

## بررسی میزان آدیپونکتین در بیماران دیابتی و ارتباط آن با بیماری های قلبی عروقی

وجیهه استادی<sup>۱</sup>، زهرا پورنقشبند<sup>۲\*</sup>، مسعود امینی<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** آدیپونکتین، یک پروتئین اختصاصی بافت چربی و متعلق به خانواده کالکتین می باشد که در پلاسمای انسان در سطح بالایی وجود دارد، این پروتئین از طریق مهار تولید  $TNF-\alpha$ <sup>۱</sup> توسط ماکروفاژها و مهار بیان  $sICAM-1$ <sup>۲</sup> و  $sVCAM-1$ <sup>۳</sup> و  $se-Selectin$ <sup>۴</sup> از اتصال مونوسیت ها به سلول های اندوتلیال جلوگیری کرده، می تواند در محافظت در برابر ضایعات عروقی نقش داشته باشد. در این مطالعه غلظت سرمی آدیپونکتین در بیماران دیابتی با و بدون بیماری قلبی عروقی بررسی شده است. **روش ها:** این تحقیق مورد-شاهدی در سال ۸۵-۸۴ بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان انجام گرفت. این افراد بر اساس نتایج آنژیوگرافی به دو گروه دارای بیماری قلبی و عروقی و بدون بیماری قلبی و عروقی تقسیم شدند. این بیماران از نظر جنس و نمایه توده بدنی (BMI) همسان شدند. سطح سرمی آدیپونکتین به روش RIA اندازه گیری شد. در این بیماران علاوه بر آدیپونکتین، شاخص هایی مانند FBS، کلسترول، تری گلیسرید و HDL هم اندازه گیری گردید.

**یافته ها:** سطح سرمی آدیپونکتین در افراد دیابتی بدون بیماری قلبی و عروقی بالاتر از بیماران دیابتی با بیماری قلب و عروقی بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

**نتیجه گیری:** کاهش غلظت آدیپونکتین در افراد دیابتی می تواند عاملی برای ایجاد ماکروآنژیوپاتی باشد بنابراین می توان پیشگویی کرد که تولید آدیپونکتین نوترکیب می تواند در معالجه و محافظت از بیماری قلبی عروقی در این بیماران مفید باشد. برای دستیابی به این هدف مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

**واژگان کلیدی:** آدیپونکتین، دیابت نوع ۲، بیماری قلبی - عروقی

- 1 -Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
- 2- Intracellular Adhesion Molecule-1
- 3- Vascular Cell Adhesion Molecule-1
- 4- Endothelial- Leukocyte Adhesion Molecule-1

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\***نشانی:** اصفهان، میدان جمهوری، خیابان خرّم، مرکز درمانی تحقیقاتی حضرت صدیقه طاهره، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تلفن: ۰۲۱۱-۳۳۵۹۹۳۳؛ نمابر: ۰۲۱۱-۳۳۷۳۷۳۳-۰۲۱۱؛ پست الکترونیک: emrc@mui.ac.ir

## مقدمه

بافت چربی منبع تولید انواع مختلفی از فاکتورهای مشتق شده از سلول‌های چربی می‌باشد. آدیپوسایتوکین، به مولکول‌های فعال بیولوژیکی مشتق شده از سلول‌های بافت چربی اشاره دارد. تعدادی از این آدیپوسایتوکین‌ها واسطه اثرات سیستمیک چاقی بر روی سلامتی هستند. اخیراً آدیپونکتین به عنوان یک آدیپوسایتوکین با اثرات متابولیکی مهم شناخته شده است [۱ و ۲].

آدیپونکتین پروتئین با ۲۴۴ اسیدآمینه می‌باشد و به میزان زیادی از سلول‌های بافت چربی انسان ترشح می‌شود. این سایتوکین یک پروتئین شبه کلاژن است که از نظر ساختمانی شبیه کلاژن VIII و X و فاکتور C<sub>19</sub> کمپلمان می‌باشد و در پلاسما انسان به میزان زیادی در گردش است [۳-۵].

برعکس رزیستین و آدیپوسایتوکین‌های دیگر که در هنگام چاقی سطح آنها افزایش می‌یابد، بیان آدیپونکتین و سطوح پلاسمایی آن در هنگام چاقی و مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد [۵ و ۶]، مطالعات نشان داده‌اند که انجام Gastric bypass در بیماران چاق باعث افزایش سطح آدیپونکتین می‌شود [۷]؛ همچنین سطوح پایین آدیپونکتین خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را پیش بینی می‌کند [۸]. نقش فیزیولوژیکی خاصی برای آدیپونکتین شناخته نشده است اگرچه اطلاعات تجربی پیشنهاد می‌کنند که ممکن است آدیپونکتین خاصیت آنتی آتروژنیک و ضدالتهابی داشته باشد [۹-۱۱] که این اثرات می‌تواند عملکرد محافظتی این هورمون را در آغاز و پیشرفت آترواسکلروز توجیه کند. التهاب یک عامل مهم در آغاز و شکل‌گیری آترواسکلروز است [۱۲]. اولین تغییر در این فرآیند، ایجاد پلاک‌های آترواسکلروز و صدمه اندوتلیال است که توسط محرک‌های التهابی مختلفی شامل TNF- $\alpha$  انجام می‌شود. در قدم بعدی چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و مهاجرت به دیواره آتریبول‌ها می‌باشد که در آنجا به ماکروفاژ تبدیل می‌شوند. ماکروفاژها و سلول‌های عضله صاف، LDL تغییر یافته را می‌بلعند و به سلول‌های فوم تغییر می‌یابند. گیرنده‌های رفتگر Scavenger نقش مهمی در تجمع لیپید و تشکیل سلول فوم بازی می‌کنند. غلظت

فیزیولوژیکی آدیپونکتین، تولید TNF- $\alpha$  در ماکروفاژهای متصل شده به عروق را مهار کرده و از بیان مولکول‌هایی چون VCAM-1، E-Selectin و ICAM-1 بر روی اندوتلیوم جلوگیری می‌کند [۱۳]. سازوکارهای مسئول در کنترل و سنتز آدیپونکتین هنوز شناسایی نشده‌اند و انسولین تنها هورمون تنظیم کننده بیان ژن آدیپونکتین می‌باشد [۴]. TNF- $\alpha$  یکی از مولکول‌های مسئول در مقاومت به انسولین می‌باشد. بیان و ترشح آدیپونکتین از سلول‌های چربی بطور معنی‌داری توسط TNF- $\alpha$  کاهش می‌یابد [۱۴ و ۱۵].

همچنین یافته‌های جدید نشان می‌دهند که کاهش بیان ژن آدیپونکتین و سطح سرمی آن با پاتوژنز چاقی و دیابت نوع ۲ (مقاوم به انسولین) ارتباط دارد.

با توجه به خاصیت ضدآترواسکلروزی این هورمون و کاهش پلاسمایی آن در بیماران قلبی و عروقی و با توجه به این که بیماران دیابتی در معرض خطر بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشند، بنابراین اندازه‌گیری این هورمون در این بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

## روش‌ها

این مطالعه موردی شاهدی بین سال‌های ۸۴ تا ۸۵ بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که برای انجام آنژیوگرافی و تشخیص بیماری قلبی و عروقی به بیمارستان شهید چمران اصفهان مراجعه کردند، انجام گرفت. این بیماران بعد از انجام آنژیوگرافی به دو دسته بیماران دیابتی با بیماری قلبی عروقی و بیماران دیابتی بدون بیماری قلبی و عروقی تقسیم شدند.

از بیماران مورد مطالعه، حدوداً ۷ سی‌سی خون در حالت ناشتا گرفته شد. ۲ سی‌سی از آن برای اندازه‌گیری HbA<sub>1c</sub> بر روی ماده ضد انعقاد EDTA (با ملح پتاسیم) و بقیه نمونه در لوله‌های اسیدواش ریخته شد. بعد از جدا نمودن سرم، ۰/۵ سی‌سی آن جهت اندازه‌گیری آدیپونکتین جدا و در ۷۰°C ذخیره گردید و مابقی آن برای انجام بررسی‌های بیوشیمیایی FBS، کلسترول، TG، HDL و LDL توسط دستگاه آنالایزر مورد استفاده قرار گرفت. مصرف سیگار، سابقه فشار خون و داشتن بیماری‌های مزمن مانند سرطان باعث حذف بیماران از مطالعه می‌شد.

## یافته‌ها

فاکتورهای بیوشیمیایی و سطح سرمی آدیپونکتین در ۹۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ اندازه‌گیری شد. میانگین سن، جنس، نمایه توده بدنی، فاکتورهای بیوشیمیایی و سطوح سرمی آدیپونکتین در جدول ۱ نشان داده شده است. سطوح سرمی آدیپونکتین در بیماران دیابتی دارای بیماری قلبی عروقی در مقایسه با بیماران بدون بیماری قلبی عروقی پایین‌تر بود. اما این مقایسه از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین سطح سرمی آدیپونکتین بین مردان و زنان دو گروه و مردان دو گروه مقایسه گردید.

اندازه‌گیری HbA<sub>1c</sub> با استفاده از سیستم کروماتوگرافی تعویض یونی و به کمک دستگاه DS5 ساخت کشور آلمان انجام گرفت. برای اندازه‌گیری آدیپونکتین از کیت تجاری Adiponectin (human) RIA (DRG, Germany) استفاده شد. کلیه مراحل آزمایش RIA مطابق با دستورالعمل کیت انجام گرفت و سپس لوله‌ها در دستگاه گاماکانتر مدل Berthold به مدت ۱ دقیقه خوانده و غلظت آدیپونکتین در نمونه‌ها برحسب ng/ml محاسبه شد.

## روش آماری

برای آنالیز آماری از آزمون T-test استفاده شد. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

جدول ۱- اطلاعات و میزان فاکتورهای بیوشیمیایی و سطح آدیپونکتین در بیماران مورد مطالعه

کل	زنان		مردان		
	دیابتیک بدون بیماری قلبی و عروقی	دیابتیک بدون بیماری قلبی و عروقی	دیابتیک بدون بیماری قلبی و عروقی	دیابتیک با بیماری قلبی و عروقی	
۴۹	۴۶	۱۷	۱۸	۳۲	تعداد
۴۹ ± ۱	۴۷ ± ۱	۴۸ ± ۱	۴۶ ± ۱	۵۰ ± ۱	سن
۲۶ ± ۰/۴	۲۶ ± ۰/۴	۲۶ ± ۰/۷	۲۶ ± ۰/۶	۲۶ ± ۰/۵	نمایه توده بدنی (BMI)
۱۸۱ ± ۹ <sup>†</sup>	۱۷۸ ± ۷	۱۷۳ ± ۰/۶	۱۴۶ ± ۲	۱۸۱ ± ۱۰	قند خون ناشتا (mg/dl)
۲۱۰ ± ۴۸ <sup>†</sup>	۱۸۳ ± ۷	۲۱۸ ± ۹	۱۸۰ ± ۱۳	۲۰۵ ± ۹	کلسترول (mg/dl)
۲۰۹ ± ۱۹	۱۷۰ ± ۲۰	۲۲۶ ± ۳۸	۱۶۰ ± ۴	۲۰۰ ± ۲۲	تری گلیسرید (mg/dl)
۳۸ ± ۱ <sup>†</sup>	۴۴ ± ۱	۴۲ ± ۲	۴۸ ± ۲	۳۷ ± ۱	HDL (mg/dl)
۸/۵ ± ۰/۲ <sup>†</sup>	۷/۸ ± ۰/۳	۷/۵۸ ± ۰/۳	۷/۸ ± ۰/۴۳	۸/۸ ± ۰/۳	هموگلوبین A1c (%)
۱۰/۷ ± ۱/۳ <sup>††</sup>	۱۲/۲ ± ۲/۶	۱۳ ± ۲/۷	۱۵/۵ ± ۵/۹	۹/۶ ± ۱/۴	آدیپونکتین (ng/ml)

<sup>†</sup> بین گروه دیابتیک با بیماری قلبی و عروقی و گروه دیابتیک بدون بیماری قلبی و عروقی اختلاف معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0/05$ )

<sup>††</sup> بین گروه دیابتیک با بیماری قلبی و عروقی و گروه دیابتیک بدون بیماری قلبی و عروقی اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد ( $P > 0/05$ )

n=۴۹ نفر در گروه دیابتیک با بیماری قلبی عروقی n=۴۶ نفر در گروه دیابتیک بدون بیماری قلبی و عروقی

مطالعه به روش مورد - شاهد صورت گرفته و آزمون آماری مورد استفاده t-test بوده است. مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بین شده اند.

## بحث

آدیپونکتین به عنوان یک پروتئین غنی از سیستم ایمنی اختصاصی بافت چربی شناخته شده است. آدیپونکتین پروتئینی با ۲۴۴ اسید آمینه و محصول ژن apm1 است که به طور خاص و به میزان زیاد در سلول‌های چربی انسانی بیان می‌شود.

انجام مطالعه حاضر به منظور پیش بینی ابتلا به بیماری قلبی - عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ضروری به نظر رسید، لذا در راستای رسیدن به این هدف، سطح سرمی هورمون آدیپونکتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اندازه‌گیری و تفاوت آن در بین بیماران دیابتی دارای

[۱۶]. به نظر می‌رسد افزایش حجم نمونه می‌تواند نتیجه را معنی‌دار نماید.

کاهش سطح آدیپونکتین در بیماران با بیماری قلبی و عروقی یک سؤال مهم را در هر بحثی که ارتباط بین آدیپونکتین و آترواسکلروز را بررسی کرده ایجاد می‌کند. سازوکارهای احتمالی می‌توانند کاهش تولید آدیپونکتین در آدیپوسیت‌ها، افزایش کاتابولیسم آن در خون و یا هر دو باشند.

این یک مسئله کاملاً روشن است که بیماران مبتلا به بیماری قلبی و عروقی، مبتلا به سندرم متابولیک نیز می‌باشند که ارتباط بسیار نزدیکی با دیابت و مقاومت به انسولین دارد [۱۷].

خواص ضدالتهابی آدیپونکتین بر این مسئله اشاره داد که این پروتئین اثر محافظتی خوب و بسیار کارآمدی برای جلوگیری از پیشرفت آترواسکلروز دارد.

### سپاسگزاری

حمایت مالی این پژوهش توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام پذیرفته است. از کلیه پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم حضرت صدیقه طاهره دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین از آقای نقی‌زاده برای همکاری‌شان در بیمارستان چمران و از کلیه بیماران تشکر می‌کنیم.

بیماری قلبی - عروقی و بدون بیماری قلبی - عروقی بررسی شد.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سطح پلاسمایی آدیپونکتین در افراد چاق و افراد دارای بیماری قلبی عروقی کاهش یافته است [۱۳ و ۱۶].

Hotta و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که سطح پلاسمایی آدیپونکتین در بیماران دیابتی کمتر از بیماران غیردیابتی است. علاوه بر این کاهش سطح پلاسمایی آدیپونکتین را در بیماران با بیماری قلبی - عروقی نسبت به افراد بدون بیماری قلبی - عروقی نشان دادند [۱۳].

همچنین Kumada و همکارانش نشان دادند که کاهش سطح آدیپونکتین در مردان به تنهایی و مستقل از عوامل دیگر، خطر ابتلا به بیماری قلبی و عروقی را دو برابر می‌کند [۱۶].

نتایج ما نشان داد که غلظت سرمی آدیپونکتین در بیماران دیابتی بدون بیماری قلبی و عروقی بالاتر از بیماران دیابتی با بیماری قلبی و عروقی بود که این نتیجه با مطالعات گذشته همخوانی داشت و نتایج قلبی را تأیید می‌کرد هرچند که این نتیجه از نظر آماری معنی‌دار نبود. بدست آوردن این نتیجه می‌تواند به این دلیل باشد که ممکن است افراد دیابتی بدون CAD دارای CAD خفیف بوده باشند که با آنژیوگرافی قابل تشخیص نیست. مطالعه‌ای روی ۹۶۷ فرد ژاپنی با وزن طبیعی نشان داد که آدیپونکتین پلاسمایی با نمایه توده بدنی، کلسترول تام، LDL و تری‌گلیسرید ارتباط منفی ولی با HDL ارتباط مثبت دارد

### مأخذ

1. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-9.
2. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 651-657.
3. 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: 26746-9.
4. Kishore U, Reid KB, C1q: Structure, function and receptors. *Immunopharmacology* 2000; 49: 159-170.
5. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-703.
6. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 1930-1935.
7. Yang WS, Lee WG, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3815-19.

8. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226-228.
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. Ouchi K, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, adipocyte derived plasma protein, inhibits endothelial NF-KB signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
11. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-32.
12. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguc M, Ouchi N, Takahashi MT, Matsuzawa Y. An adipocyte-driven plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50.
13. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentration of a novel adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis and Thrombosis Vascular Biology* 2000; 20: 1595-99.
14. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 290: 1084-89.
15. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyrylcyclicAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone and Metabolic Research* 2000; 32: 548-554.
16. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
17. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen L, Kumpusalo EK, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.

