

آدیپونکتین و اختلال عملکرد اندوتلیالی ارزیابی شده توسط اتساع حاصل از جریان خون در بیماران مبتلا به دیابت

حسین فخرزاده^{*}، فرشاد شریفی^۱، ندا مهرداد^۲، فاطمه جعفرآقایی^۳، زهره بادامچی زاده^۱، ندا نظری^۱، سید علی مستشفی^۱

چکیده

مقدمه: هدف مطالعه بررسی ارتباط بین سطوح آدیپونکتین و اتساع حاصل از جریان خون (FMD): (Flow Mediated Dilatation) در مبتلایان به دیابت بود.

روش‌ها: در این مطالعه ۱۲۰ بیمار (میانگین سنی: $53/7 \pm 8/3$) مبتلا به دیابت (میانگین طول مدت ابتلا $6/6 \pm 8/8$ و دامنه ۳۶-۱ سال) به عنوان گروه مورد انتخاب شده و با ۱۵۰ شرکت کننده سالم (میانگین سنی $44/7 \pm 7/4$) به عنوان گروه شاهد مقایسه شدند. مشخصات دموگرافیک این دو گروه شامل سن، جنس، وضعیت اقتصادی، افزایش فشار خون، قند خون ناشتا (FBS)، نمایه توده بدنی (BMI)، طول مدت ابتلا به دیابت و نیز آدیپونکتین و (FMD) مورد ارزیابی قرار گرفت. مدل رگرسیون خطی با انتخاب آدیپونکتین یا درصد FMD به عنوان متغیر وابسته ایجاد شد.

یافته‌ها: همبستگی معنی داری بین FMD و آدیپونکتین در مبتلایان به دیابت ($P=0/07$)، غیر مبتلایان ($p=0/62$) و کل جمعیت مطالعه ($P=0/40$) حتی با تعدیل آن در گروه‌ها به عنوان متغیر مداخله‌گر ($P=0/61$) وجود نداشت. دیابت به طور مستقل با کاهش سطح پلاسمایی آدیپونکتین ($P=0/000$ ، $\text{Standardized } \beta=0/43$) و FMD مختل شده براکیال ارتباط داشت ($P=0/001$ ، $\beta=0/35$ ، $\text{Standardized } =0/49$). ارتباط معنی داری بین FMD براکیال و آدیپونکتین در بین گروه مبتلایان به دیابت ($P=0/49$) و کل جمعیت مورد مطالعه ($P=0/41$) وجود نداشت.

نتیجه گیری: دیابت نوع دو به طور مستقل با کاهش سطح آدیپونکتین پلازما و اختلال FMD براکیال ارتباط دارد. FMD براکیال و آدیپونکتین در مبتلایان به دیابت با یکدیگر همبستگی نشان نداده و ممکن است در فرایند آتروسکلروز و گسترش آن به سمت بیماری‌های قلبی - عروقی CVD به طور مجزا و مستقل عمل نمایند.

واژه‌گان کلیدی: آدیپونکتین، اتساع حاصل از جریان خون شریان براکیال، دیابت ملیتوس

۱- مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

***نشانی:** مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفکس: ۸۸۸۰۸۰۸۲ پست

الکترونیک: fakhrazad@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۶/۰۴

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۰۵/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۵/۰۳

مقدمه

دیابت عامل خطر شناخته شده‌ای برای بیماری‌های قلبی - عروقی^۱ (CVD) است که شیوع فزاینده آن در جهان واقعی اجتناب ناپذیر است. نرخ رو به افزایش مرگ و میر و ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری^۲ (CAD) در کشورهای در حال توسعه سبب شده است که روش‌های تشخیصی و پیشگیری غیرتهاجمی و سریع آن به عنوان راهبردی التزامی برای خدمات سلامت در این کشورها در نظر گرفته شود. علی‌رغم انجام روش‌های ارزیابی تهاجمی معمولی در مبتلایان به CAD مانند آنژیوگرافی کرونر، تلاش‌هایی برای مشخص نمودن بیماران مبتلا به آتروسکلروز پیش بالینی^۳ (SCA) با توجه به احتمال ایجاد عوارض قلبی - عروقی در آنان، در سال‌های اخیر صورت گرفته است [۱].

استفاده از شاخص‌های غیرتهاجمی جایگزین مانند بررسی فراصوتی^۴ ضخامت انتیما - مدیا در شریان کاروتید، تعیین اکوکاردیو گرافیک دو بعدی توده بطن چپ، تعیین امتیاز تراکم کلسیم شریان کرونری^۵ با استفاده از برش نگاری یارانه‌ای به‌وسیله تابش الکترون‌ها^۶، [تصویر سازی قلب با رزونانس مغناطیسی^۷، شاخص براکیال - انکل^۸ (ABI)، آزمون واکنش براکیال و اندازه‌گیری ذخیره جریان خون کرونری اپیکاردی^۹ مبتنی بر داپلر توانایی تعیین بیماری‌های تحت حاد را پیش از بروز عوارض بهبود بخشیده و انتخاب روش‌های تشخیص تهاجمی را دقیق‌تر می‌سازد [۱، ۲].

اتساع حاصل از جریان خون شریان در براکیال (FMD) یکی از شاخص‌های غیر تهاجمی جایگزین است که به‌عنوان یکی از معیارهای مستقل حوادث قلبی عروقی در برخی مطالعات شناخته شده است [۳-۶] اما همه مطالعات چنین نتیجه‌ای را در بر ندارند [۸، ۷]. در کنار این شاخص‌ها، وجود همبستگی مثبت بین

شاخص‌های زیستی دیگر مانند هموگلوبین A_{1c}، پروتئین C-reactive فسفولیپاز A₂ مرتبط با لیوپروتئین، و آدیونکتین با CVD در بیماران مبتلا به دیابت نشان داده شده است [۹].

آدیونکتین یک پروتئین پلاسمایی ترشح شده توسط بافت چربی با اثر حساسیت به هورمون انسولین و خصوصیات ضد التهابی است [۱۰، ۱۱]. کاهش سطوح پلاسمایی آن با چاقی، مقاومت به انسولین [۱۲]، دیس لیپیدمی [۱۳، ۱۴] و دیابت نوع دو ارتباط قوی دارد [۱۵-۱۹]. آدیونکتین پیشگویی کننده مستقل احتمالی برای بیماری‌های قلبی - عروقی است [۱۳، ۱۵، ۲۰].

بر اساس دانش موجود، همبستگی بین FMD و آدیونکتین تا کنون مورد بحث قرار نگرفته و مطالعات قبلی در مورد این شاخص غیرتهاجمی جایگزین آتروسکلروز پیش بالینی در ایران صورت نگرفته است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطوح آدیونکتین و FMD در مبتلایان به دیابت و افراد غیر دیابتی طراحی شده است.

روش‌ها

طرح و جمعیت مطالعه

این پژوهش یک مطالعه مورد-شاهدی است که برای تعیین ارتباط پارامترهای پیش برنده آتروسکلروز پیش بالینی به آتروسکلروز بالینی در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد سالم طراحی شده است. این پارامترها شامل شاخص‌های غیرتهاجمی آتروسکلروز تحت حاد از قبیل سونوگرافی ضخامت انتیما-مدیای شریان کاروتید، محاسبه امتیاز کلسیم شریان کرونر با استفاده از برش نگاری رایانه‌ای به‌وسیله امواج الکترونی (EBCT)، شاخص‌های انکل - براکیال و اندازه‌گیری FMD می‌باشد. تمرکز این مطالعه بر آدیونکتین و FMD در بیماران دیابتی و غیر دیابتی بود. پس از حذف شرکت کنندگانی با داده‌های ناکامل، ۱۲۰ بیمار شناخته شده مبتلا به دیابت نوع دو معرفی شده به درمانگاه سربایی دیابت بیمارستان شریعتی به‌عنوان گروه مورد انتخاب شده و با ۱۵۰ شرکت کننده گروه کنترل که هیچ‌گونه سابقه فردی یا خانوادگی دیابت و CAD نداشتند (به‌معنی فقدان انفارکتوس میوکارد،

- 1 Cardiovascular Disease
- 2 Coronary Artery Disease
- 3 Subclinical atherosclerosis
- 4 Ultra sound
- 5 Coronary artery calcium score
- 6 Electron Beam Computed tomography
- 7 Cardiac Magnetic Resonance imaging
- 8 Ankle - Brachial Index
- 9 Epicardial Coronary Flow reserve

شرکت کنندگان پس از ۱۵ دقیقه استراحت در حالت ناشتا مورد آزمون قرار می‌گرفتند. در حالی که فرد شرکت کننده در حالت خوابیده به پشت قرار گرفته بود فشار خون از بازوی چپ با استفاده از یک فشارسنج خودکار و نبض از طریق لمس در فواصل ۵ دقیقه‌ای کنترل می‌شد. بازوبند استاندارد دور بازو ۲ اینچ بالاتر از گودی آرنج بسته شد. یک سیستم فراصوت مرحله ۲ 10-MHZ (Biosound Esaote, Indianapolis, Ind) برای به دست آوردن تصاویر از شریان براکیال راست مورد قرار گرفت. پس از اینکه تصاویر پایه از شریان براکیال به مدت ۲ دقیقه گرفته شد، بازوبند تا حد ۵۰ میلی‌متر جیوه بالاتر از فشارخون سیستولیک فرد شرکت کننده پر شد تا شریان براکیال راست بسته شود. بازوبند به مدت ۴ دقیقه پر نگه داشته شد سپس بازوبند خالی (deflate) گردید و تصاویر شریان براکیال راست به‌طور پیوسته به مدت ۲ دقیقه پس از خالی کردن بازوبند ثبت شد. تصاویر از قطر شریان براکیال در طول دیاستول گرفته شد (هم‌زمان با موج R در ECG). نوارهای ویدیویی تصاویر گرفته شده از شریان براکیال در آزمایشگاه فراوری تصویر تحلیل شد در حالی که سیستم قبلاً به طور نیمه خودکار معتبر شده بود. مرور این تصاویر دیجیتال (حداصل مدیا- ادونتیشیای یک طرف تا مدیا - ادونتیشیای طرف مقابل رگ) حد پایه و حداکثر قطر شریان براکیال را مشخص نمود که از آن درصد FMD با این فرمول محاسبه شد [۲۳، ۲۲، ۲، ۱]:

$$\frac{(\text{maximum diameter-baseline diameter})}{(\text{baseline diameter})} \times 100\%$$

تحلیل آماری

نتایج به شکل میانگین \pm انحراف معیار (SD) برای متغیرهای کمی و درصد برای متغیرهای طبقه‌ای گزارش شد. گروه‌ها با استفاده از آزمون t (Student t-test) برای متغیرهای پیوسته و آزمون مجذورکای یا آزمون دقیق فیشر برای متغیرهای طبقه‌ای مقایسه شدند. همبستگی بین FMD و آدیپونکتین ابتدا در هر کدام از گروه‌ها و سپس در کل شرکت کنندگان در مطالعه بررسی شده و سپس با انتخاب گروه به‌عنوان مداخله گر احتمالی آزمون مجدد شد.

بازسازی رگ‌ها، شواهد آنژیوگرافی مبنی بر CAD یا وجود ایسکمی در تست استرس) مقایسه شدند. مشخصات دموگرافیک و بالینی دو گروه شامل سن، جنس، وضعیت اقتصادی، فشارخون، افزایش چربی خون، قندخون ناشتا (FBS)، نمایه توده بدنی (BMI)، طول مدت ابتلا به دیابت با استفاده از پرسشنامه‌ای که توسط دو نفر از افراد متخصص مورد تأیید قرار گرفت سنجیده شد، همچنین FMD و آدیپونکتین مورد بررسی قرار گرفت.

ارزیابی‌های بالینی و تحلیل‌های زیست-شیمیایی

در آغاز مطالعه برای تعیین سابقه طبی، مصرف دارو، ارزیابی خطر قلبی-عروقی، سطح تحصیلات و وضعیت اقتصادی پرسشنامه تفصیلی استاندارد شده در اختیار شرکت کنندگان قرار داده شد. افزایش فشار خون به‌عنوان متوسط فشار خون سیستولیک در حالت نشسته $\leq 140 \text{ mmHg}$ (SBP) یا فشار خون دیاستولیک $\geq 90 \text{ mmHg}$ (DBP)، سابقه ابتلا به فشار خون و یا مصرف داروهای ضد فشارخون تعریف شد. نمونه خون جهت تحلیل‌های بیوشیمیایی از نمونه‌های وریدی به صورت ناشتا کسب شد. دیابت به‌عنوان $\text{FBS} \geq 126 \text{ mg/dl}$ سابقه ابتلا به دیابت یا استفاده از انسولین یا داروهای خوراکی تعریف شد. FBS با رویکرد فوتومتري اندازه‌گیری شد (کیت آزمایشگاهی پارس آزمون، ایران). افزایش چربی خون در آغاز مطالعه و پی‌گیری به‌عنوان صدک بیشتر یا مساوی ۹۰ برای کلسترول و یا تری‌گلیسرید با استفاده از مقادیر مرجع درمانگاه‌های پژوهش‌های چربی (Lipid research clinics reference value) اختصاصی سن و جنس [۲۱] تعریف شد. سطح آدیپونکتین پلاسما (آدیپون، ایران) با روش ELISA سنجش شد.

تعیین اتساع حاصل از جریان شریان براکیال (FMD)

بر مبنای دستورالعمل‌های منتشر شده قلبی عوامل متعددی مانند استعمال دخانیات، مصرف چربی‌ها، کافئین و دما بر پاسخ اتساع عروقی حاصل از جریان تأثیر می‌گذارند. با کنترل این عوامل،

مبتنی بر طرح‌های دو طرفه $0/05 <$ در نظر گرفته شد. تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS تحت ویندوز نسخه ۱۳ (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه FMD و آدیپونکتین در ۱۲۰ بیمار دیابتی و ۱۵۰ فرد سالم مقایسه شد. مشخصات دموگرافیک و داده‌های بالینی تمام شرکت کنندگان در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

برای به‌دست آوردن ارتباط اصلاح شده بین FMD و آدیپونکتین در بین بیماران دیابتی و اثرات اصلاح شده دیابت بر FMD و آدیپونکتین در افزایش خطر اتروسکلروز، یک مدل رگرسیون خطی تک متغیری و چند متغیری با انتخاب سن، جنس، ابتلا به دیابت، فشارخون، نمایه توده بدنی (BMI)، به‌عنوان متغیرهای مستقل و FMD و آدیپونکتین به‌عنوان متغیرهای وابسته تشکیل داده شد. هم‌خطی بودن متغیرها با استفاده از Variance Inflation Factors (VIF) کنترل شد و مقادیر $VIF \geq 5$ برای دو متغیر به عنوان هم‌خط در نظر گرفته شد که هیچ از متغیرهای وارد شده در مدل هم‌خط نبودند. سطح معنی‌داری آماری بر اساس آزمون‌های

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان مطالعه

| متغیرها | دیابتی‌ها (تعداد= ۱۲۰ نفر) | غیر دیابتی‌ها (تعداد= ۱۵۰ نفر) |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| سن (سال) | ۵۳/۷(۸/۳) | ۴۴/۷(۷/۴)** |
| مردان (%) | ۴۸/۳ | ۴۲/۰ |
| کشیدن سیگار (%) | ۱۵/۰ | ۳/۳* |
| نمایه توده بدن (کیلوگرم / مترمربع) | ۲۷/۹(۴/۳) | ۲۸/۶(۴/۵) |
| افزایش فشار خون (%) | ۳۳/۳ | ۹/۰** |
| اختلالات چربی خون (%) | ۵۲/۵ | ۱۴/۷** |
| نارسایی کلیوی (%) | ۲/۵ | - |
| آلبومین ادرار (می‌گرم / گرم) | ۲۸/۲(۷۸/۶) | ۶/۸(۷/۹)* |
| کراتینین سرم (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) | ۰/۹۰(۰/۳) | ۰/۸(۰/۴) |
| انسولین (واحد/میلی‌لیتر) | ۷/۲(۵/۷) | ۸/۰(۷/۷) |
| قند خون ناشتا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) | ۱۵۵/۵(۸۰) | ۹۲/۵(۱۷/۹)** |
| کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) | ۱۹۸(۴۲/۳) | ۱۶۵(۶۷/۵) |
| Hg A ₁ C * (%) | ۷/۷(۲/۶) | ۵/۲(۰/۸)** |
| HDL - c (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) | ۱۴/۰(۱۲/۸) | ۵۶/۵(۱۳)** |
| LDL - c (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) | ۱۱۵/۰(۳۰/۷) | ۹۱/۵(۳۲)** |
| FMD (%) | ۱۲/۳(۹/۵) | ۱۵/۸(۹/۸)* |
| آدیپونکتین (میکرو گرم/میلی‌لیتر) | ۰/۱۶(۰/۱۴) | ۰/۴(۱/۲)** |

معیارها به صورت میانگین \pm انحراف معیار و یا درصد بیان شده‌اند.

*معیارها به شکل میانه (حدود بین چهارکی) نمایش داده شده‌اند.

Hg A₁C = هموگلوبین A₁C، HDL-C = کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا، LDL - c = کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین، FMD = اتساع حاصل از جریان.

وابسته برای کسب ارتباط اصلاح شده گردآوری شده است. دیابت به طور مستقل با کاهش سطح آدیپونکتین پلاسما و FMD براکیال ارتباط داشت ولی ارتباط معنی‌داری بین FMD براکیال و آدیپونکتین در بین بیماران مبتلا به دیابت و همچنین کل جمعیت مطالعه وجود نداشت.

FMD با آدیپونکتین در بیماران دیابتی ($p=0/71$)، بیماران غیردیابتی ($P=0/62$) و کل جمعیت مطالعه ($p=0/41$) و حتی پس از تعدیل شدن برای گروه از نظر مداخله‌گر ($P=0/61$) ارتباط معنی‌داری نداشت. کلیه متغیرهای مدل‌های همبستگی با انتخاب آدیپونکتین (جدول ۲ و ۳) یا FMD (جدول ۳) به عنوان متغیرهای

جدول ۲. ارتباط بین آدیپونکتین با سایر متغیرها در مدل رگرسیون خطی تک متغیری در گروه دیابتی ($n = 120$)

| متغیرها | ضریب رگرسیون | فاصله اطمینان 95% برای ضریب رگرسیون |
|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| سن (سال) | ۰/۱۱ | -۰/۰۰۱ - ۰/۰۱ |
| جنس | ۰/۰۴ | -۰/۰۷۰ - ۰/۰۹۰ |
| افزایش فشار خون | -۰/۱۱ | -۰/۱۱۰ - ۰/۰۴۰ |
| اختلالات چربی خون | -۰/۱۵ | -۰/۰۸۰ - ۰/۰۲۰ |
| کشیدن سیگار | ۰/۰۴ | -۰/۱۱۰ - ۰/۱۵۰ |
| نمایه توده بدن (کیلوگرم / متر مربع) | -۰/۰۳ | -۰/۰۱۰ - ۰/۰۰۱ |
| FMD | -۰/۰۸ | -۰/۰۱۰ - ۰/۰۰۱ |
| مدت ابتلا به دیابت (سال) | -۰/۱۷ | -۰/۰۱۰ - ۰/۰۰۱ |

FMD=اتساع حاصل از جریان.

* $P < 0/05$

جدول ۳. مدل رگرسیون خطی چند متغیری در تمام شرکت کنندگان (n = ۲۷۰)

| متغیرها | ضریب | مدل اول € | ضریب | مدل دوم Ω |
|------------------------------------|---------|-------------------|---------|------------------------|
| | رگرسیون | فاصله اطمینان 95% | رگرسیون | فاصله اطمینان 95% برای |
| | | برای ضریب رگرسیون | | ضریب رگرسیون |
| دیابت | -۰/۴۶ | -۰/۵۶ - -۱/۳۰** | ۰/۳۵ | -۰/۶۵ - -۰/۴۰** |
| سن (سال) | ۰/۰۶ | -۰/۰۲ - ۰/۰۳ | -۰/۱۵ | -۰/۲۸ - ۰/۰۳ |
| جنس | ۰/۱۸ | ۰/۶۸ - -۰/۰۳* | ۰/۳۶ | ۲/۴ - ۸/۲** |
| افزایش فشار خون | -۰/۰۱ | -۰/۳۸ - ۰/۳۵ | -۰/۰۸ | -۴/۴۷ - ۱/۷ |
| اختلالات چربی خون | -۰/۰۹ | -۰/۳۷ - ۰/۱۳ | ۰/۰۲ | -۱/۹۲ - ۲/۳۰ |
| کشیدن سیگار | ۰/۰۵ | -۰/۴۳ - ۰/۸۰ | ۰/۱۳ | -۱/۶۴ - ۸/۶۸ |
| نمایه توده بدن (کیلوگرم / مترمربع) | -۰/۰۹ | -۰/۰۶ - ۰/۰۰۲ | -۱/۰۹ | -۰/۴۹ - ۰/۱۳ |
| FMD | -۰/۰۸ | -۰/۰۳ - ۰/۰۱ | - | - |
| آدیپونکتین (میکرو گرم / میلی لیتر) | - | - | ۰/۰۹ | -۲/۳۰ - ۰/۸۶ |

€ در مدل اول؛ آدیپونکتین، متغیر وابسته است.

Ω در مدل دوم، درصد FMD به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شده است.

* P < ۰/۰۵

** P < ۰/۰۱

بحث

گسترش روش‌های تشخیصی برای تعیین افرادی که در آینده در معرض ابتلا به حوادث قلبی عروقی خواهند بود می‌تواند میزان ابتلا به این حوادث را کمتر نماید. اختلال عملکرد اندوتلیال یک پدیده عمومی در بیماران مبتلا به دیابت است. در این مطالعه اختلاف معنی‌داری بین بیماران دیابتی و غیردیابتی در مورد سطح آدیپونکتین و همچنین درصد FMD وجود داشت (P < ۰/۰۵). حتی زمانی که مداخله گره‌های احتمالی با مدل رگرسیون خطی مورد ملاحظه قرار گرفتند دیابت به طور مستقل با درصد کمتر FMD و کاهش آدیپونکتین ارتباط داشت.

آدیپونکتین یک هورمون محافظ شریان در برابر آترواسکلروز است که توسط بافت چربی ترشح می‌شود و در تنظیم مقاومت به انسولین نقش دارد [۲۴]. نقش

محافظتی این هورمون در قبال آتروسکلروز تا حدی می‌تواند با عملکرد آن در کاستن از روند تشکیل سلول‌های التهابی [۲۵، ۱۱، ۱۰] و ممانعت از فعال شدن مسیر التهابی NFκB در سلول‌های عروقی [۲۶] توضیح داده شود. علی‌رغم نقش حفاظتی قوی این هورمون در مقابله با آتروسکلروز، ارتباط آن با CAD هنوز به اثبات نرسیده است [۲۹-۲۷]، اما به نظر می‌رسد سطح پلاسمایی پایین آن با بروز عوارض قلبی-عروقی در دیابت ارتباط داشته باشد [۱۳].

FMD مختل برایکال نیز با دیابت ارتباط دارد [۳۰] و حتی در افراد دیابتی که به عوارض مایکروواسکولار مبتلا هستند نسبت به کسانی که این عوارض را ندارند پاسخ FMD پایین‌تری مشاهده می‌شود [۳۱]. در یک مطالعه مقطعی توسط Henry و همکاران، ۲۴۶ فرد با متابولیسم گلوکز طبیعی

نتیجه گیری

دیابت نوع دو به طور مستقل با سطوح پایین آدیپونکتین پلاسما و FMD مختل شده شریانی ارتباط دارد. FMD برایکال و آدیپونکتین در بیماران دیابتی همبستگی نداشته و ممکن است به عنوان عوامل مجزا و مستقل در فرایند آتروسکلروز یا پیشرفت آن به سوی CVD در بیماران دیابتی عمل نمایند.

سپاسگزاری

مولفین بر خود لازم می‌دانند از حمایت‌های پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران در انجام این مطالعه تشکر نمایند.

¹(NGM) با ۱۳۵ بیمار مبتلا به متابولیسم گلوکز مختل شده ²(IGM) و ۲۶۹ بیمار دیابتی مقایسه شدند. به مانند نتایج مطالعه حاضر، آن‌ها نیز ارتباط مستقلی را بین دیابت نوع دو و FMD مختل شده یافتند حال آنکه همین ارتباط بین FMD و IGM به دست نیامد. ارتباط بین FMD برایکال و شیوع CVD در مطالعات آینده‌نگر متعددی مورد بحث قرار گرفته است [۳۲، ۳۳] و به نظر می‌رسد که FMD برایکال مختل شده می‌تواند حوادث CVD را پیش‌گویی نماید؛ اما نتایج برخی مطالعات با یافته‌های حاصل شده در مطالعه حاضر هم‌خوانی ندارد [۷، ۸].

در مطالعه حاضر همبستگی معنی‌داری بین FMD و آدیپونکتین در کل جمعیت مطالعه، در مبتلایان به دیابت و در گروه با قندخون طبیعی، حتی پس از تعدیل برای گروه به عنوان مداخله‌گر احتمالی حاصل نشد. بر اساس دانش موجود، همبستگی بین FMD برایکال و آدیپونکتین در بیماران دیابتی قبلاً مورد بحث قرار نگرفته است. Yeboah و همکاران در بررسی همبستگی بین FMD و ضخامت انتیما-مدیای کاروتید (CIMT) در ۲۳۳۸ فرد بالغ همبستگی معنی‌داری را در این مورد یافت نکردند [۳۴]. در مطالعه حاضر نیز، مدل همبستگی خطی با آدیپونکتین به‌عنوان متغیر وابسته ارتباط معنی‌داری را بین FMD برایکال و آدیپونکتین در بین بیماران دیابتی و همچنین در کل جمعیت مورد مطالعه نشان نداد (جدول ۲ و ۳).

یکی از محدودیت‌های این مطالعه این بود که در مدل خطی ارائه شده تمامی عوامل خطر سستی قلبی-عروقی برای ارزیابی اثرات احتمالی آن‌ها وارد نشده و حجم نمونه تا حدی اندک بود. مطالعات طولی دیگر با حجم نمونه بیشتر برای بررسی ارتباط بین سطوح کاهش یافته آدیپونکتین پلاسما و افزایش شیوع CVD در بیماران دیابتی ضروری است.

1 Normal Glucose Metabolism
2 Impaired Glucose Metabolism

مأخذ

1. Patel SN, Rajaram V, Pandya S, Fiedler BM, Bai CJ, Neems R, et al. Emerging, noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2004; 6:60–68.
2. Feinsein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive Surrogate Markers of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(suppl):31C–44C.
3. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Circulation. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. 2007 May 8; 115(18):2390–7. *Epub* 2007 Apr 23.
4. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(10):1769–75.
5. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiareillo M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral artery disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation*. 2003; 108:2093–2098.
6. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for post-operative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; 105:1567–1572.
7. Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, Dichtl W, Ulmer H, Pachinger O, Weidinger F, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1006–1010.
8. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 616–623.
9. Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12(1): 17–28.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyt-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103 1057–1063.
11. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117:375–386 .
12. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE ,et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930 – 1935.
13. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:534–539.
14. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595–1599.
15. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:85–89.
16. Pilz S, Maerz W, Weihrauch G, Sargsyan K, Almer G, Nauck M, et al. Adiponectin serum concentrations in men with coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2006; 364:251–255.
17. Behre CJ. Adiponectin, obesity and atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67:449–458.
18. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003; 26:1745–1751.
19. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H ,et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003; 26:2015–2020.
20. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730–37.
21. Rifkind BM, Segal P. Lipid research clinics program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia. *JAMA* 1983; 250:1869–72.
22. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium*. 2008; 15(4):157–63.
23. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–65

24. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin--its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34:469-474.
25. Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103:1057-1063.
26. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102:1296-1301.
27. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5677-5683.
28. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-1737.
29. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:e15- e16.
30. Henry RM, Ferreira I, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2004; 174(1):49-56.
31. Jin SM, Noh CI, Yang SW, Bae EJ, Shin CH, Chung HR, et al. Endothelial dysfunction and microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci* 2008; 23(1):77-82.
32. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcomes in patients with congestive heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1011-1018.
33. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:1037-1043.
34. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, Herrington DM. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2008; 197(2):840-5.