

## ارتباط سطح واسپین با پارامترهای آنترپومتری و بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی در یک جمعیت ایرانی

رقیه احتشام<sup>۱</sup>، معصومه نژادعلی<sup>۲\*</sup>، مهدی هدایتی<sup>۲</sup>

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

۱- استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۳ / تابستان ۱۴۰۰ / مسلسل ۸۸

### چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۲/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۴/۱

مقدمه: بیماری کبد چرب غیرالکلی شایع ترین بیماری کبدی است. این بیماری با چاقی، مقاومت به انسولین و دیس لیپیدمی ارتباط دارد. واسپین یک آدیپوکلین تازه شناخته شده است که دارای عملکردهای زیادی از جمله تنظیم متابولیسم کربوهیدرات ها و چربی ها است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط سطح واسپین با کبد چرب غیر الکلی و متغیرهای آنترپومتری و بیوشیمیایی انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه مورد- شاهدهی با مجموع ۱۵۰ شرکت کننده، ۷۵ بیمار مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی به عنوان مورد و ۷۵ شرکت کننده به عنوان کنترل انجام شد. سطوح سرمی واسپین و انسولین با کیت الایزا و سایر متغیرها با روش استاندارد اندازه گیری شدند.

یافته ها: بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی دارای نمایه توده بدنی، سطح ترانس آمینازها، تری گلیسیرید، فشارخون سیستمولیک (SBP)، انسولین و مقاومت به انسولین بالاتری در مقایسه با گروه کنترل، بودند ( $p < 0.05$ ). تفاوت معنی دار در سطح واسپین بین بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (درجه ۱، ۲ و ۳) و افراد سالم مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). در این مطالعه بین واسپین با فشارخون دیاستولی (DBP) و کلسترول همبستگی معکوس مشاهده شد ( $P < 0.05$ )، اما ارتباطی بین واسپین و لیپوپروتئین ها، مقاومت به انسولین و آنزیم های کبدی یافت نشد ( $p > 0.05$ ).

بحث و نتیجه گیری: نتایج نشان می دهد ارتباطی بین واسپین و بیماری کبد چرب غیرالکلی وجود ندارد. سطح سرمی واسپین با فشارخون دیاستولیک و کلسترول ارتباط دارد (در کل افراد).

واژه های کلیدی: واسپین، کبد چرب، شاخص مقاومت به انسولین.

\*آدرس مکاتبه: اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامشهر، گروه زیست شناسی.

پست الکترونیک: ma\_nejadali@yahoo.com

## مقدمه

کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) رایج‌ترین بیماری مزمن کبدی است که شیوع آن به علت چاقی، تغییر سبک زندگی و کاهش فعالیت‌های فیزیکی رو به افزایش است (۱). فراوانی بیماری کبد چرب غیرالکلی در جمعیت عمومی حدود ۱۰ تا ۳۰ درصد و در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد گزارش شده است (۲). اختلال در متابولیسم چربی‌ها، دیابت و فشارخون بالا، همچنین افزایش آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) از مشخصات بیماری کبد چرب غیرالکلی است (۲). این بیماری با دیابت، چاقی، فشارخون، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی و عروقی ارتباط دارد (۱).

بافت چربی علاوه بر ذخیره‌سازی چربی، (۳) ترکیباتی به نام آدیپوکین‌ها را سنتز و ترشح می‌کند که از عوامل مؤثر در ایجاد بیماری‌های متابولیکی می‌باشند (۴). واسپین (vaspin) یکی از آدیپوکین‌ها با ۳۹۵ اسید آمینه است، ساختاری مشابه مهارکننده سرین پروتئاز دارد (۵) که در سلول‌های بافت چربی احشایی ساخته می‌شود (۴). این آدیپوکین هموستاز گلوکز و تمایز آدیپوسیت‌ها را تنظیم می‌کند (۶). ژن واسپین روی کروموزوم ۱۴ قرار دارد و از ۶ اگزون و ۵ اینترون تشکیل شده است (۷). مطالعات نشان داده است سطح واسپین با برخی از پارامترهای آنترپومتری و بیوشیمیایی از جمله شاخص توده بدن (۴) دور کمر، تری‌گلیسرید، انسولین ناشتا، حساسیت به انسولین و ALT (۸) و مقاومت به انسولین (IR) ارتباط دارد (۹). تحقیقات نشان داده است واسپین تولید و آزادسازی فاکتورهای فیبروزتیک (۱۰) و مارکرهای التهابی را مهار می‌کند (۹). بر اساس گزارشات میزان واسپین با فیبروز کبد ارتباط داد و سطح سرمی آن پیش بینی کننده درجه فیبروز کبد در بیماران مبتلا به NAFLD است (۱۱). بر

اساس نتایج برخی مطالعات، غلظت واسپین در سرم بیماران مبتلا به NAFLD نسبت به افراد سالم (۱۱) بیشتر است درحالی که تحقیقات دیگر غلظت کمتر را در بیماران گزارش کرده اند (۱۰). در برخی جمعیت‌ها تفاوتی در سطح واسپین بین بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و افراد سالم مشاهده نشد (۹). این اختلاف نظرها در نتایج گزارش شده ممکن است ناشی از اثرات مختلف بیماری‌های التهابی مزمن بر غلظت واسپین باشد. بنابراین، مطالعات بیشتر و در حجم بزرگتر برای بررسی ارتباط واسپین و فاکتورهای التهابی مورد نیاز است (۹).

مطالعات نشان می‌دهد برنامه ورزش منظم و اصلاح سبک منجر به تغییر سطح برخی از شاخص‌های آنترپومتریک، پروفایل لیپید، کاهش وزن، حساسیت به انسولین (۱۲) و کاهش سطح واسپین می‌شود (۱۲، ۱۳). در سال‌های اخیر کبد چرب غیرالکلی در جمعیت ایران شیوع قابل توجهی یافته است. بیوپسی کبد به عنوان یکی از راه‌های تشخیصی برای بسیاری از بیماران مناسب نیست. بنابراین، توجه به آزمون‌های غیرتهاجمی قابل اعتماد افزایش یافته است (۱۴). بسیاری از مطالعات ارتباط آدیپوکین‌ها را با کبد چرب غیرالکلی نشان داده است. بنابراین با توجه به شیوع گسترده بیماری کبد چرب غیرالکلی مطالعات بیشتر برای شناسایی مارکرهای جدید مورد نیاز برای تشخیص یا پیگیری روند درمان لازم است (۱۵). ما در این مطالعه تلاش کردیم سطح واسپین و ارتباط آن با کبد چرب غیرالکلی و متغیرهای آنترپومتریک و بیوشیمیایی را بررسی کنیم.

## مواد و روش‌ها

پژوهش مورد-شاهدی حاضر بر روی ۱۵۰ شرکت‌کننده از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان‌های امیرالمومنین و بوعلی تهران و بیمارستان تأمین اجتماعی تاکستان انجام شد (۷۵ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با درجه ۱، ۲ و ۳ که تشخیص نهایی کبد چرب غیرالکلی آنان با سونوگرافی تأیید

شد ۷۵ فرد سالم به عنوان کنترل که نتایج سونوگرافی کبد آن‌ها، طبیعی بود). این مطالعه از بهمن‌ماه ۱۳۹۶ تا آبان‌ماه ۱۳۹۷ براساس تفاهمنامه هلسینکی انجام شد. تعداد افراد بر اساس فرمول برآورد حجم نمونه، محاسبه شدند. برای رعایت اصول اخلاقی، اهداف مطالعه برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و پرسشنامه‌ای از اطلاعات شخصی، رژیم غذایی، ورزشی و سایر اطلاعات، توسط هر فرد پر شد. معیار ورود به این مطالعه، داشتن سونوگرافی شکم (۹) و عدم سابقه مصرف دارو برای درمان اختلالات متابولیکی، گذشت سه ماه از رژیم غذایی، کاهش وزن و نداشتن برنامه ورزشی منظم و اصالت ایرانی بود. معیارهای خروج از تحقیق سابقه مصرف داروی متابولیکی، مصرف الکل، مصرف مواد مخدر، بیماری حاد، حاملگی، بیماری کلیوی، سایر بیماری‌های کبد، بیماری قلبی، سرطان، بیماری‌های ایمنی، عفونت و فشارخون بالا و سایر بیماری‌های شناخته‌شده بود.

پس از کسب رضایت، متغیرهای قد، وزن، فشارخون با روش استاندارد اندازه‌گیری و نمایه توده بدنی ( $\text{kg m}^2$ ) (وزن) محاسبه شد (۱۶). وزن افراد با استفاده از ترازوی عقربه‌ای سکا ساخت کشور آلمان و با دقت  $0.1 \text{ Kg}$  اندازه‌گیری شد. قد افراد با استفاده از قد سنج دیواری سکا، بدون کفش و با دقت  $0.5 \text{ cm}$  اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خونی افراد شرکت‌کننده بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی و به میزان ۵ میلی‌لیتر از خون وریدی گرفته و در لوله‌های فاقد ضد انعقاد جمع‌آوری شدند. همه نمونه‌ها حداقل مدت نیم ساعت در دمای اتاق نگهداری شدند تا لخته شوند. سپس با سرعت  $3000 \text{ rpm}$  و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. گلوکز، پس از جداسازی سریع سلول‌ها به منظور جلوگیری از گلیکولیز، به روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. باقیمانده سرم به پژوهشگاه غدد شهید بهشتی منتقل و در دمای  $80^\circ\text{C}$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سایر متغیرهای بیوشیمیایی در پژوهشگاه

غدد و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی و با کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون (تهران ایران) اندازه‌گیری شدند. غلظت پلاسمایی کلسترول تام (TC) به روش رنگ‌سنجی آنزیمی با کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز، تری‌گلیسیرید (TG) سرم به روش رنگ‌سنجی آنزیمی و میزان کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) به روش رسوبی فسفوتنگستانت سدیم اندازه‌گیری شد. کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) از طریق فرمول فریدوالد محاسبه شد.  $\text{LDL} = \text{CHOL} - \text{HDL} - \text{TG}/5$  (mg/dl) (۱). برای اندازه‌گیری متغیرهای گلوکز و پروفایل لیپید و آنزیم آلانین آمینوترانسفراز و آسپارات آمینوترانسفراز از کیت پارس آزمون شرکت پارس آزمون (تهران ایران) و دستگاه اتوآنالایزر سلکترا ۲ ساخت هلند استفاده شد. درصد ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی برای گلوکز  $2/3\%$  بود.  $\text{CV}\%$  درون و برون آزمونی آزمایش TC و TG به ترتیب  $1/6\%$ ،  $1/1\%$  و  $1/6\%$  بود و  $\text{CV}\%$  درون و برون آزمونی برای HDL-C  $0/8\%$  و  $1/8\%$  و برای آسپارات آمینوترانسفراز  $2/8\%$  و  $3/8\%$  و آلانین آمینوترانسفراز  $2/6\%$  و  $3/5\%$  بود. اندازه‌گیری سطح واسپین با استفاده از کیت الایزا شرکت ZellBio آلمان ZB- (10921-H9648) و در  $450$  نانومتر انجام شد. اندازه‌گیری هورمون انسولین نیز با استفاده از کیت الایزا، مرکودیا (10-1113-01) انجام شد. اندازه‌گیری انسولین و واسپین با دستگاه الایزا ریدر (Tecan-تاریش)  $\text{CV}\%$  درون آزمونی انسولین  $1/8\%$  با حساسیت یک میلی‌یونیت بر لیتر و  $\text{CV}\%$  درون آزمونی واسپین  $6/3\%$  با حساسیت  $0/1$  نانوگرم در میلی‌لیتر بود. مقاومت به انسولین بر اساس فرمول  $\text{HOMA-IR} = \text{گلوکز ناشتا سرم} \times \text{انسولین}$  ناشتا سرم (microunit/lit)  $22/5$  محاسبه شد (۳).

داده‌های کمی به صورت انحراف معیار  $\pm$  میانگین و داده‌های کیفی به صورت (درصد) تعداد گزارش شدند. شاخص‌های آنروپومتری و بیوشیمیایی بین افراد سالم

ارتباط واسپین با متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی در سه گروه سالم، بیمار و کل افراد بررسی شد که نتایج در جدول ۲ آمده است. واسپین دارای توزیع نرمال نبود لذا در بررسی ارتباط واسپین با سایر متغیرها از آزمون همبستگی اسپیرمن استفاده شد. نتایج نشان داد در کل نمونه‌ها (افراد سالم و بیمار)، واسپین با کلسترول ارتباط مثبت ( $r=0.276$ ,  $p=0.003$ ) و با فشارخون دیاستولی ارتباط معکوس ( $r=-0.353$ ,  $p=0.011$ ) دارد ( $p < 0.05$ ). ارتباط معنی‌دار واسپین با سایر متغیرها در سه گروه (کل نمونه‌ها، گروه سالم، گروه بیمار) مشاهده نشد.

نتایج مربوط به درجه بندی (گریدبندی) به دست آمده از سونوگرافی کبد افراد بیمار در جدول ۳ ارائه شده است. ۵۰ نفر دارای کبد چرب گرید یک، ۱۸ نفر دارای گرید دو و ۷ نفر دارای گرید سه بودند. مقایسه میانگین سطح واسپین در سه گریدبندی با استفاده از آزمون کراسکال والیس نشان داد ارتباط معنی‌داری بین گرید کبد چرب و واسپین وجود ندارد ( $p > 0.05$ ).

و کبدچرب مقایسه شدند. متغیرهای نرمال با استفاده از آزمون تی مستقل، متغیرهای چوله با استفاده از آزمون من ویتنی و متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون کای دو مقایسه شدند. برای بررسی ارتباط واسپین با شاخص‌های آنرو پومتری و متابولیک به علت چوله بودن واسپین، از آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد. ارتباط واسپین با درجات کبد چرب نیز با استفاده از آزمون کروسکال والیس مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد و سطح معنی‌داری مقدار  $P\text{-value} < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

جدول ۱ نشان می‌دهد سن، سطح سرمی تری‌گلیسرید، انسولین، مقاومت به انسولین، AST، ALT، فشارخون سیستولیک و نمایه توده بدنی در افراد بیمار بالاتر و سطح HDL-C پایین‌تر از افراد سالم است. اما در سطح واسپین تفاوتی بین افراد بیمار و سالم مشاهده نشد. در سطح کلسترول، قند خون ناشتا، LDL-C و فشارخون دیاستولیک اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد. پارامترها با  $p\text{-value} < 0.05$  قابل استناد است.

جدول ۱. ویژگیهای افراد مورد بررسی به تفکیک وجود یا عدم وجود بیماری کبد چرب

P-value	سالم (n=75)	کبدچرب (n=75)	متغیر کمی
0.041*	46/29	23/42	جنسیت (مرد/زن)
<0.001*	35/4±8/5	44/4±9/7	سن (سال)
<0.001*	22/6±2/9	28/8±4/6	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
<0.001*	48/8±13/1	35/3±12/7	HDL (میلی‌گرم بر دسی لیتر)
0.267	89/1±22/6	93/8±30/9	LDL (میلی‌گرم بر دسی لیتر)
0.414	165/7±25	170/3±43/5	کلسترول (میلی‌گرم بر دسی لیتر)
<0.001*	104/3±23/2	115/3±42	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی لیتر)
0.983	92/1±8/0	92/1±13/8	قند ناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر)
<0.003*	11/8±11/7	23/0±34/2	انسولین (میلی یونیت بر لیتر)
<0.006*	2/5±2/3	5/2±7/6	HOMA
0.268	22/8±11/5	14/3±12/1	واسپین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
<0.001*	16/8±4/5	26/5±8/2	AST (IU/L)
<0.001*	18/1±8/0	35/1±16/9	ALT (IU/L)
<0.001*	11/5±1/4	12/3±1/9	SBP (سانتی‌متر جیوه)
0.121	7/9±0/3	8/1±0/7	DBP (سانتی‌متر جیوه)

برای مقایسه میانگین داده‌های نرمال از t مستقل و داده‌های غیرنرمال از آزمون من ویتنی استفاده شد.  
\* سطح معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) در نظر گرفته شد

جدول ۲. ارتباط واسپین با متغیرهای تن سنجی و بیوشیمیایی

کبد چرب	سالم	کل	
(p-value) همبستگی	(p-value) همبستگی	(p-value) همبستگی	
-۰/۱۶۵ (۰/۱۶۷)	۰/۱۲۴ (۰/۳۷۶)	۰/۱۲۹ (۰/۳۶۱)	سن
-۰/۰۱۳ (۰/۹۱۳)	۰/۰۳۱ (۰/۸۲۳)	۰/۱۴۶ (۰/۳۰۰)	نمایه توده بدنی
-۰/۰۲۴ (۰/۸۴۲)	-۰/۰۶۹ (۰/۶۲۴)	-۰/۱۶۰ (۰/۲۵۸)	<b>HDL</b>
-۰/۰۷۶ (۰/۵۲۵)	-۰/۰۹۷ (۰/۸۴۹)	-۰/۰۲۸ (۰/۸۴۴)	<b>LDL</b>
۰/۰۶۱ (۰/۶۱۰)	۰/۰۳۰ (۰/۸۲۹)	۰/۲۷۶ (۰/۰۴۷)*	کلسترول
۰/۰۳۲ (۰/۷۹۰)	۰/۰۲۴ (۰/۸۶۳)	-۰/۱۵۱ (۰/۲۸۵)	تری گلیسرید
۰/۰۹۱ (۰/۴۴۷)	-۰/۱۵۷ (۰/۲۶۱)	-۰/۱۰۷ (۰/۴۵۱)	قند ناشتا
۰/۰۱۲ (۰/۹۲۱)	-۰/۱۶۶ (۰/۴۰۶)	۰/۱۴۹ (۰/۲۹۳)	انسولین
-۰/۱۴۸ (۰/۲۱۶)	-۰/۱۹۶ (۰/۱۶۱)	-۰/۰۲۴ (۰/۸۶۸)	<b>AST</b>
-۰/۰۵۲ (۰/۶۶۴)	۰/۰۳۰ (۰/۸۳۳)	-۰/۰۸۱ (۰/۵۶۸)	<b>ALT</b>
-۰/۰۲۷ (۰/۸۲۵)	-۰/۰۰۵ (۰/۹۷۱)	۰/۱۵۷ (۰/۲۶۶)	<b>SBP</b>
-۰/۰۱۳ (۰/۳۸۸)	-۰/۱۸۵ (۰/۱۸۵)	-۰/۳۵۳ (۰/۰۱۰)*	<b>DBP</b>
۰/۰۲۵ (۰/۸۳۷)	-۰/۲۴۲ (۰/۰۸۱)	۰/۱۶۸ (۰/۲۳۵)	<b>HOMA</b>

برای بررسی ارتباط واسپین با متغیرهای تن سنجی و از آزمون همبستگی اسپیرمن استفاده شد  
 † داده ها به صورت (سطح معنی داری) ضریب همبستگی گزارش شده است  
 \* سطح معنی داری ( $p < 0.05$ ) در نظر گرفته شد

جدول ۳. درجه بندی کبد چرب و ارتباط آن با واسپین

P-value	واسپین	(درصد) تعداد	متغیر
	۰/۹۸±۰/۲۸	۵۰ (۶۶/۶)	کبد چرب درجه ۱
۰/۲۳۰	۰/۸۷±۰/۲۹	۱۸ (۲۴/۰)	کبد چرب درجه ۲
	۰/۸۸±۰/۲۹	۷ (۹/۳۴)	کبد چرب درجه ۳

برای مقایسه میانگین سطح واسپین در سه گریه بندی کبد چرب از آزمون کراسکال والیس استفاده شد  
 \* سطح معنی داری ( $p < 0.05$ ) در نظر گرفته شد

## بحث و نتیجه گیری

پاتوژنز کبد چرب تا حد زیادی ناشناخته است، اما به نظری رسد با چاقی، مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو و التهاب ارتباط دارد (۱۵). بیماری کبد چرب غیرالکلی یک نوع آسیب کبدی است که در صورت عدم تشخیص و درمان تا ابتدا به سیروز کبدی و مرگ پیش خواهد رفت (۱). مطالعات نشان داده است بیماری کبد چرب با هورمون های مترشح از بافت چربی از جمله واسپین ارتباط دارد (۳،۵). در تحقیق حاضر، تفاوت معنی دار در سطح واسپین در دو گروه سالم و بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مشاهده نشد، اما مقایسه متغیرهای فشارخون سیستولیک، آنزیم های کبدی ALT و AST، نمایه توده بدنی، تری گلیسرید، HDL-C، انسولین و مقاومت به انسولین، در دو گروه بیمار کبد چرب و سالم،

تفاوت معنی دار نشان داد. مشابه پژوهش حاضر در بسیاری از تحقیقات نیز افزایش در سطح متغیرهای فشارخون، دیس لیپیدمی (۱۷)، آنزیم های کبدی (۱۸، ۱۹) و مقاومت به انسولین (۱۷، ۲۰، ۲۱) در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نسبت به افراد سالم مشاهده شده است. در پژوهش ما مشابه مطالعه منتظری فر تفاوت معنی داری در سطح واسپین بین بیماران مبتلا به کبد چرب و افراد سالم مشاهده نشد و سطح تری گلیسرید در بیماران چاق و غیر چاق مبتلا به NAFLD به طور قابل توجهی بالاتر و سطح HDL پایین تر از گروه کنترل بود (۸). برخلاف نتایج ما Alnory و همکاران گزارش کردند سطح واسپین در زنان مبتلا به سندرم متابولیک، به میزان قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل است. چوی و همکاران نیز نتایج مشابهی را در جمعیتی از بیماران مرد مبتلا به سندرم

نشد (۲۸). اما برخلاف نتایج ما منتظری فر و همکاران ارتباط معنی دار بین درجات کبد چرب و سطح واسپین را گزارش کردند، از دلایل این تفاوت می توان به جمعیت مورد بررسی اشاره کرد. در مطالعه منتظری فر، افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با درجه ۳ شرکت نداشتند و فراوانی افراد با درجات مختلف نیز متفاوت از پژوهش حاضر بود (۸). در مطالعه کریر و همکاران مشابه نتایج حاضر بین سطح واسپین با BMI ارتباط معنی داری مشاهده نشد. در پژوهش جیان و همکاران برخلاف نتایج ما غلظت واسپین سرم با BMI در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط داشت (۸). در تحقیق سلیمان اوغلو و همکاران نیز سطح واسپین در دختران بالغ چاق با BMI، TG و انسولین ناشتا ارتباط مثبت نشان داد. - Klusek و Oksiuta و همکاران برخلاف نتایج ما همبستگی مثبت معنی داری بین واسپین و ALT در کودکان چاق مبتلا به NAFLD مشاهده کردند (۸). در تحقیقات Teshigawara (۲۹) و علی اصغری، غلظت واسپین با مقاومت به انسولین ارتباط مثبت نشان داد (۹). اثر واسپین بر حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز ممکن است به علت اثر ضد التهابی این هورمون یا مهار پروتئینازهایی باشد که مولکولهای آنتی هیپرگلیسمی را تخریب می کنند (۷،۴،۹). از این رو سطح واسپین برای جبران مقاومت به انسولین و عوارض التهابی در بیماران مبتلا به بیماری های متابولیکی افزایش می یابد. این محققان بیان بیش از حد واسپین را مکانیسم جبرانی برای مقابله با IR اعلام کردند (۹). در پژوهشی بر روی کودکان و نوجوانان چاق، واسپین با BMI، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و تری گلیسیریدها ارتباط معنی دار نشان داد (۵) El-Mesallamy و همکاران نیز ارتباط مثبت معنی داری، بین واسپین و BMI، HOMA-IR و گلوکز ناشتا در پلاسما گزارش کردند. در حالی که آگوت و همکاران در جمعیتی از زنان با

متابولیک مشاهده کردند. همچنین مطالعات دیگر نیز نشان دادند سطح واسپین سرم در افراد چاق (۷،۴) و افراد مبتلا به بیماری قلبی و عروقی (۲۲) بالاتر از گروه کنترل است (۴). سلیمان اوغلو و همکاران نیز سطح واسپین بالاتر و معنی داری را در دختران بالغ چاق نسبت به افراد کنترل نشان داد (۸). همچنین در تحقیقات Lal مقدار واسپین در زنان مبتلا به دیابت بارداری به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود (۷). یک مطالعه متاآنالیز نیز افزایش سطح واسپین را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاقی نشان داد (۲۳). اما در برخی از مطالعات مشابه نتایج ما تفاوت معنی داری در سطح واسپین سرم بیماران مبتلا به NAFLD (۸)، بیماران چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (۷،۸،۴). Tasnim و Sathyaseelan، برخلاف بسیاری از مطالعات کاهش سطح واسپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (۲۴،۲۵) را گزارش کردند. همچنین، تحقیقی بر روی سه گروه از شرکت کنندگان سالم، دیابتی و بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده در جمعیت چین نشان داد، میزان واسپین در افراد سالم بیشتر از افراد دیابتی تازه تشخیص داده شده و سطح واسپین در بیماران دیابتی کمتر از دو گروه سالم و تازه دیابتی است و ظاهراً با پیشرفت دیابت، سطح واسپین کاهش یافته (۲۶) و موجب پیشرفت نفروپاتی دیابتی می شود (۲۷). با توجه به نتایج متناقض مطالعات، برخی محققان دلیل یافته های متفاوت را نوع نمونه های مورد بررسی بیان کردند که برخی تحقیقات بر روی بیماران تازه شناسایی شده، بدون سابقه مصرف دارو و تحقیقاتی دیگر بر روی بیماران قبلاً شناسایی شده با سابقه مصرف دارو انجام داده اند (۲۶). در برخی مطالعات علت تفاوت نتایج، قومیت های مختلف گروه های مورد مطالعه، حجم و اندازه جمعیت مورد بررسی بیان شد (۴).

در پژوهش حاضر مشابه نتایج کوکلا و همکاران ارتباط معنی دار بین واسپین و درجات کبد چرب مشاهده

اما این آدیپوکین ارتباط معنی‌دار با کلسترول و فشارخون دیاستولی نشان داد. پیشنهاد می‌شود سطح واسپین و سایر آدیپوکین‌ها در بیماری‌های کبدی و سایر بیماری‌های متابولیکی در حجم بزرگ‌تر انجام شود. مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی، از جمله تعداد کم نمونه‌ها، عدم انجام بیوپسی کبد و تشخیص کبد چرب با استفاده از یافته‌های سونوگرافی است که تعمیم نتایج ما را محدود می‌کند.

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد است که کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1396.287 را از کمیته سازمانی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، دریافت کرده است. بدین‌وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از آقای دکتر جواد رستگار مقدم، خانم دکتر میترا علی‌نژاد و خانم دکتر ساعتیان در بیمارستان بوعلی که در جمع‌آوری نمونه‌ها ما را یاری کردند و همچنین از آقای دکتر هدایتی، کارشناسان محترم سرکار خانم آذر دلبرپور و سرکار خانم لاله حقوقی و دوستان عزیز در پژوهشگاه غدد دانشگاه شهید بهشتی اعلام می‌نمایم.

BMI بیش از ۴۰ کیلوگرم بر مترمربع، هیچ ارتباطی بین واسپین و سندرم متابولیک مشاهده نکردند. در مطالعه استقامتی، ارتباط واسپین با اجزای سندرم متابولیک بررسی شد که نتایج نشان داد، فقط متغیر تری‌گلیسیرید با واسپین ارتباط دارد (۵). ارتباط واسپین با متابولیسم لیپید توسط بریتفیلد نیز گزارش شده است (۳۰). اما در تحقیق حاضر ارتباط معنی‌دار، تنها بین واسپین با کلسترول و فشارخون دیاستولی یافت شد. تحقیقات مختلف در زمینه ارتباط واسپین با متغیرهای بیوشیمیایی و BMI انجام شده است و نتایج موافق و مخالف با یافته‌های ما گزارش شده است. اما این نکته قابل‌توجه است که برخی از این مطالعات بر روی بیماران دیابتی، کودکان و جمعیت عمومی انجام شده است نه بیماران مبتلا به NAFLD، از این رو تحقیقات بیشتری در مورد این آدیپوکین و بیماری‌های متابولیکی کبد لازم است (۸). در تحقیق حاضر تفاوتی در سطح واسپین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد، اما بررسی ارتباط این پروتئین در جمعیت‌های مختلف و در حجم‌های بزرگ‌تر، برای شناخت مکانیسم عمل واسپین، توسعه استراتژی‌های درمانی و روشن شدن مکانیسم‌های بالقوه آن مورد نیاز است.

در مطالعه ما سطح آنزیم‌های کبدی، تری‌گلیسیرید، انسولین و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب نسبت به گروه سالم افزایش معناداری را نشان داد. بین واسپین و کبد چرب غیرالکلی ارتباطی مشاهده نشد.

## References

1. Rabiee S, Nezhadali M, Hedayati M. Association of Adiponectin Gene rs2241766 Polymorphism with non-Alcoholic Fatty Liver Disease in an Iranian Population. *Armaghane-danesh, YUMSJ*. 1397; 23(4): 476-487. (In Persian)
2. Rezaie F, Nezhadali M, Hedayati M. Association of adiponectin rs17300539 gene polymorphism with a nonalcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Feyz* 2018; Vol. 22, No 4, 387-394. (In Persian)
3. Karimi H, Nezhadali M, Hedayati M. Association between adiponectin rs17300539 and rs266729 gene polymorphisms with serum adiponectin level in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. *Endocr. Regul.* 2018; 52: 176–184. doi.org/10.2478/enr-2018-0022.
4. Alnory A, Gad H, Hegazy G, Shaker O, The association of vaspin rs2236242 and leptin rs7799039 polymorphism with metabolic syndrome in Egyptian women. *Turk J Med Sci.* 2016; 46(5): 1335-1340. doi:10.3906/sag-1502-138.
5. Esteghamati A, Noshad S, Mousavizadeh M, Zandieh A, Nakhjavani M. Association of Vaspin with Metabolic Syndrome: The Pivotal Role of Insulin Resistance. *Diabetes Metab J.* 2014; 38:143-149. doi.org/10.4093/dmj 2014.38.2.143.
6. Wang HH, Wang QF. Low vaspin levels are related to endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49 (7), e5231, doi.org/10.1590/1414-431X20165231.
7. Lal KK, Jarwar R, Farhat S, Fatima SS, JPak Med Assoc. Association of Vaspin levels and its SNP rs2236242 with Gestational Diabetes at a tertiary care setting: research article. *J Pak Med Assoc.* 2018; 68(11):1736-1740.
8. Montazerifar F, Bakhshipour ARR, Karajibani M, Torki Z, Dashipour AR. Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Res Med Sc.* 2017; 22: 70. doi: 10.4103/jrms.JRMS78816.
9. Aliasghari F, Izadi A, Jabbari M, Imani B, Pourghassem Gargari B, Asjodi F, and et al. Are Vaspin and Omentin-1 Related to Insulin Resistance, Blood Pressure and Inflammation in NAFLD Patients? *J Med Biochem.* 2018; 37(4): 470–475. DOI: 10.2478/jomb-2018-0006.
10. Kukla M, Mazur W, Rafał J Bułdak, Bułdak RJ, Zwirska-Korcza K. Potential role of leptin, adiponectin and three Novel adipokines-visfatin, chemerin and Vaspin in chronic hepatitis. *Molecular Medicine.* 2011; 17(11-12):1397-1410. Doi: 10.2119/molmed.2010.00105.
11. Aktas B, Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, and et al. Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2011; 60(4): 544–9. Doi: 10.1016/j.metabol.2010.05.008.
12. Karajibani M, Montazerifar F, Dehghani K, Mogharnasi M, Mousavi Gilani SR,



- and Dashipour A. The Effect of Endurance Exercise Training on Vaspin, Lipid Profile, and Anthropometric Indices in Young People. *JNFS*. 2019;4(4): 263-271. DOI: 10.18502/jnfs.v4i4.1724.
13. Mansour S W, Tawfiq M S, Khalefa AA, Hadhoud SE, Allah El-Shorbgy EA. Effect of Diet Regimen on Serum Vaspin Level in Obese Diabetic Female Patients. *ZUMJ*. 2019; 25(5):699-707. DOI: 10.21608/zumj.2019.10713.11170.
14. Teimouri N, Nayeri H. Evaluation of multiple-scoring system for non-alcoholic fatty liver patients based on CK18 levels, lipid profile and liver enzymes. *Feyz (In Persian)* 2017; 21(1): 57-65.
15. Rahmani R, Nezhadali M, Rastegar Moghaddam J. Association of adiponectin level with biochemical variables and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch*. 2019; 29(4): 329-336.
16. Loomba R, Quehenberger O, Armando A, Dennis EA. Polyunsaturated fatty acid metabolites as novel lipidomic biomarkers for noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res*. 2015; 56: 185–92. DOI 10.1194/jlr.P055640.
17. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol*. 2014; 5(4): 277-286. Doi:10.1136/flgastro-2013-100404
18. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7392–7402. Doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7392
19. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Francesco Fallo F, BasanL, Donnini D. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Endocrinol*. 2005; 152(1):113-8. Doi: 10.1530/eje.1.01821.
20. Pandey AK, Jalihal U, Pramila MN, Gowda V MN, Vinay MD, Prabhu V.M.D. Estimation of adiponectin levels in diabetic, non-diabetic fatty liver diseases and healthy control sInternational. *Int J Res Med Sci*. 2015; 3(1): 140-146. Doi: 10.5455/2320-6012.ijrms20150124.
21. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, De Iasio 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(6): 3498-504. doi: 10.1210/jc.2004-2240
22. EL-Lebedy DH, Ebrahim AA, Ashmawy I. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus.. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(5): 643-648. doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.025.
23. Dimova R, Tankova T. The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2015; Article ID 823481, 7 pages. doi.org/10.1155/2015/823481.

24. Tasnim F, Faruque O, Hassan Z, Ali L. Serum vaspin levels are associated with decreased insulin sensitivity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *J Taibah Univ Sci.* 2015;10(3): 327-332. doi.org/10.1016/j.jtumed.2015.02.010.
25. Sathyaseelan AJ, Adole PS, Wyawahare M, Saya RP. Assessment of Serum Vaspin Levels among Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Acute Coronary Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12): BC07-BC10. DOI: 10.7860/JCDR/2016/22417.8952.
26. Fenga RN, Wang C, Sun CH, Guo FC, Zhao C, Li Y. Vaspin in newly and previously diagnosed Chinese type 2 diabetic females: a case-control study. *Asian Biomed.* 2011; 5 (4): 525-529. DOI: 10.5372/1905-7415.0504.069.
27. Cheng J, Qi J, Liang J. Correlations between serum vaspin and type 2 diabetic retinopathy. *Biomed Res* 2017; 28 (4): 1793-1798.
28. Kukla M, Waluga M, Żorniak M, Berdowska A, Wosiewicz P, Sawczyn T, and et al. Serum omentin and vaspin levels in cirrhotic patients with and without portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(14): 2613-2624. DOI: 10.3748/wjg.v23.i14.2613.
29. Teshigawara S, Wada J, Hida K, Nakatsuka A, Eguchi J, Murakami K, et al. Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):E1202-7. doi: 10.1210/jc.2011-3297.
30. Breitfeld J, Wiele N, Gutschmann B, Stumvol M, Blüher M, Scholz M, et al. Circulating Adipokine Vaspin Is Associated with Serum Lipid Profiles in Humans. *Lipids.* 2019 54(4):203-210. doi: 10.1002/lipd.12139.

## Correlation of vaspin levels with anthropometric *and* biochemical parameters in patients with Non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population

Ehtesham R<sup>1</sup>, Nezhadali M<sup>2\*</sup>, Hedayati M<sup>3</sup>

1. MSc, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

2. Assistant Professor, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran, ma\_nejadali@yahoo.com

3. Professor, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 11 May 2021

Accepted: 22 Jun 2021

### Abstract

**Background:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease. The NAFLD is associated with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia. Vaspin is a newly discovered adipokine that has several functions, including regulation of carbohydrate and lipid metabolism. This study aimed to investigate the relationship of vaspin levels with NAFLD as well as anthropometric and biochemical parameters.

**Materials and Methods:** This case-control study was conducted on a total of 150 participants who were divided into the case (with NAFLD; n=75) and control groups (n=75). The serum levels of vaspin and insulin were measured by ELISA kit, and other variables were determined by standard methods.

**Results:** There was no significant difference between the patients with NAFLD (grades 1, 2, and 3) and healthy controls ( $P>0.05$ ) in terms of vaspin levels. Moreover, the patients with NAFLD had significantly higher body mass index, levels of transaminases, triglycerides, systolic blood pressure, insulin, and insulin resistance, compared to the control group ( $P<0.05$ ). In this study, an inverse correlation was observed between vaspin and diastolic blood pressure with cholesterol ( $P<0.05$ ). However, no association was found between vaspin and lipoproteins, as well as insulin resistance and liver enzymes ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** The findings showed no relationship between vaspin and NAFLD. However, serum vaspin levels are correlated with cholesterol levels and diastolic blood pressure (in all subjects).

**Keywords:** Fatty liver, HOMA-IR, Vaspin

\***Citation:** Ehtesham R, Nezhadali M, Hedayati M. Correlation of vaspin levels with anthropometric and biochemical parameters in patients with Non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Yafte*. 2021; 23(3):57-67.