

## ارتباط آدیپونکتین و نشانگرهای آتروسکلروز پیش‌بالینی در مبتلایان جدید به دیابت نوع دو: بررسی ضخامت انتیما-میدیای شریان کاروتید و امتیاز کلسیم شریان کرونر

### چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۳/۱۸

**زمینه و هدف:** هدف از انجام این مطالعه ارزیابی نحوه ارتباط بین آدیپونکتین سرم با عوامل خطر شناخته‌شده و مرسوم بیماری‌های قلبی-عروقی و ضخامت لایه میانی-داخلی شریان کاروتید (Carotid Artery Intimal-Medial Thickness, CIMT) و امتیاز کلسیم شریان کرونر (Coronary Artery Calcium Score, CACS) در بیماران دیابتی نوع دو جدید بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی CIMT (اندازه‌گیری‌شده به روش فراصوت نگاری (Ultrasonography)، CACS (تعیین‌شده به وسیله برش‌نگاری رایانه‌ای با قدرت تفکیک بالا (High resolution computed tomography)، آدیپونکتین سرم، قندخون ناشتا، چربی‌های سرم، نمایه توده بدنی (BMI)، فشارخون سیستولی، دیاستولی و متوسط فشارخون شریانی در ۱۲۳ بیمار دیابتی نوع دو بدون علامت و ۱۵۲ شرکت‌کننده سالم همگون‌سازی‌شده از لحاظ سن و جنس، اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** آدیپونکتین سرم و سایر چربی‌ها به‌طور معنی‌داری در دیابتی‌ها پایین‌تر بود ( $P < 0/01$ ). CIMT چپ و راست، CIMT میانگین، CACS، قندخون ناشتا، فشارخون سیستولی و فشارخون متوسط شریانی به‌طور معناداری در شرکت‌کنندگان دیابتی در مقایسه با افراد غیردیابتی بالاتر بود ( $P < 0/05$ ). میانگین CIMT در شرکت‌کنندگان دیابتی ارتباط مثبتی با سن ( $P < 0/001$ ) و سطح تری‌گلیسرید سرم ( $P = 0/01$ ) وجود داشت. هم‌چنین مشاهده شد که CACS با سن ارتباط مثبت ( $P = 0/004$ ) و با سطح کلسترول سرم با تراکم بالا (HDL-C) ارتباط معکوس ( $P = 0/002$ ) داشت.

**نتیجه‌گیری:** علی‌رغم پایین‌تر بودن سطح آدیپونکتین سرم در شرکت‌کنندگان دیابتی ارتباطی بین سطح سرمی آدیپونکتین سرم با CIMT و CACS دیده نشد. در افراد دیابتی علاوه بر سن، سطح سرمی تری‌گلیسرید با CIMT در ارتباط است. درحالی‌که CACS ارتباط معکوسی با HDL-C سرم دارد.

**کلمات کلیدی:** آدیپونکتین، تصلب شریانی، دیابت ملیتوس نوع ۲.

حسین فخرزاده<sup>۱\*</sup>، فرشاد شریفی<sup>۱</sup>  
ندا مهرداد<sup>۱</sup>، فاطمه جعفر آقایی<sup>۲</sup>  
زهره بادامچی‌زاده<sup>۱</sup>، ندا نظری<sup>۳</sup>  
۱- مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم  
۲- دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گیلان، ایران.  
۳- کارشناس تغذیه، محقق آسایشگاه خیریه کهریزک و مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشگاه علوم جمعیتی غدد، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان استاد نجات‌الهی جنوبی، پلاک ۴، طبقه چهارم، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۸۰۸۲  
E-mail: fakhrzad@tums.ac.ir

### مقدمه

اغلب موارد در مبتلایان به دیابت تیپ نوع دو بیماری شریان‌های کرونر یک فرایند بدون علامت است که به‌صورت آتروسکلروز پیش‌بالینی (Subclinical Atherosclerosis) آغاز می‌شود.<sup>۴</sup> تلاش‌های فراوانی برای تعیین روش‌های مناسب غیرتهاجمی جهت ارزیابی نشانگرهای جایگزین آتروسکلروز تحت بالینی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو صورت پذیرفته است.<sup>۵</sup> افزایش ضخامت لایه میانی-

دیابت ملیتوس یک بیماری اپیدمیک در سطح جهانی و یک معضل بزرگ بهداشتی است که مرگومیر و رنجوری (Morbidity) عمده‌ای را در پی دارد.<sup>۱</sup> بیش‌ترین علت مرگومیر در این بیماران عوارض قلبی-عروقی است.<sup>۲،۳</sup> با این حال باید در نظر داشت که در

فاصله آذر ۱۳۸۸ تا مرداد ۱۳۹۰ صورت گرفت. افراد گروه مورد در این مطالعه از کلینیک سرپایی بیماران دیابتی و گروه شاهد از کلینیک سرپایی گوارش در بیمارستان عمومی شریعتی تهران انتخاب شدند. کلیه شرکت‌کنندگان در مطالعه در رده سنی ۲۰ تا ۶۵ سال بودند.

تمامی شرکت‌کنندگان در گروه مورد، بیماران شناخته شده مبتلا به دیابت ملیتوس نوع دو بدون فاقد عوارض قلبی-عروقی واضح یا سایر عوارض و درگیری اعضای بدن بودند (نشانه‌های ورود به مطالعه). افراد گروه شاهد از بین بیماران کلینیک داخلی سرپایی انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به دیابت ملیتوس یا عدم تحمل گلوکز و ابتلا به بیماری قلبی-عروقی بود. این مطالعه در کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان شریعتی و دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تصویب قرار گرفت. پیش از حضور در مطالعه، اهداف و فرایند تحقیق برای تمامی شرکت‌کنندگان هر دو گروه مورد و شاهد شرح داده شد و فرم نوشتاری رضایت‌نامه آگاهانه به آنان عرضه گردید.

تعریف شرایط و معیارهای اندازه‌گیری: دیابت نوع دو بر مبنای تعریف و تشخیص دیابت ملیتوس و نشانه‌های افزایش قند خون میانگین (گلوکز ناشتا بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) یا بیمارانی که داروهای خوراکی کاهش قندخون استفاده می‌کردند تشخیص داده شد (معیارهای انجمن دیابت آمریکا ۲۰۰۶).<sup>۳۳</sup> نقص در گلوکز ناشتا (Impaired fasting glucose) به‌عنوان گلوکز ناشتای پلاسما ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعریف گردید. افزایش فشارخون بر مبنای دستورالعمل هفتمین گزارش کمیته ملی پیشگیری، تشخیص، ارزیابی و درمان افزایش فشارخون و یا بیمارانی که داروهای کاهش‌دهنده فشارخون دریافت می‌کردند تعریف شد.<sup>۳۴</sup>

وزن شرکت‌کنندگان در مطالعه با استفاده از ترازوی الکترونیکی که قادر به تحمل ۰/۱ کیلوگرم بود با لباس سبک و بدون کفش اندازه‌گیری شد. نمایه جرم بدن (BMI) با تقسیم وزن بر مجذور قد محاسبه گردید. فشارخون سیستولی و دیاستولی دو بار در فواصل حداقل پنج دقیقه استراحت با استفاده از فشارسنج اتوماتیک (Omron 7 Series™, Wrist Blood Pressure Monitor with Thermometer, Omron Corporation of Kyoto, Japan) در وضعیت نشسته اندازه‌گیری شد. به بیماران توصیه شد که حداقل سی دقیقه قبل از اندازه‌گیری فشارخون از استعمال دخانیات و خوردن

داخلی کاروتید (Carotid Artery Intimal-Medial Thickness, CIMT) و امتیاز کلسیم شریان کرونر (Coronary Artery Calcium Score, CACS) دو نشانگر جایگزین برای آتروسکلروز است که به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است.<sup>۶</sup> مطالعات نشان می‌دهد که CIMT از نشانگرهای اولیه و پیشگویی‌کننده ایجاد آتروسکلروز بوده<sup>۷</sup> و به‌عنوان یک نشانگر جایگزین برای وقوع حوادث بالینی قلبی-عروقی (مانند سکته حاد قلبی) در مبتلایان و غیرمبتلایان به دیابت شناخته می‌شود.<sup>۸،۹</sup> به‌همین ترتیب CACS نیز به‌عنوان نشانگر ویژه (Pathognomonic) آتروسکلروز کرونری در نظر گرفته شده<sup>۱۰</sup> و ارتباط آن با ایجاد تنگی کرونر در مبتلایان به دیابت بدون علامت نشان داده شده است.<sup>۱۱</sup> اگرچه مبتلایان به دیابت نوع دو در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های عروق کرونر (Coronary Artery Disease, CAD) بوده<sup>۱۲،۱۳</sup> و دیابت نوع دو خود به‌عنوان معادل خطر CAD شناخته می‌شود؛<sup>۱۴</sup> لیکن معیارهای انتخاب مبتلایان بدون علامت به دیابت نوع دو برای انجام غربالگری‌های قلبی عروقی هنوز مورد بحث می‌باشد.<sup>۵</sup>

آدیپونکتین پروتئینی است که توسط بافت چربی ترشح می‌گردد<sup>۱۵</sup> و خصوصیت ضدالتهابی و ضد آتروژنیک (Anti-atherogenic) دارد.<sup>۱۶،۱۷</sup> آدیپونکتین ارتباط پیچیده‌ای با عوامل خطر کلاسیک بیماری‌های قلبی-عروقی داشته<sup>۱۸-۱۹</sup> و از جنبه‌های متعددی با عملکرد ناصحیح سلول‌های اندوتلیال در ارتباط است.<sup>۲۰</sup> با این حال، داده‌های اندکی در مورد ارتباط آدیپونکتین و آتروسکلروز موجود است.<sup>۲۱</sup> مطالعات اندکی ارتباط بین سطح آدیپونکتین و CIMT یا CACS را به‌خصوص در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار داده‌اند.<sup>۲۲</sup> این مطالعه با هدف بررسی ارتباط سطح آدیپونکتین و برخی عوامل خطر کلاسیک با CIMT و CACS به‌عنوان نشانگرهای تحت بالینی آتروسکلروز در بیماران بدون علامت مبتلا به دیابت نوع دو طراحی و اجرا گردید. انتظار می‌رود اطلاعات به‌دست‌آمده از این پژوهش برای طبقه‌بندی عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در مبتلایان بدون علامت دیابت نوع دو استفاده شود.

## روش بررسی

این مطالعه به‌صورت مورد-شاهدی بود که در یک مرکز و در

گردید. میانگین اندازه‌های CIMT کاروتیدهای راست و چپ برای هر بیمار به‌عنوان متوسط CIMT کاروتید ارایه شد.<sup>۲۵</sup> درجه تغییرپذیری بین مشاهده‌گر با بررسی ۳۰ نمونه (۱۵ فرد دیابتی و ۱۵ نفر شاهد) در دو فرصت مجزا ارزیابی شد. ضریب واریانس برای اندازه CIMT کاروتید ۶/۵٪ بود.

اندازه‌گیری CACS به‌روش MSCT انجام شد. تمام شرکت‌کنندگان دو بار اسکن شده و اسکن‌ها در مرکز خوانده شد. برای هر اسکن، CACS به‌روش Agatston score محاسبه شد.<sup>۲۶</sup> داده‌ها با میانه ارایه شده و به‌روش Mann-Whitney U test مقایسه گردید. متغیرهای اسمی در بین گروه‌ها با آزمون  $\chi^2$  مقایسه شد و همبستگی دو متغیری بین متغیرها با آزمون Spearman  $\rho$  تحلیل گردید. برای جستجوی ارتباطات مستقل بین متغیرها، تحلیل رگرسیون خطی چندمتغیری مرحله‌ای به‌کار رفت. P value دوطرفه کم‌تر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. کلیه تحلیل‌های آماری با استفاده از SPSS ویراست ۱۴ انجام گردید.

## یافته‌ها

تعداد ۱۲۳ بیمار دیابتی و ۱۵۲ شاهد سالم در این مطالعه شرکت داشتند. در بین دو گروه مورد و شاهد از لحاظ جنس تفاوت معناداری مشاهده نشد (۴۷٪ مرد در گروه مورد و در مقابل ۴۱٪ مرد در گروه کنترل،  $P=۰/۳۴$ ). در گروه دیابتی میانه طول سال‌های ابتلا به دیابت هفت سال با دامنه ۹-۱ سال بود. تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C به‌طور معنی‌داری در گروه دیابتی در مقایسه با افراد گروه سالم پایین‌تر بود (جدول ۱).

از سوی دیگر قندخون ناشتا، اندازه‌های CIMT کاروتید راست و چپ، میانگین CIMT کاروتید و CACS همگی به‌طور معناداری در گروه بیماران دیابتی نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (جدول ۱). سطوح آدیپونکتین سرم در گروه دیابتی در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود. فشار سیستولی و متوسط فشار شریانی به‌طور معنی‌داری در گروه دیابتی بالاتر بود، اما فشار دیاستولی و BMI در بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت.

در کل جمعیت مورد مطالعه، میانگین CIMT کاروتید به‌طور مثبتی با تری‌گلیسرید ( $P<۰/۰۱$ )، سن ( $P<۰/۰۱$ )،

کافئین خودداری نمایند. با احتساب متوسط دو فشار اندازه‌گیری شده، فشارخون متوسط شریانی با فرمول  $۱/۳$  سیستولی +  $۲/۳$  دیاستولی محاسبه گردید. برش‌نگاری رایانه‌ای ۶۴ قطعه‌ای (Multi (64) Slice CT, MSCT) برای محاسبه CACS و اولتراسونوگرافی برای تعیین CIMT در روزهای مختلف در طول یک‌هفته انجام شد.

نمونه‌های خون پس از ۱۲ ساعت ناشتا در طول شب با استفاده از لوله‌های ونوجکت (Venoject) (TERUMO Co., Dubai, UAE) به‌دست آمد. نمونه‌های گرفته شده به لوله‌های حاوی EDTA منتقل شده و به‌سرعت در ظرف حاوی یخ قرار داده شد. بلافاصله پس از رسیدن نمونه‌ها به آزمایشگاه بیوشیمی پلاسمای خون با استفاده از سانتریفوژ ۲۰۰۰ دور جدا شده و تا زمان بررسی در محفظه  $۶۰^{\circ}\text{C}$  قرار داده شد. میزان قندخون با استفاده از روش کلرمتریک انزیماتیک سنجیده شد. کلسترول تام، HDL و تری‌گلیسرید به‌روش سیستم-آنزیمی RAXT (Pars Azmoon, Tehran, Iran) اندازه‌گیری شد. این اندازه‌گیری‌ها با تحلیل‌گر خودکار (Hitachi 902 autoanalyser, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) انجام شد.

Complement Reaction Protein (CRP) به‌روش الایزا با حساسیت ۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ضریب واریاسیون درونی ۵٪ اندازه‌گیری شد پروتیین واکنشی C (C-reactive protein) دو بار اندازه‌گیری شده و معدل این دو اندازه‌گیری گزارش گردید. غلظت آدیپونکتین پلازما با استفاده از کیت معتبر ساندریچی الایزا (Human Progranulin ELISA Kit, AdipoGen Inc., Seoul, Korea) و پادتن اختصاصی آدیپونکتین اندازه‌گیری شد. ضرایب واریاسیون درون و بین بررسی‌ها ۳/۳٪ و ۴/۷٪ بود.

معاینه شریان‌های کاروتید توسط یک مشاهده‌گر ناآشنا به‌مشخصات نمونه‌های پژوهش، در وضعیت نشسته با استفاده از فراصوت نگار نوع B خطی و با قدرت تفکیک بالا (Esaote My Lab 70X, Indianapolis, IN, USA) انجام گرفت. در هر بیمار حداقل ۴cm از شریان کاروتید مشترک، به‌طور دقیق نزدیک بولب کاروتید برای هر دو شریان کاروتید راست و چپ معاینه شد.

تصویربرداری بر دیواره دور (Far wall) شریان متمرکز شد و ضخامت داخلی - میانی در سه قطعه مجزا از هر شریان شامل قطعه‌ای که بیش‌ترین آسیب آترواسکلروتیک را در بر داشت اندازه گرفته شد. میانگین سه اندازه‌گیری به‌عنوان CIMT کاروتید در آن شریان ارایه

شریانی، فشارهای سیستولی و دیاستولی، نمایه توده بدنی، سن، جنس، طول ابتلا به دیابت و آدیپونکتین برای ساخت مدل به کار رفت. پس از اضافه و حذف کردن متغیرهای متفاوت برای تخمین مدل خطی مطلوب، مدل نهایی ( $R^2=0/189$ ,  $P<0/01$ )، سن ( $\beta=0/424$ ,  $P<0/01$ ) و تری گلیسرید ( $\beta=0/233$ ,  $P=0/01$ ) را به عنوان تعیین گرهای معنادار میانگین CIMT افراد دیابتی شامل گردید.

رویکرد مشابهی برای آشکارسازی تعیین گر CACS بیماران دیابتی انجام گرفت. همان متغیرها به مانند مدل پیشین به شیوه مرحله‌ای به عنوان تعیین گرهای CACS وارد شد. مدل نهایی ( $R^2=0/120$ ,  $P<0/01$ )، سن ( $\beta=0/294$ ,  $P<0/01$ ) و HDL-C ( $\beta=-0/310$ ,  $P<0/01$ ) را به عنوان تعیین گرهای معنادار برای CACS در گروه بیماران دیابتی شامل گردید.

و قندخون ناشتا ( $p=0/496$ ,  $P<0/01$ ) و  $p=0/250$ ) ارتباط داشت. اما زمانی که با متغیر سن کنترل شد تنها ارتباط مثبت با تری گلیسرید معنادار ماند ( $p=0/04$ ,  $P=0/190$ ). در کل جمعیت مورد مطالعه CACS با قندخون ناشتا ( $p=0/151$ ,  $P=0/04$ ) و سن ( $P=0/01$ )،  $p=0/461$ ) ارتباط مثبت و با فشارخون شریانی سیستولی ( $P=0/05$ )،  $p=-0/137$ ) ارتباط معکوس داشت. در گروه مبتلایان به دیابت آدیپونکتین، کلسترول تام، LDL، نشانگر توده بدنی، فشار متوسط شریانی و فشار شریانی هیچ گونه همبستگی معناداری با CIMT یا CACS نشان ندادند ( $P>0/05$ ).

برای تعیین متغیرهایی که می‌توانست پیشگویی کننده CIMT در بیماران مبتلا به دیابت باشد، مدل‌های رگرسیون خطی چند متغیری مرحله‌ای، در گروه بیماران دیابتی ساخته شد. ۱۳ متغیر LDL-C، HDL-C، کلسترول تام، تری گلیسرید، قندخون ناشتا، فشار متوسط

جدول ۱: نشانگرهای بالینی، آدیپونکتین سرم، ضخامت لایه میانی - داخلی شریان کاروتید (CIMT) و درجه کلسیم شریان کرونری (CACS) در گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و گروه شاهد

متغیر	گروه شاهد		p
	میانگین (انحراف معیار) n=۱۵۲	گروه مبتلا به دیابت میانگین (انحراف معیار) n=۱۳۲	
تری گلیسرید (mg/dl) *	۱۷۸ (۹۶)	۱۷۶ (۹۹)	< 0/01
کلسترول تام (mg/dl) **	۱۹۶ (۳۱)	۱۶۹ (۳۹)	< 0/01
کلسترول با تراکم بالا (mg/dl) **	۴۱ (۱۸)	۳۹ (۱۲)	0/01
کلسترول با تراکم پایین (mg/dl) **	۱۱۲ (۲۷)	۹۲ (۲۹)	< 0/01
قندخون ناشتا (mg/dl) **	۹۳/۸ (۱۱)	۱۵۵ (۷۳)	< 0/01
ضخامت ایتیمیا-مدیا کاروتید راست (mm) **	0/۶۸۳ (0/۲۰)	0/۷۱۶ (0/۲۳)	< 0/01
ضخامت ایتیمیا-مدیا کاروتید چپ (mm) **	0/۶۵ (0/۲۲)	0/۷۰ (0/۲۳)	< 0/01
میانگین ضخامت ایتیمیا-مدیا کاروتید (mm) **	0/۶۶۰ (0/۱۸)	0/۷۱۶ (0/۲۲)	< 0/01
امتیاز کلسیم کرونری (Agatston score) *	0/0 (۱)	۱/0 (۱۰۷)	< 0/01
آدیپونکتین ( $\mu\text{g/dl}$ ) *	0/۵ (۱/۳)	0/۱۷ (0/۱۶)	< 0/01
فشارخون سیستولی (mmHg) **	۱۲۴ (۲۰)	۱۳۳ (۲۵)	< 0/01
فشارخون دیاستولی (mmHg) **	۷۷ (۱۵)	۷۸ (۱۴)	0/۷۴۲
فشار خون میانگین (mmHg) **	۹۳ (۱۶)	۹۶ (۱۸)	0/۰۳۴
شاخص توده بدنی ( $\text{kg/m}^2$ ) **	۲۹/۱ (۶/۹)	۲۷/۱ (۵/۷)	0/۱۹۸

داده‌ها به عنوان میانه ارائه شده است. HDL-C: لیپوپروتئین کلسترول با دانسیته بالا. LDL-C: لیپوپروتئین کلسترول با دانسیته پایین. CIMT بیانگر CIMT کاروتید. CACS: امتیاز کلسیم کرونری. BMI: نمایه جرم بدن. \* آزمون آماری مورد استفاده: Mann-Whitney u test \*\* آزمون t غیر وابسته

## بحث

شده است.<sup>۱۹،۳۳</sup> مطالعه حاضر هیچ‌گونه ارتباطی بین سطح آدیپونکتین و CIMT کاروتید در مبتلایان به دیابت نوع دو نشان نداد. اگرچه در مطالعات پیشین ارتباط معکوس بین آدیپونکتین و CIMT در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نشان داده شده است،<sup>۹</sup> اما این ارتباط به‌طور شایع در افراد غیردیابتی نیز مستند شده است.<sup>۳۷-۳۴،۳۸</sup> مطالعه‌ای روی ۲۳۱ بیمار ژاپنی مبتلا به دیابت نوع دو هیچ‌گونه ارتباطی بین آدیپونکتین و CIMT کاروتید نشان نداد.<sup>۳۸</sup>

به‌علاوه در یک مطالعه مشاهده‌ای در ۱۳۰۶ فرد سالم اروپایی<sup>۳۹</sup> و در یک کوهورت از کودکان غیردیابتی آدیپونکتین با CIMT ارتباطی نداشت.<sup>۴۱</sup> این عدم تطابق می‌تواند حاصل معیارهای انتخاب متفاوت در مورد دیابت و یا عوارض قلبی-عروقی بوده یا پیامد تنوع روش‌های درمان بیماران در مطالعات مختلف باشد.

به‌علاوه عوامل ژنتیکی نیز می‌تواند مسئول نتایج متفاوت مربوط به ارتباط آدیپونکتین و CIMT کاروتید در بین گروه‌های نژادی مختلف باشد. مطالعات نشان داده است که کاهش آدیپونکتین در خون می‌تواند پیشگویی‌کننده پیشرفت کوتاه‌مدت CACS در بیماران دیابتی باشد؛<sup>۲۵</sup> با این حال در مطالعه حاضر ارتباطی بین آدیپونکتین سرم و CACS در بیماران دیابتی نوع دو نشان داده نشد. این یافته با دو مطالعه پیشین هم‌خوانی دارد که در این مطالعات نیز هیچ‌گونه ارتباطی بین آدیپونکتین و CACS یافت نشد.<sup>۴۰،۴۱</sup>

علی‌رغم مطالب پیش‌گفته در مورد خواص ضد آتروم‌سازی آدیپونکتین، به‌نظر می‌رسد اثر آدیپونکتین بر رویدادهای آتروسکلروز یا قلبی عروقی پیچیده‌تر از یک نقش حمایتی ساده است. به‌عنوان مثال در مطالعه‌ای روی ۳۰۴۵ جوان بالغ سالم، پس‌از تطابق اعداد مربوط به دور کمر افراد و مقاومت به انسولین، ارتباط غیرمنتظرانه‌ای بین آدیپونکتین و CACS نشان داده شد که به‌نظر می‌رسد با نقش آدیپونکتین در ایجاد آتروسکلروز مغایر باشد.<sup>۸</sup>

در پاره‌ای از مطالعات دیگر نیز یک ارتباط مثبت متناقض‌نما بین سطح آدیپونکتین سرم و پیامدهای نامطلوب در بیماران مبتلا به بیماری واضح قلبی عروقی نشان داده شده است.<sup>۴۲،۴۱</sup> وجود داده‌های به‌ظاهر مغایر با یک‌دیگر ضرورت انجام مطالعه در مورد مکانیسم‌های متفاوتی را که در آن آدیپونکتین بر ایجاد آتروسکلروز و مرحله بیماری عروقی تاثیر می‌گذارد را بیش‌تر می‌نماید. در گروه بیماران دیابتی، سن و سطح تری‌گلیسرید به‌عنوان پیشگویی‌کننده

این مطالعه نشان داد که CIMT و CACS در بیماران دیابتی که هیچ‌گونه بیماری آشکار قلبی-عروقی ندارند در مقایسه با گروه شاهد سالم پس‌از هم‌گون‌سازی جنس و سن بالاتر بود. سطوح آدیپونکتین سرم به‌طور معناداری در گروه دیابتی کم‌تر بود اما هیچ‌گونه ارتباطی میان آدیپونکتین با CIMT و CACS نه در کل جمعیت مورد مطالعه و نه در گروه دیابتی یافت نشد. مهم‌ترین نکته این که یافته‌ها نشان داد CIMT کاروتید با سن و سطوح تری‌گلیسرید ارتباط داشته و می‌تواند با این دو متغیر پیش‌بینی شود. هم‌چنین نکته جالب دیگر در یافته‌های ما این بود که در بیماران مبتلا به دیابت علاوه بر ارتباط مثبت بین سن و CACS، ارتباط مشخصی بین HDL-C و CACS وجود داشت.

آدیپونکتین به‌عنوان یک هورمون ضدالتهابی و ضد آتروم‌سازی در نظر گرفته می‌شود<sup>۱۶،۱۷</sup> که به‌طور منظم بر فرآیندهای عروقی مرتبط با دیابت و آتروسکلروز تاثیر می‌گذارد.<sup>۳۷</sup> این هورمون مکانیسم‌های مختلف آتروم‌سازی شامل بیان مولکول‌های عامل چسبندگی سلول‌های اندوتلیال (Endothelial cell adhesion molecules)، ارتشاح سلول‌های صاف عضلانی و تشکیل سلول‌های حبابی (Foam cells) را مهار می‌کند.<sup>۱۶،۴۰</sup> به‌نظر می‌رسد این اثرات به‌همراه سرکوب ترشح فاکتور نکروز توموری آلفا از ماکروفاژها و افزایش نیتریک اکساید در دسترس، از ایجاد آتروسکلروز جلوگیری می‌نماید.<sup>۵،۲۸</sup> هم‌چنین نقش پیشگیرانه در مقابل پیشرفت دیابت نیز برای آدیپونکتین پیشنهاد شده است.<sup>۳۰،۳۹</sup> مطالعات پیشین نشان داده است که کاهش آدیپونکتین با بیماری عروق کرونر، مقاومت به انسولین، دیابت ملیتوس، چاقی و عوامل خطر سنتی قلبی عروقی در ارتباط است.<sup>۱۹،۱۶،۱۷،۳۰</sup>

در مطالعه حاضر مشخص شد که آتروسکلروز پیش‌بالینی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو بیش‌از افراد سالم شاهد شیوع دارد حتی اگر علائم بالینی درگیری قلبی-عروقی در آنان هنوز بارز نشده باشد. این یافته با مطالعات پیشین در مورد آتروسکلروز پیش‌بالینی در بیماران دیابتی هم‌خوانی دارد.<sup>۳۳،۳۱،۳۰،۴۲</sup> هم‌چنین این مطالعه سطوح پایین‌تر آدیپونکتین سرم را در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد شاهد سالم نشان داد که این یافته نیز در سایر مطالعات به‌خوبی حمایت

بررسی بیش تر دارد. نقش پیشگیرانه معنادار کلسترول HDL-C برای CACS در بیماران دیابتی نوع دو آن چنان که در مطالعه حاضر نشان داده شد، آن را به عنوان پیشگویی کننده احتمالی آتروسکلروز پیش بالینی مطرح می نماید که می تواند در طبقه بندی میزان خطر عوارض قلبی- عروقی در این بیماران کمک کننده باشد.

این مطالعه یافته های پیشین در مورد وجود آتروسکلروز پیش بالینی پیشرفته تر و کاهش آدیپونکتین خون را در بیماران دیابتی نوع دو تأیید کرد ولی هیچ گونه ارتباطی بین تغییرات آدیپونکتین با CIMT کاروتید و CACS به عنوان نشانگرهای آتروسکلروز یافت نشد. این نتایج بر ضرورت انجام مطالعات آینده نگر برای تعیین ارتباط بین آدیپونکتین و آتروسکلروز در بیماران دیابتی تأکید می نماید. به علاوه این مطالعه سطوح تری گلیسرید سرم و کلسترول HDL-C را به عنوان تعیین گرهای احتمالی آتروسکلروز در بیماران دیابتی نوع دو پیشنهاد می نماید.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی آتروسکلروز پیش بالینی در مبتلایان جدید دیابت نوع ۲" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۸۹ به کد ۸۸۸ که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

CIMT کاروتید از نظر آماری معنادار شد. این دو متغیر مسئول حداقل ۲۰٪ تغییرات مقادیر CIMT در بین نمونه ها بود. از آنجا که سن ارتباط مثبت شناخته شده ای با CIMT کاروتید داشته<sup>۲۳</sup> و سطح تری گلیسرید در سایر مطالعات ارتباط مثبتی با CIMT کاروتید نشان داده است این یافته ها قابل انتظار بودند.<sup>۹،۴۴</sup>

به علاوه در این مطالعه نقش سن و کلسترول HDL به عنوان عوامل پیشگویی کننده شدت تراکم کلسیم کرونر (CACS) در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نشان داده شد. این دو عامل نیز با هم مسئول حدود ۳۰٪ تغییرات مقادیر CACS در بین بیماران دیابتی مطالعه حاضر بودند. در مطالعه دیگری روی ۵۱۰ بیمار بدون علامت مبتلا به دیابت نوع دو و بدون سابقه بیماری قلبی- عروقی، سن، جنس مرد، فشارخون بالا، طول مدت ابتلا به دیابت و استفاده از استاتین ها به عنوان پیشگویی کننده های CACS تعیین گردید.<sup>۴</sup>

با این حال مطالعه حاضر ارتباطی بین CACS و جنس، فشارخون و طول مدت ابتلا به دیابت را نشان نداد. کنترل قندخون نیز به عنوان عامل خطر گسترش CACS شناسایی شده است<sup>۱</sup> اما هیچ گونه ارتباطی بین قندخون ناشتا و CACS در بیماران دیابتی مطالعه حاضر وجود نداشت. این اختلاف در یافته ها احتمال ارتباط با پروفایل دارویی متفاوت در بین جوامع مورد مطالعه را مطرح می کند که نیاز به

## References

- Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3165-72.
- Beishuizen ED, van de Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, van der Vijver JC, Meinders AE, et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004;27(12):2887-92.
- Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46(3):413-9.
- Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27(6):713-21.
- Djaberi R, Beishuizen ED, Pereira AM, Rabelink TJ, Smit JW, Tamsma JT, et al. Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008;51(9):1581-93.
- Terry JG, Carr JJ, Tang R, Evans GW, Kouba EO, Shi R et al. Coronary artery calcium outperforms carotid artery intima-media thickness as a noninvasive index of prevalent coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(8):1723-8.
- Fujiwara S, Emoto M, Komatsu M, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, et al. Arterial wall thickness is associated with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10(4):246-52.
- Iglseider B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, Ladurner G, Paulweber B. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 2005;36(12):2577-82.
- Dullaart RP, de Vries R, van Tol A, Sluiter WJ. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender. *Eur J Endocrinol* 2007;156(3):387-94.
- Anand DV, Lim E, Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, et al. Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(23):2218-25.
- Hosoi M, Sato T, Yamagami K, Hasegawa T, Yamakita T, Miyamoto M, et al. Impact of diabetes on coronary stenosis and coronary artery calcification detected by electron-beam computed tomography in symptomatic patients. *Diabetes Care* 2002;25(4):696-701.
- Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of

- diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1438-43.
13. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
  14. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105(18):2231-9.
  15. Steffes MW, Gross MD, Lee DH, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr. Adiponectin, visceral fat, oxidative stress, and early macrovascular disease: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(2):319-26.
  16. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):293-300.
  17. Chen MP, Tsai JC, Chung FM, Yang SS, Hsing LL, Shin SJ, et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(4):821-6.
  18. Barrios V, Gómez-Huelgas R, Rodríguez R, de Pablos-Velasco P. Adiponectin: an emerging cardiovascular risk factor. The REFERENCE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(11):1159-67.
  19. Demarco VG, Dellsperger KC. Adipocyte-derived adiponectin is cardioprotective: fat cells can be our friends. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(6):H2588-9.
  20. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61(5):433-40.
  21. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, Guzmán B, Cassis B, et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2010;138(2):138-44.
  22. Nilsson PM. Is adiponectin and its genetic regulators useful or not for prediction of carotid intima-media thickness and coronary heart disease? *Eur Heart J* 2008;29(3):293-5.
  23. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-S69.
  24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
  25. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
  26. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32.
  27. Mahadev K, Wu X, Donnelly S, Ouedraogo R, Eckhart AD, Goldstein BJ. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2008;78(2):376-84.
  28. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005;111 (6):747-53.
  29. 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(2):534-9.
  30. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004;53(9):2473-8.
  31. Djaberi R, Schuijf JD, Boersma E, Kroft LJ, Pereira AM, Romijn JA, et al. Differences in atherosclerotic plaque burden and morphology between type 1 and 2 diabetes as assessed by multislice computed tomography. *Diabetes Care* 2009;32(8):1507-12.
  32. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, et al. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997;20(4):627-31.
  33. Araki T, Emoto M, Yokoyama H, Maeno T, Hatsuda S, Mori K, et al. The association of plasma adiponectin level with carotid arterial stiffness. *Metabolism* 2006;55(5):587-92.
  34. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS, et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1677-82.
  35. Pilz S, Horejsi R, Möller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4792-6.
  36. Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(12):2758-62.
  37. Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, et al. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thromb Res* 2005;115(6):483-90.
  38. Matsuda M, Kawasaki F, Yamada K, Kanda Y, Saito M, Eto M, et al. Impact of adiposity and plasma adipocytokines on diabetic angiopathies in Japanese Type 2 diabetic subjects. *Diabet Med* 2004;21(8):881-8.
  39. Patel S, Flyvbjerg A, Kozáková M, Frystyk J, Ibrahim IM, Petrie JR, et al. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects. *Eur Heart J* 2008;29(3):386-93.
  40. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, et al. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(3):231-6.
  41. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupperecht HJ, Bickel C, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2008;29(5):649-57.
  42. Maiolino G, Cesari M, Sticchi D, Zanchetta M, Pedon L, Antezza K, et al. Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3333-40.
  43. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24(9):1297-304.
  44. Demarin V, Lisak M, Morović S, Cengić T. Low high-density lipoprotein cholesterol as the possible risk factor for stroke. *Acta Clin Croat* 2010;49(4):429-39.

## Adiponectin and markers of subclinical atherosclerosis in early type 2 diabetes: Evaluation of carotid artery intima-media thickness and coronary artery calcium score

### Abstract

Received: April 09, 2013 Accepted: June 08, 2013

Hossein Fakhrzadeh M.D.<sup>1\*</sup>  
Farshad Sharifi M.D., MPH,  
Ph.D. student<sup>2</sup>  
Neda Mehrdad Ph.D.<sup>3</sup>  
Fatemeh Jafaraghaei M.Sc.<sup>4</sup>  
Zohreh Badamchizadeh B.Sc.<sup>5</sup>  
Neda Nazari B.Sc.<sup>6</sup>

1- Department of Cardiac  
Electrophysiology, Elderly Health  
Research Center, Endocrinology  
and Metabolism Research Institute,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

2- Elderly Health Research Center,  
Endocrinology and Metabolism  
Research Institute, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

3- Department of Endocrinology  
and Metabolism Research Institute,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

4- M.Sc. of Nursing, Nursing  
School, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- B.Sc. of Nursing, Elderly Health  
Research Center, Endocrinology  
and Metabolism Research Institute,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

6- B.Sc. of Nutrition, Kahrizak  
Charity Foundation and Elderly  
Health Research Center,  
Endocrinology and Metabolism  
Research Institute, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

\* Corresponding author: 4th Floor, No: 4,  
Ostad Nejatollahi St., Enghelab Ave.,  
Elderly Health Research Center,  
Endocrinology & Metabolism Research  
Institute, Tehran University Of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-88808082  
E-mail: fakhrzad@tums.ac.ir

**Background:** The aim of this study was to assess the association of serum adiponectin and a set of traditional cardiovascular risk factors with carotid artery intimal-medial thickness (CIMT) and coronary artery calcium score (CACs), as markers of subclinical atherosclerosis in subjects with early type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** Carotid artery intima- media thickness (measured by B-mode ultrasonography), coronary artery calcium score (determined by high resolution computed tomography), serum adiponectin, Fasting blood sugar, serum lipids, body mass index (BMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure were measured in 123 asymptomatic newly diagnosed cases of type 2 diabetes mellitus and 152 age and sex matched healthy control subjects.

**Results:** Serum adiponectin and lipids were significantly lower in those with type 2 diabetes mellitus ( $P < 0.01$ ). Left, right and mean carotid artery intima- media thickness, coronary artery calcium score, fasting blood sugar, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure were significantly higher among diabetic patients compared to healthy controls ( $P < 0.05$ ). Mean carotid artery intima- media thickness was positively and independently related to age ( $P < 0.001$ ) and triglyceride ( $P = 0.01$ ) in diabetic group. Coronary artery calcium score was associated positively with age ( $P = 0.004$ ) and inversely with high density lipoprotein (HDL) cholesterol ( $P = 0.002$ ) among diabetics.

**Conclusion:** Although adiponectin was lower in diabetics compared to controls, it had no significant association with carotid artery intima- media thickness and coronary artery calcium score as markers of subclinical atherosclerosis. In patients with type 2 diabetes in addition to age, serum triglyceride levels are correlated with carotid artery intima- media thickness, while HDL cholesterol is inversely correlated with coronary artery calcium score.

**Keywords:** adiponectin, atherosclerosis, diabetes mellitus type 2.