۱۰]. مطالعات دیگر به بررسی نقش مستقیم ویسفاتین در تشکیل ضایعات آترواسکلروزی پرداخته‌اند و به این ترتیب نشان داده‌اند که بیان ژن ویسفاتین در ماکروفاژهای کف‌آلود، در میان ضایعات ناپایدار آترواسکلروتیکی افزایش می‌یابد. از طرف دیگر برخی از گزارش‌ها موید نقش ویسفاتین در آنژیوژنز بوده‌اند [۱۰].

مجموع مطالعات اخیر به بررسی نقش احتمالی ویسفاتین در پاتوژنز آترواسکلروز از طریق فرآیندهای التهابی پرداخته‌اند؛ با این وجود، جنبه‌های بالینی ویسفاتین کمتر مورد توجه قرار گرفته است؛ لذا در مطالعه حاضر با اندازه‌گیری سطح ویسفاتین در سرم بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد سعی شده تا همراهی این آدیپوکین با انفارکتوس میوکارد بررسی و امکان استفاده از آن به عنوان یک شاخص احتمال درگیری عروق کرونر ارزیابی گردد.

روش‌ها

طراحی مطالعه و ارزیابی‌های تن سنجی

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد- شاهدی است که بر روی ٤۷ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد که از خرداد سال ۱۳۸۸ تا تیر سال ۱۳۸۸ به بیمارستان مرکز قلب تهران مراجعه نموده بودند، انجام گردید. تعداد ٤۷ نفر از افراد غیر مبتلا و سالم، از یکی از پروژه‌های مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم که در سطح شهر تهران به صورت خوشه‌ای نمونه‌گیری شده بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. به منظور کنترل اثر متغیرهای مخدوش

Archive of SID

www.SID.ir

کننده، دو گروه از نظر سن و نمایه توده بدنی به روش فراوانی (Frequency Matched-Selection) انتخاب شدند. تشخیص انفارکتوس میوکارد در بیماران بر اساس مشاهده صعود قطعه ST در الکتروکاردیوگرام، تظاهرات بالینی (درد آنژینی تیپیک) و اندازه‌گیری فعالیت آنزیم‌های قلبی که به تایید پزشک متخصص همکار طرح رسیده بود، انجام شد. دامنه سنی افراد مورد مطالعه بین ٦٥-٤٠ سال بود. معیار عدم ورود به مطالعه در هر دو گروه، شامل سابقه ابتلا فعلی به عفونت‌های حاد، بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی، بیماری‌های کلیه، تومورهای بدخیم، دیابت، بیماری‌های تیرویید، سابقه ابتلا به بیماری‌های کبد و بیماران با سابقه ابتلا به انفارکتوس میوکارد بود.

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تصویب قرار گرفت. رضایت‌نامه آگاهانه از تمام افراد شرکت کننده پیش از ورود به مطالعه گرفته شد. برای هر یک از افراد شرکت کننده در مطالعه، پرسشنامه مربوط به ارزیابی‌های تن سنجی تکمیل گردید. مشخصات آنتروپومتری شامل اندازه‌گیری وزن (با دقت ۱۰۰ گرم)، قد (با دقت ۰/۵ سانتی متر)، در وضعیت ناشتا، با حداقل پوشش، بدون کفش و با استفاده از ترازوی دیجیتالی سکا و متر نواری انجام شد.

دور کمر و باسن (با دقت ۰/۵ سانتی‌متر) با متر نواری نرم بین پایین‌ترین دنده و ستیغ ایلیاک و دور باسن در پهن‌ترین قسمت ناحیه گلوتئال اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن افراد مورد مطالعه محاسبه گردید.

ارزیابی‌های آزمایشگاهی

نمونه‌های خون وریدی بعد از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی و با رعایت حداکثر ۸ ساعت پس از بروز علایم حاد انفارکتوس قلبی، در لوله‌های اسید واش جمع‌آوری گردید و پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم، در میکروتیوپ‌های مجزا تقسیم و کدبندی گردید و سپس در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری شد. سطح گلوکز سرم[1] (FBG) با روش GOD/PAP، تری‌گلیسرید[2] (TG) با روش GPO-PAP، کلسترول تام با روش آنزیماتیک Endpoint ، لیپوپروتئین با دانسیته بالا[3] (HDL-C) و لیپوپروتئین با دانسیته پایین[4] (LDL-C) با ارزیابی کلیرانس آنزیماتیک انجام شد. تمام مواد فوق با استفاده از کیت های آزمایشگاهی Randox و توسط دستگاه Hitachi 902 انجام گردید. سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت pg/ml ۳۰ و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی[5] درون گروهی[6] و بین گروهی[7] ٤/۳ ٪ و ۷/۵ ٪ تعیین گردید (Human visfatin ELISA kit , AdipoGen Pharmaceuticals, Belmont, Seoul Korea).

تجزیه و تحلیل آماری

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌های این مطالعه، از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ استفاده گردید. در مورد متغیرهای کمی، ابتدا توزیع آنها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف (Kolmogrov-Smirnov) مورد بررسی قرار گرفت که مشخص گردید توزیع ویسفاتین، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL)، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، نمایه توده بدنی و دور کمر نرمال نبوده و دارای چولگی به سمت راست هستند؛ به همین دلیل به منظور نرمال کردن این متغیرها، از تبدیل لگاریتمی استفاده شد.

جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه از t مستقل و برای بررسی رابطه بین متغیرهای کمی در هر دو گروه از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. به منظور حذف اثر مخدوش کننده‌ها، از آزمون کواریانس استفاده شد.

مقادیر بیان شده در متن به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است. سطح معنی‌داری در این بررسی α=۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

1- Fasting Blood glucose
2- Triglyceride
3- High density lipoprotein
4- Low density lipoprotein
5- Coefficient of variation
6- Inter-assay
7- Intra-assay

Archive of SID

www.SID.ir

یافته‌ها

در این مطالعه از ۹٤ فرد انتخاب شده، ٤۷ نفر در گروه مبتلا به انفارکتوس میوکارد و ٤۷ نفر دیگر در گروه سالم قرار داشتند. میانگین سن بیماران و گروه سالم به ترتیب ۱ ±۵۷ و ۱ ±۵٦ سال بود (جدول۱).

میانگین نمایه توده بدنی در دو گروه بیمار و سالم به ترتیب ۲٦/۵±۰/٦ و ۲٦/۷±۰/٤ و نسبت دور کمر به باسن نیز بین دو گروه به ترتیب ۰/۹۹±۰/۰۹ و ۰/۰۱ ±۰/۹۹ بود (P >۰.۰۵) (جدول۱).

جدول ۱ مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی جمعیت مورد بررسی را به تفکیک گروه بیمار و سالم نشان می‌دهد. یافته‌های حاصل از مطالعه نشان داد که بین غلظت ویسفاتین سرم با نمایه توده بدنی و نسبت دورکمر به باسن ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد. در گروه بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد، میزان ویسفاتین سرم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالم بود (P<۰/۰۱) و میزان HDL در گروه بیماران به طور معنی‌داری کمتر از گروه سالم بود (P<۰/۰۱) (جدول۱). میزان تری‌گلیسرید و قند خون ناشتا در گروه بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد بیشتر از گروه سالم بود، با این حال این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵) (جدول ۱).

از آنجایی که برخی از عوامل می‌تواند با میزان ویسفاتین و بیماری انفارکتوس میوکارد ارتباط داشته باشد، به منظور بررسی و حذف اثر مخدوش کننده‌ها از آزمون آنالیز کوواریانس استفاده شد.

با توجه به نتایج، HDL کلسترول، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بین بیماران و افراد سالم به طور معنی‌داری تفاوت نشان می‌دهد، از این رو مقایسه ویسفاتین بین دو گروه با کنترل اثر هر یک از این سه متغیر انجام شد. نتیجه آنالیز کوواریانس نشان داد که این متغیرها، اثر مخدوش کنندگی نداشته و لذا نتیجه مقایسه ویسفاتین با و بدون کنترل این سه متغیر یکسان می‌باشد.

برای تعیین بهترین نقطه برش غلظت ویسفاتین برای برآورد احتمال ابتلا به انفارکتوس میوکارد، منحنی ROC رسم شد (شکل ۱). براساس این نمودار، مشخص گردید که مقدار لگاریتم بیش از ۱/۹۵ که ۷/۰۱ در مقیاس اصلی است؛ دارای حساسیت ۷۰٪ و ویژگی ۸۰٪ هستند. به عبارت دیگر در ۷۰ درصد افرادی که مبتلا به انفارکتوس میوکارد هستند، غلظت ویسفاتین ۱/۹۵ می‌باشد.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی گروه‌های مورد بررسی

متغیرها	گروه مورد	گروه شاهد
سن (سال)	۵۷±۱	۵٦±۱
وزن(kg)	۷۷±۱	۷٤±۱
نمایه توده بدنی (kg/m2)	۲٦/۵±۰/٦	۲٦/۷±۰/٤
دور کمر(cm)	۱۰۰/۱±۱/۲	۱۰۲/۲±۱/٤
نسبت دور کمر به باسن	۰/۹۹±۰/۰۹	۰/۹۹±۰/۰۱
فشار خون سیستولیک (mm/Hg) *	۱۳٦±۳	۱۱۹±۲
فشار خون دیاستولیک (mm/Hg) *	۸۵±۱	۷۷±۱
کلسترول تام(mg/dl)	۱۷٦±٦	۱۷٦±۲
HDL(mg/dl)*	۳۷±۱	٤۵±۱
LDL(mg/dl)	۱۱۰±۵	۱۱۳±۲
تری گلیسرید (mg/dl)	۱٤۱±۱۰	۱۲۸±٤
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۰۰±۱	۹۷±۱
ویسفاتین(ng/ml)*	۱۳/۰٦±۱/۲	٦/۰۸±۰/۳٤

تمام مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند.

*فقط در این موارد مقادیر P از نظر آماری معنی دار بود(P<۰/۰۵).

†کلیه میانگین ها با آزمون Student t با هم مقایسه شدند.

نوع مطالعه: مورد-شاهدی

تعداد گروه مورد: ٤۷ نفر

تعداد گروه شاهد: ٤۷ نفر

Archive of SID

www.SID.ir

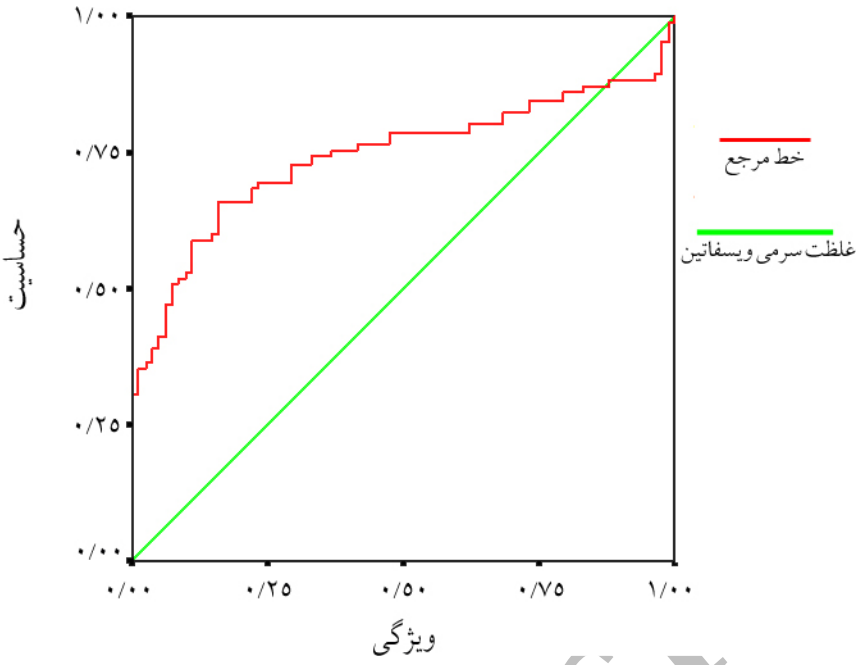
جدول ۲- همبستگی بین لگاریتم ویسفاتین با شاخص‌های تن سنجی و فشارخون، پروفایل چربی و قند در گروه‌های مورد مطالعه

نام متغیر	ضریب همبستگی پیرسون (P-value) لگاریتم ویسفاتین		
	گروه مورد (n=٤٧)	گروه شاهد (n=٤٧)	کل
سن (سال)	r =۰/۰۸ p =۰/۵۸	r = -۰/۱ p =۰/٤٧	r = -۰/۰٤ p =۰/٦٨
وزن (Kg)	r = -۰/۰۲ p =۰/۸۸	r = - /۰۲ p =۰/٤٦	r = -۰/۰۳ p = ۰/۷۲
نمایه توده بدنی (kg/m2)	r =۰/۰٦ p =۰/٦٥	r = -۰/۱ p =۰/٤٦	r = -۰/۵۸ p = ۰/۵۷
دور کمر(cm)	r =۰/۱٤ p =۰/۳٤	r = -۰/۰۷ p =۰/٦۱	r = -۰/۱۲ p = ۰/۲۲
نسبت دور کمر به باسن	r = -۰/۰۹ p =۰/۵٤	r = -۰/۰۹ p =۰/۵۱	r = -۰/۸۳ p =۰/٤۲
فشار خون سیستولیک (mm/Hg)	r = ۰/۰٤ p =۰/۷۵	r = -۰/۱۳ p =۰/۳۷	r =۰/۸۹ p =۰/۳۹
فشار خون دیاستولیک (mm/Hg)	r = -۰/۰۲ p =۰/۸۷	r =-۰/۱۸ p =۰/۲	r =۰/۰۱ p =۰/۸۸
کلسترول تام(mg/dl)	r = -۰/۰۸ p =۰/۵٦	r = -۰/۱۲ p = ۰/٤	r = ۰/۱ p =۰/۳۲
HDL (mg/dl)	r =۰/۰۷ p =۰/٦۱	r = -۰/۱۲ p = ۰/٤	r = -۰/۱٦ p =۰/۱
LDL (mg/dl)	r = -۰/۰۲ p = ۰/۸٦	r = ۰/۱ p =۰/٤۸	r =۰/۰۲ p =۰/۸۳
تری گلیسرید(mg/dl)	r = -۰/۰۵ p =۰/٦۹	r = -۰/۰۹ p =۰/۵۱	r = -۰/۰۷ p =۰/٤۵
قند خون ناشتا (mg/dl)	r = -۰/۱۲ p =۰/۳۹	r = -۰/۱۳ p =۰/۳۷	r = -۰/۰٦ p =۰/۵۲

نوع مطالعه: مورد-شاهدی

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۱- حساسیت و ویژگی غلظت ویسفاتین در پیشگویی ابتلا به انفارکتوس میوکارد

بحث

با گسترش تحقیقات در دهه‌های اخیر، نقش آدیپوسیتوکین‌ها از جمله ویسفاتین در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های مزمن بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. در این میان، بیماری‌های قلبی- عروقی به واسطه عوامل خطرساز مانند پروفایل چربی، فشار خون و چاقی که احتمال می‌رود هر یک به تنهایی با ویسفاتین در ارتباط باشند، زمینه‌های جدیدی در تحقیقات بوجود آورده‌اند.

ویسفاتین در سال ۲۰۰۵ توسط Fukuhara و همکارانش به عنوان یک آدیپوسیتوکین جدید که به طور عمده از بافت چربی احشایی ترشح می‌شود شناسایی شد [٦]. براساس این یافته، این فرضیه بنا گذاشته شد که این آدیپوکین می‌تواند نشانگری برای حجم بافت چربی احشایی در نظر گرفته شود و بنابراین انتظار می‌رود که بتوان بین میزان ویسفاتین سرم با دور کمر و WHR ارتباطی پیدا کرد؛ اما براساس یافته‌های مطالعه حاضر و برخی از مطالعات پیشین، چنین رابطه‌ای بدست نیامد. Berndt و همکاران بین نمایه توده بدنی و ویسفاتین ارتباط مثبت معنی‌داری یافتند [۱۱]، در حالی که در مطالعه ما و Dogru چنین ارتباطی یافت نشد [۱۲]. از سوی دیگر Pagano بیان می‌دارد که در افراد چاق، میزان ویسفاتین پایین‌تر از افراد لاغر است [۱۳]. اختلافات در نتایج بدست آمده، می‌تواند تحت تاثیرعوامل گوناگونی مانند میزان چربی و توزیع آن، شرایط التهابی، عملکرد کلیه، متابولیسم آهن، هورمون‌ها و عوامل بی‌شمار دیگر باشد. همچنین برخی دیگر از اختلافات به دلیل کیت‌های تجاری اندازه‌گیری ویسفاتین می‌باشد. بنابراین لزوم انجام تحقیقات بیشتری برای درک بهتر عوامل کنترل کننده سنتز/ آزادسازی ویسفاتین و روشن کردن نقش ویسفاتین احساس می‌شود. مطالعات بزرگتر با جمعیت‌های یکسان‌تر برای پاسخ به این پرسش مناسب هستند.

در مطالعه حاضر که با این طراحی تاکنون انجام نشده است، بین انفارکتوس میوکارد و ویسفاتین رابطه معنی‌داری یافت شد. نتیجه مطالعه ما از برخی جهات همسو با مطالعه Liu و همکارانش است. آنها میزان ویسفاتین را بین افرادی که دچار بیماری مزمن عروق کرونری (CAD) و بیمارانی که مبتلا به سندرم حاد عروق کرونری (ACS) بودند، با گروه سالم مورد بررسی قرار دادند. Liu و همکارانش نشان دادند که بین سطوح FPG، IL-6 و MCP-1 به طور مستقل با میزان پلاسمایی ویسفاتین ارتباط

Archive of SID

www.SID.ir

معنی‌داری وجود دارد اما میان سطح پلاسمایی ویسفاتین و سایر شاخص‌های متابولیکی نظیر HOMA-IR، نمایه توده بدنی و کراتینین، ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد [۱٤].

در مطالعه دیگری که توسط Choi و همکاران انجام گرفت، نشان داده شد که اختلاف آماری معنی‌داری بین ویسفاتین سرم گروه سالم و بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر وجود ندارد. در این مطالعه، افراد بیمار به سه گروه مبتلا به انفارکتوس میوکارد، آنژین ناپایدار صدری و آنژین صدری تقسیم شدند. بدست آمدن این نتیجه، می‌تواند به علت حجم پایین جمعیت مورد مطالعه باشد؛ از سوی دیگر نمونه‌های خونی سه ماه پس از تشخیص بیماری جمع‌آوری شدند [۱۵].

در طراحی مطالعات مقطعی، نکته حائز اهمیت انتخاب صحیح فنوتیپ بیماران و افراد مورد مقایسه می‌باشد. نکته‌ای که مطالعه حاضر را از سایر مطالعات متمایز می‌کند؛ انتخاب صحیح گروه شاهد می‌باشد به طوری که افراد مبتلا به سکته قلبی خاموش[1] یا بیماری‌های قلبی و دردهای تیپیک آنژینی، حذف گردیدند.

مطالعات اخیر در زمینه بررسی ارتباط بیماری‌های عروق کرونر و آترواسکلروز با میزان ویسفاتین سرمی فرضیه‌های دیگری ارایه داده‌اند که مستقل از عوامل خطرساز، به توجیه این روابط می‌پردازد. یکی از سازوکارهای درگیر در این رابطه، پدیده آنژیوژنز می‌باشد که به بررسی ارتباط ویسفاتین با تولید عروق جدید اشاره می‌کند. نشان داده شده است که بافت چربی و برخی از آدیپوکین‌ها مانند لپتین، رزیستین، آدیپونکتین و ویسفاتین بطور بالقوه‌ای درگیر این پدیده می‌باشند [۱۸-۱٦]. در واقع بررسی‌ها نشان می‌دهند که اغلب آدیپوکین‌ها می‌توانند واسطه‌ای بین آنژیوژنز و آترواسکلروز باشند [۱۹].

چاقی سبب افزایش میزان آدیپوکین‌ها و در نتیجه بد تنظیمی آنژیوژنز می‌شود. گسترش آنژیوژنز در ضایعات آترواسکلروتیکی، به عنوان یکی از عوامل گسترش پلاک و در نتیجه افزایش خطر بیماری‌های ترومبوز عروقی و پارگی پلاک‌ها شناخته شده است [۲۲-۲۰]. اخیراً گزارش شده که ویسفاتین در مکان‌هایی که پلاک‌ها پاره می‌شوند، به میزان بالایی بیان می‌شود [۱۰]. براین اساس، می‌توان نقش احتمالی ویسفاتین را در گسترش روند آترواسکلروز که سبب رگ‌زایی غیر عادی می‌شود و در نهایت منتهی به بیماری‌های قلبی- عروقی می‌گردد، توجیه کرد.

یکی دیگر از سازوکارهای مطرح شده، تاثیرات آتروژنیک ویسفاتین می‌باشد. افزایش سطح ویسفاتین با شرایط التهابی ارتباط دارد و همین امر می‌تواند در پاتوژنز آتروژنز دخیل باشد [۲۳]. ویسفاتین سبب تحریک بیان سیتوکین‌های التهابی در سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود [۲٤]. همچنین ویسفاتین به عنوان یک آدیپوکین پیش التهابی، قادر به تحریک آزادسازی مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، پلاکت‌ها، ماست سل‌ها و سایر لکوسیت‌ها می‌باشد [۲۵]. از طرف دیگر قدرت بالقوه‌ای در فعال کردن MMP-9 (مونوسیت ماتریکس متالو پروتیناز-۹) در مونوسیت‌های THP-1 دارد که خود سبب آزاد شدن سیتوکین‌های التهابی نظیر IL-8 و TNF-α می‌شود؛ در نهایت MMP و سیتوکین‌های التهابی و عملکرد متقابل آنها، نقش مهمی را در آتروژنز و ناپایداری پلاک‌ها ایفا می‌کنند [۱۰]. بعلاوه به علت افزایش میزان TNF-α که در پاسخ به تحریکات ویسفاتین روی داده، یک زنجیره در میان ماکروفاژهای کف‌آلود و ضایعات ناپایدار آترواسکلروتیکی ایجاد می‌شود که همین سازوکار سبب گسترش ناپایداری پلاک‌ها می‌شود [۱۰].

از دیگر عوامل خطر ساز در بیماری‌های قلبی- عروقی، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک می‌باشد. در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین میزان ویسفاتین سرم و فشار خون مشاهده نشد. نتایج سایر مطالعات نیز همسو با نتیجه مطالعه حاضر می‌باشد.

در مطالعه ما، بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد، دارای HDLپایین‌تری نسبت به افراد سالم بودند ولی پس از حذف اثر بیماری، مشاهده شد که بین ویسفاتین و HDL ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد. همچنین در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین سایر شاخص‌های چربی (LDL، TG، TC) و ویسفاتین سرم یافت نشد. در این خصوص، نتایج این مطالعه مشابه با برخی از مطالعات

1- Silent MI

Archive of SID

www.SID.ir

قبلی بود [۲۸-۲۶]. از طرف دیگر در چند مطالعه ارتباط معنی‌داری بین سطح ویسفاتین و پروفایل چربی مشاهده شد. Jian و همکارانش در بررسی خود نشان دادند که بین ژن ویسفاتین و سطح تری‌گلیسرید و کلسترول ارتباط وجود دارد [۲۹]. همچنین Baily و همکاران نشان دادند که بین یکی از واریانت‌های ژن ویسفاتین با LDL و کلسترول ارتباط وجود دارد [۳۰]. از مجموع این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که ویسفاتین می‌تواند در هموستاز چربی‌ها موثر باشد؛ گرچه سازوکار دقیق آن هنوز مشخص نشده است.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم کم نمونه و عدم توزیع نرمال ویسفاتین در جامعه مورد بررسی اشاره کرد، بنابراین انجام مطالعه مشابه با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌شود.

در مجموع مقایسه یافته‌های این مطالعه با دیگر مطالعات بیانگر همراهی واضح افزایش سطح ویسفاتین در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد می‌باشد که به نظر می‌آید این ارتباط عمیق‌تر از همراهی این آدیپوکین با عوامل خطر ساز بیماری‌های عروق کرونری باشد. مطالعات بیشتر در این زمینه به ویژه نقش ویسفاتین در پاتوفیزیولوژی انفارکتوس میوکارد به تبیین این مساله کمک به سزایی می‌کند.

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکزتحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

مأخذ

1. Bolooki M, Bajzer TAcute. Myocardial Infarction. http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/acute-myocardial-infarction/(Updated: 1 October 2009)
2. Worthley SG, Osende JI, Helft G, Badimon JJ, Fuster V. Coronary artery disease: pathogenesis and acute coronary syndromes. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 167 –181.
3. Caligiuri G, Paulsson G, Nicoletti A, Maseri A, Honsson GK. Evidence for antigen-driven T-cell response in unstable angina. *Circulation* 2000; 102: 1114 –/1119.
4. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996 – 1003.
5. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355–365.
6. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2004; 21: 426 –430.
7. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2829 –2839.
8. Tan BK, Chen J, Randeva HS, et al. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5022–5028.
9. Chen MP, Chung FM, Lee YJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295 – 299.
10. Dahl T.B, Yndestad A, Skjelland M, Oie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis.possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972-980.
11. Berndt J, Kloting N, Kralisch S. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916.
12. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 76: 24-29.
13. Pagano CP, Olivieri M. Reduced plasma visfatin/pre–B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3154-3170.
14. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes

Archive of SID

www.SID.ir

(ACS) in humans. *Clinical Endocrinology* 2009; 71: 202-207.
15. Choi K, Lee J, Kim E, Baik SH, Seo HS, Choi DS, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 203-207.
16. Neels J.G, Thinnes T, Loskutoff D.J, Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development. *FASEB J* 2004; 18: 983-985.
17. Sierra M.R, Honigmann A, Nath C.Murakami, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa W.C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-1686.
18. Mu H, Ohashi R, Yan S, Chai H, Yang H, Lin P, et al. Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 146-157.
19. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 1304-1309.
20. Adya R, Tan B, Chen J, Randeva H. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: Role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 14: 400-404.
21. Guzik T.J, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines—novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-528.
22. Kim S, Bae S, Choi K, Park S, Jun H, Lee J, et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 357: 150-156.
23. Hausenloy D.J. Drug discovery possibilities from visfatin cardioprotection? *Pharmacology* 2009; 9: 202-207.
24. Ognjanovic S, Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1051-1058.
25. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9: 653-660.
26. Seo JA, Jang ES, Kim BG, Ryu OH, Kim HY, Lee KW, et al. Plasma visfatin levels are positively associated with circulating interleukin-6 in apparently healthy Korean women. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 108-111.
27. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M,Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758.
۲۸. میرزایی خدیجه، حسین زاده محمد جواد، حسین نژاد آرش، جعفری نازیلا، رحمانی مظاهر. همراهی شاخص‌های ارزیابی وضعیت دیابت با پلی مورفیسم پروتومر ژن ویسفاتین. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۸؛ دوره ۸ (شماره ۳): ۲۴۶-۲۳۷.
29. Jian W.X, Zhang H.L, Zheng S, Dai M, Han J.F, Zhao Y, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabetes Med* 2006; 23: 967-973.
30. Bailey SD, Lepage P, Faith J, Fontaine J. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) Influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes* 2006; 55: 2896-2902.

Archive of SID

www.SID.ir