مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی یازدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۵۷ ـ ۱۵۱ (تیر ۱۳۸۸)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی سطح سرمی ویسفاتین در بیماران مرد مبتلا به سندرم متابولیک

مریم فروغی[۱]، دکترمحمد جواد حسین‌زاده[۱]، دکتر صالح زاهدی‌اصل[۲]، دکتر فرهاد حسین‌پناه[۳]، دکتر امیرعباس مومنان[۳]، دکتر محمدرضا اشراقیان[۱]، دکتر علی اکبر صبور یراقی[۱]

۱) دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران؛ ۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و ۳) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده ی بهداشت، گروه تغذیه و بیوشیمی، دکتر محمد جواد حسین‌زاده؛ e-mail: mjha3@yahoo. com

چکیده

مقدمه: ویسفاتین، یک آدیپوکین شناسایی شده‌ی جدید است و مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهند که ویسفاتین ممکن است اثرهای التهاب‌زایی بالقوه‌ای داشته باشد. از آن‌جا که ارتباط سطح ویسفاتین سرم و سندرم متابولیک مشخص نشده است، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویسفاتین و متغیرهای آنتروپومتریک و سندرم متابولیک انجام شد. مواد و روش‌ها: ۳۷ بیمار مبتلا به سندرم متابولیک و ۳۷ نفر به عنوان گروه شاهد تطابق داده شده از نظر سنی بررسی شدند (با میانگین سنی۱/۶۴±۴۶/۳۵ سال). بیماران مبتلا به سندرم متابولیک براساس معیارهای انجمن بین‌المللی دیابت در سال ۲۰۰۵ شناسایی و شاخص‌های بیوشیمیایی و آنتروپومتریک اندازه‌گیری شدند. میزان ویسفاتین سرم نیز به روش ایمونواسی آنزیمی (EIA) اندازه‌گیری شد. داده‌های بین گروه‌ها با استفاده از آزمون تی مقایسه شدند و ضریب همبستگی پیرسون برای ارزیابی ارتباط بین متغیرهای پیوسته استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شدند. یافته‌ها: میزان ویسفاتین‌سرم در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد پایین‌تر بود لوگ ویسفاتین، به ترتیب ۱/۷۴±۰/۲۷ در برابر ۱/۸۶±۰/۱۳ نانوگرم در میلی‌لیتر). همبستگی معنی‌داری بین سطح ویسفاتین سرم و متغیرهای متابولیک یا آنتروپومتریک در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک یا گروه شاهد وجود نداشت. نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سطح ویسفاتین سرم در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک کمتر از افراد گروه شاهد است، بنابراین نمی‌توان ویسفاتین را به عنوان یک سیتوکین التهاب‌زای جدید در سندرم متابولیک در نظر گرفت.

واژگان کلیدی: ویسفاتین، سندرم متابولیک، آدیپوکین

دریافت مقاله: ۸۷/۹/۲ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۷/۱۲/۱۳ ـ پذیرش مقاله: ۸۷/۱۲/۱۵

مقدمه

سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی گفته می‌شود که شامل مقاومت به انسولین (هیپرانسولینمی)، افزایش فشارخون، دیس‌لیپیدمی و چاقی شکمی است. [۱] سندرم متابولیک وضعیتی با اتیولوژی مبهم و تظاهرات بالینی متعدد است. بنابراین تعریف این سندرم بر اساس اتیولوژی و پاتولوژی امکان‌پذیر نیست و این سندرم بر اساس فنوتیپ تعریف می‌شود. یکی از جدیدترین این تعاریف تعریف انجمن ملی دیابت در سال ۲۰۰۵ است. [۲]

التهاب، یکی از مشخصات سندرم متابولیک است. [۳] عوامل التهابی مثل عامل نکروزدهنده‌ی آلفا (TNF-α)[i] و

i- Tumor Necrosis Factor α

اینترلوکین ۶[i] در ایجاد مقاومت به انسولین نقش بسزایی دارند. یکی از منابع مهم این واسطه‌های التهابی بافت چربی است. [۴] افزایش بافت چربی به خصوص چربی احشایی وابستگی کاملی به عوامل خطرساز بیماری‌های قلبی ـ عروقی مانند عدم تحمل گلوکز، هیپرلیپیدمی و پر فشاری خون دارد، به عنوان علامت اصلی سندرم متابولیک محسوب می‌شود. از آن‌جا که چاقی در تمام جوامع و در کشور ما در حال افزایش است،[۵-۷] در این مطالعه، بررسی نقش عوامل ترشح شده از بافت چربی (ویسفاتین) با هدف کنترل یا بهبود وضعیت افراد مبتلا به چاقی و عوارض ناشی از آن صورت انجام شد.

ویسفاتین، پروتئینی است که به طور عمده در بافت چربی احشایی تولید می‌شود. اگر چه عمده‌ی ویسفاتین در بافت چربی احشایی تولید می‌شود ولی در عضلات اسکلتی، کبد، مغز استخوان و لنفوسیت‌ها نیز دیده می‌شود. [۸] ویسفاتین اولین بار به عنوان عامل رشد سلول‌های B (PBEF)[ii] شناسایی شد. ویژگی‌های بیولوژیک ویسفاتین مشابه ویژگی‌های بعضی از سیتوکین‌ها است به طوری که خاصیت آنتی‌آپوپتوز دارد و تکثیر سلول‌ها را افزایش می‌دهد. [۸]

ویسفاتین دارای عملکرد شبه‌انسولینی است و سبب تحریک برداشت گلوکز در سلول‌های بافت چربی و میوسیت‌ها شده، مانع از آزاد شدن گلوکز از کبد می‌شود. [۹] ویسفاتین به گیرنده‌ی انسولین در جایگاهی غیر از جایگاه اتصال انسولین متصل می‌شود. [۸] ویسفاتین هم‌چنین می‌تواند توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها تولید شود. [۱۰،۱۱] به تازگی ویسفاتین در پلاک‌های آترواسکلروتیک انسان نیز شناسایی شده است[۱۲] و اثبات شده که باعث القای تولید TNF-α و IL-6 در مونوسیت‌های انسان می‌شود. [۱۳] هم‌چنین سطح پلاسمایی ویسفاتین در التهاب حاد ریوی و سپسیس افزایش می‌یابد. مطالعه‌های محدودی به بررسی سطح سرمی ویسفاتین در افراد مبتلا به سندرم متابولیک پرداخته‌اند[۱۴-۱۵] و تنها در یک مطالعه سطح سرمی ویسفاتین در افراد مبتلا به سندرم متابولیک بر اساس تعریف انجمن ملی دیابت اندازه‌گیری شده است. [۱۴]

با توجه به جدید بودن موضوع و وجود تناقض‌ها در معدود مطالعه‌های قبلی[۱۴-۱۷] در مورد ارتباط سطح پلاسمای ویسفاتین با میزان توده‌ی چربی احشای، نمایه‌ی توده‌ی بدن و درصد چربی بدن، و با توجه به عملکرد التهاب‌زایی پیشنهادی برای ویسفاتین و نقش التهاب در پیشرفت و بیماری‌زایی سندرم متابولیک، این مطالعه فرضیه‌ی بالاتر بودن سطح سرمی ویسفاتین و نقش التهابی آن در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک (بدون بیماری دیابت) مورد بررسی قرار داد و همبستگی آن را با شاخص‌های آنتروپومتریک و بیوشیمیایی بررسی کرد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های مورد استفاده در این مطالعه از فاز اول مطالعه‌ی قند و لیپید تهران به دست آمد. [۱۸] مطالعه‌ی قند و لیپید تهران مطالعه‌ای است که به منظور تعیین عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر در جمعیت شهری تهران و اتخاذ اقدام‌های مبتنی بر جمعیت برای تغییر شیوه‌ی زندگی این جمعیت و جلوگیری از سیر پیشرونده‌ی دیابت قندی و دیس‌لیپیدمی در حال انجام است. در مرحله‌ی اول این مطالعه ۱۵۰۰۵ نفر از افراد ۳ تا ۶۹ ساله‌ی منطقه‌ی ۱۳ تهران به روش خوشه‌ای تصادفی انتخاب شدند که ۱۰۳۶۸ نفر از آن‌ها در گروه سنی ۲۰ سال به بالا قرار داشتند و شیوع خام سندرم متابولیک در جمعیت مورد مطالعه ۳۰/۱٪ بود. از بین این نمونه‌ها ۴۰ مرد که دارای معیارهای ورود به مطالعهٔ ما بودند برای آنالیز نهایی انتخاب شدند و ۴۰ مرد از افراد فاقد سندرم متابولیک به عنوان گروه شاهد از بین همان افراد، به گونه‌ای انتخاب شدند که از نظر سنی نزدیک‌ترین گروه به گروه مورد باشند. معیارهای ورود به مطالعه، معیارهای انجمن ملی دیابت برای تشخیص سندرم متابولیک، عدم استعمال دخانیات، عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی ـ عروقی، بیماری‌های متابولیک، گوارشی، آرتریت روماتوئید، لوپوس، عفونت شدید و تروما، جراحی و آلرژی، عدم مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و کورتیکواستروئیدها بود و معیار خروج از مطالعه، پروتئین واکنش‌گر C[iii] بالای ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل اندازه‌گیری قد، وزن، دورکمر، دور باسن و فشارخون سیستولی و دیاستولی بود که بر اساس یک پروتکل استاندارد انجام شد. دقت

i -Interleukin-6
ii -Pre B-cell Colony Enhancing Factor
iii- C-reactive protein

اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی مربوط به قد، دور کمر و باسن ۰/۱ سانتی‌متر و در مورد وزن ۱۰۰ گرم بود. به منظور حذف خطای فردی همه‌ی اندازه‌گیری‌ها توسط دو نفر انجام شد. سنجش‌های آنتروپومتری بعد از درآوردن کفش‌ها و پوشیدن یک لباس سبک توسط شرکت‌کنندگان انجام شد.

توزیع چربی با اندازه‌گیری محیط کمر و باسن و بیان آن به صورت نسبت دور کمر به باسن (WHR)[i] انجام شد. دور کمر در حد واسط حاشیه‌ی تحتانی دنده‌ی آخر و فاز خاصره‌ی قدامی در سطح ناف و دور باسن از روی لباس در بیشترین قطر اندازه‌گیری شدند.

برای اندازه‌گیری فشار خون، فرد به مدت ۱۵ دقیقه استراحت کرد و سپس یک پزشک واجد شرایط، فشار خون فرد را به وسیله‌ی یک دستگاه فشارسنج استاندارد که توسط مؤسسه‌ی استاندارد و تحقیقات صنعتی تنظیم شده بود اندازه‌گیری نمود. دوبار اندازه‌گیری فشارخون حداقل ۳۰ ثانیه با هم فاصله داشتند و میانگین مقدار به دست آمده از دوبار اندازه‌گیری به عنوان فشار خون فرد محسوب شد.

از افراد مورد مطالعه یک نمونه خون بین ساعت ۹-۷ صبح در وضعیت ناشتا (بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی شبانه) و یک نمونه‌ی خون ۲ ساعت بعدراز مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی گرفته شد. نمونه‌ی خون‌ها بر اساس برنامه‌ی استاندارد در وضعیت نشسته گرفته شدند و به فاصله‌ی ۴۵-۳۰ دقیقه بعد از نمونه‌گیری در۳۰۰۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ و سپس سرم‌های به دست آمده در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

غلظت ویسفاتین سرم با روش EIA[ii] با استفاده از کیت فونیکس ساخت کشور آمریکا به شماره‌ی کاتالوگ -EK-003 80 اندازه‌گیری شد. همه‌ی آزمایش‌ها در یک مرحله انجام شد. حساسیت کیت ویسفاتین ۲/۰۳ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و درصد ضریب تغییرات درون آزمونی و برون آزمونی به ترتیب ۵/۲٪ و ۵/۸٪ بود. جذب نوری توسط دستگاه خوانش‌گر الایزا (سان‌رایز، تکن، اتریش) خوانده شد.

غلظت CRP، به روش بسیار حساس ایمونوآنزیمومتریک (IEMA) با استفاده از کیت (Immundiagnostik) ساخت کشور آلمان به شماره‌ی کاتالوگ K 9710s اندازه‌گیری شد. همه‌ی آزمایش‌ها در یک مرحله انجام شد. حساسیت کیت CRP ۰/۱۲۴ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. درصد ضریب تغییرات درون آزمونی و برون آزمونی به ترتیب ۶ درصد و ۱۱/۲ درصد بود. جذب نوری توسط دستگاه خوانش‌گر الایزا (سان‌رایز، تکن، اتریش) خواهند شد.

سطح کلسترول‌تام و تری‌گلیسرید با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون (تهران - ایران) با دستگاه اتوآنالیزور سلکترا ۲[iii] (وایتال، هلند) اندازه‌گیری شد. سطح کلسترول در حضور کلسترول استراز و سطح سرمی تری‌گلیسرید به روش رنگ‌سنجی آنزیماتیک در حضور گلیسرول فسفات‌اکسیداز اندازه‌گیری شد. سطح HDL-C سرم پس از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپو B با محلول فسفوتنگستنات‌اسید اندازه‌گیری شد. آزمایش قند خون در همان روز نمونه‌گیری به روش کالریمتریک با استفاده از گلوکزاکسیداز انجام شد. کالیبره کردن دستگاه اتوآنالیزور سلکترا در همه‌ی روزهای کار آزمایشگاه انجام شد. درصد ضریب تغییرات درون آزمونی و برون آزمونی به ترتیب ۰/۵ و ۲٪ برای کلسترول و ۰/۶ و ۱/۶٪ برای تری‌گلیسرید و ۲/۲٪ برای اندازه‌گیری قند خون بود.

در این مطالعه تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۳ انجام شد. در مورد متغیرهای کمّی ابتدا توزیع با استفاده از آزمون کولموگروف ـ اسمیرنوف بررسی شد که در این مطالعه توزیع همه‌ی متغیرهای کمّی به استثنای متغیر ویسفاتین نرمال بود. به همین دلیل از آزمون‌های پارامتریک برای آنالیز متغیرهای کمّی استفاده شد. تمام مقادیر در متن به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است. با توجه به نرمال نبودن متغیرهای ویسفاتین از تبدیل لگاریتمی به منظور نرمال کردن داده‌ها استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمّی بین دو گروه، از آزمون تی مستقل و برای بررسی رابطه‌ی بین متغیرهای کمّی در هر گروه از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. اختلاف معنی‌دار بودن در سطح $\alpha=0/05$ بررسی شد.

یافته‌ها

از ۸۰ فرد انتخاب شده در این مطالعه ۴۰ نفر در گروه مبتلا به سندرم متابولیک و ۴۰ نفر در گروه شاهد قرار داشتند. در مجموع ۷۴ نفر مورد بررسی قرار گرفتند و ۶ نفر به علت بالا بودن CRP از مطالعه حذف شدند.

i- Waist-to-Hip Ratio
ii- Enzyme Immuno Assay
iii- Auto Analyzer Selectra

ویژگی‌های تن‌سنجی و سطح سرمی ویسفاتین به تفکیک گروه‌ها در جدول ۱ آمده است. میانگین نمایه‌ی توده‌ی بدن، وزن، دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن در گروه مبتلا به سندرم متابولیک نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود (P<۰/۰۵) (جدول۱).

جدول ۱- مقایسه‌ی میانگین شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی در گروههای مورد مطالعه*

شاخص‌ها	گروه مبتلا سندرم متابولیک (تعداد=۳۷)	گروه شاهد (تعداد=۳۷)	مقدار P†
وزن (کیلوگرم)	۸۳/۲±۱/۵۲	۶۳/۴±۱/۸۸	۰/۰۰۱
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۳۴/۶۲±۰/۵۵	۲۶/۵۵±۰/۶۵	۰/۰۰۱
دور کمر (سانتی‌متر)	۱۰۶/۰۳±۱/۱۵	۸۶/۹±۱/۵۵	۰/۰۰۱
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۹۱±۰/۰۰	۰/۸۵±۰/۰۱	۰/۰۰۱
فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)	۱۲۳/۷±۳/۰۹	۱۱۲/۷±۲/۴۳	۰/۰۰۱
فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	۸۳/۰۵±۱/۴۲	۷۳/۴±۱/۲۱	۰/۰۰۱
تری گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۲۵۶/۷±۱۹/۴۲	۱۴۶/۹±۱۳/۲۸	۰/۰۰۰
کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۲۴۳±۸/۶۸	۲۱۶/۷±۷/۵۸	۰/۰۲۵
HDL-C (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۳۸/۹±۱/۱۴	۴۷/۲۶±۱/۸۱	۰/۰۰۰
LDL-C (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۵۰/۷±۷/۹۳	۱۴۰/۱±۶/۴	۰/۳
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۰۳/۴±۲/۷۹	۸۸/۶±۱/۵۷	۰/۰۰۲
قند خون ۲ ساعته (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۴۶/۵±۸/۰۲	۱۱۹/۲۵±۸/۵۰	۰/۰۲
ویسفاتین‡ (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۵۵/۹۳(۶۲/۶-۵۰/۷۲)	۷۵/۳۱(۸۲/۰۶-۶۹/۰۸)	۰/۰۱

* تمام مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. † آزمون تی مستقل؛ ‡ مقدار ویسفاتین به صورت میانگین هندسی و فاصله‌ی اطمینان بیان شده است.

جدول ۲- مقدار همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمّی بررسی شده با لوگ ویسفاتین در گروه‌های مورد مطالعه

متغیرها	گروه مبتلا به سندرم متابولیک (تعداد=۳۷)	گروه شاهد (تعداد=۳۷)
	r	r
سن	-۰/۱*	-۰/۱۴*
وزن (کیلوگرم)	-۰/۰۴*	۰/۰۰۲*
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	-۰/۱*	-۰/۸۶*
دور کمر (سانتی‌متر)	-۰/۰۸*	-۰/۱۳*
نسبت دور کمر به باسن	۰/۱۳۲*	-۰/۱۵*
فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)	۰/۰۶*	۰/۰۹*
فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	۰/۰۴*	-۰/۱۶*
تری گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۰/۱۸*	-۰/۲۹*
کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۰/۲۲*	۰/۱۲*
HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۰/۰۵*	۰/۰۷*
LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۰/۱۱*	-۰/۰۴*
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۰/۱۷*	-۰/۰۷*
قند خون ۲ ساعت بعد (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۰/۲۵*	۰/۰۹*

* Non Significant

غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام، قند خون ناشتا و قند خون ۲ ساعته در گروه مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر از گروه شاهد بود و غلظت ویسفاتین سرم و HDL-C سرم در گروه مبتلا به سندرم متابولیک به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (P=۰/۰۱ و P<۰/۰۱) (جدول۲). غلظت LDL-C سرم در دو گروه مبتلا به سندرم متابولیک و گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت (P ≥۰/۰۵) (جدول۱).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که بین سطح سرمی ویسفاتین و متغیرهای سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن و دور کمر، نسبت دور کمر به باسن و فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه مبتلا به سندرم متابولیک و شاهد ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. بین سطح سرمی ویسفاتین و فراسنج‌های بیوشیمیایی و تری‌گلیسرید، کلسترول تام سرم، LDL-C، HDL-C، قند خون ناشتا و قند خون ۲ ساعته ارتباط مثبت معنی‌داری دیده نشد (جدول۲).

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، غلظت ویسفاتین سرم در افراد مبتلا به سندرم متابولیک نسبت به گروه شاهد پایین‌تر بود. یافته‌ها مطالعه‌های قبلی در این رابطه با یافته‌های بررسی فعلی مغایرت دارد. ژونگ و فیلدپاتوس در مطالعه‌ای در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک مشاهده نمودند که غلظت ویسفاتین سرم در افراد مبتلا به سندرم متابولیک افزایش می‌یابد. [۱۴،۱۵] از دلایل متفاوت بودن یافته‌های بررسی ما با این دو مطالعه می‌توان به تفاوت در معیارهای ورود به مطالعه اشاره کرد. در مطالعه‌ی ما افراد در مرحله‌ی قبل از ابتلا به دیابت انتخاب شدند و هیچ نوع داروی ضد التهابی یا کاهنده‌ی قند خون مصرف نمی‌کردند در حالی‌که در مطالعه‌ی ژونگ و همکاران ۸۸٪ افراد مبتلا به سندرم متابولیک داروی آسپرین و ۸٪ داروی کاهنده‌ی قند خون مصرف می‌کردند. [۱۴]

ممکن است کاهش سطح ویسفاتین سرم با افزایش اسیدهای چرب آزاد ناشی از لیپولیز بافت چربی (اسیدهای چرب آزاد اولئیک و پالمتیک) ناشی از سندرم متابولیک قابل توجیه باشد. افزایش چربی احشایی در سندرم متابولیک منجر به افزایش جریان اسیدهای چرب آزاد می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط ون و همکاران انجام شد، یافته‌ها نشان داد که افزودن اسیدهای چرب آزاد اولئیک و پالمتیک در محیط کشت سلول‌های 3T3L1 منجر به مهار عملکرد انسولین به منظور انتقال گلوکز به داخل سلول‌های بافت چربی (پری آدیپوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها) می‌شود. از آن‌جا که انتقال گلوکز به داخل بافت چربی وابسته به انسولین است به نظر می‌رسد که اسیدهای چرب آزاد به ویژه پالمیتات در کاهش حساسیت انسولین یا به عبارت دیگر افزایش مقاومت انسولین نقش بسزایی دارند. از آن‌جا که ویسفاتین و انسولین عملکرد مشابهی دارند (ذخیره‌ی تری‌گلیسرید در بافت چربی و کمک به انتقال گلوکز) و بر اساس نظریه که افزایش یک سیگنال آنابولیک، سیگنال آنابولیک دیگر را کاهش می‌دهد، این احتمال وجود دارد که در هنگام وجود انسولین در محیط، نیاز به سیگنال آنابولیک دیگر (سیگنال آنابولیک ویسفاتین) از طریق مسیر گیرنده‌ی انسولین کاهش یابد. [۱۹] هم‌چنین ون در مطالعه‌ب خود نشان داد که افزودن اسیدهای چرب اولئیک و پالمیتات باعث کاهش بیان mRNA ویسفاتین در سلول‌های کشت داده‌ی 3T3L1 می‌شود و این کاهش وابسته به دوز اسیدهای چرب افزوده شده است. [۱۹] یافته‌های مشابهی در مطالعه‌ی مک‌لارن نیز مشاهده شد. [۲۰]

کاهش میزان ویسفاتین مشاهده شده از طریق سازوکار وابسته به انسولین نیز می‌تواند قابل توجیه باشد. در مطالعه‌ی مک‌لارن که در سلول‌های کشت داده شده‌ی چربی انجام شد، مشاهده گردید که انسولین بیان ویسفاتین را هم در پری‌آدیپوسیت‌ها و هم آدیپوسیت‌ها کاهش می‌دهد.

در این مطالعه افراد بیمار مبتلا به سندرم متابولیک دارای وزن، نمایه‌ی توده‌ی بدن، دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن بالاتری نسبت به گروه شاهد بودند، با این وجود ارتباط معنی‌داری بین سطح ویسفاتین سرم با شاخص‌های آنتروپومتریک مشاهده نشد. از آن‌جا که ویسفاتین در ابتدا به عنوان عاملی که ژن آن به طور عمده توسط بافت چربی احشایی بیان می‌شود[۸] شناسایی شد، این فرضیه بنا گذاشته شد که ویسفاتین را می‌توان به عنوان یک نشان‌گر حجم بافت چربی احشایی در نظر گرفت و انتظار می‌رود که سطح ویسفاتین سرم با دور کمر و WHR ارتباط داشته باشد. فوکوهارا و همکاران برای اولین بار نشان دادند که سطح سرمی ویسفاتین ارتباط مثبت معنی‌داری با میزان چربی احشایی در انسان‌ها دارد. هرچند در برخی مطالعه‌ها ارتباط

مثبت معنی‌داری بین بیان ژن ویسفاتین بافت چربی با سطح پلاسمایی آن با BMI دیده شده است،[۱۷-۲۱] ولی در برخی از مطالعه‌های جدید ارتباطی بین سطح سرمی ویسفاتین و BMI مشاهده نشده است. حتی در برخی از مطالعه‌ها ارتباط منفی معنی‌داری بین سطح سرمی ویسفاتین و BMI دیده می‌شود.[۱۶،۲۲] ممکن است تفاوت مشاهده شده در بیان ژن ویسفاتین در بافت چربی زیر جلدی و بافت چربی احشایی تا حدودی پاسخ‌گوی یافته‌های متناقض مشاهده شده در مطالعه‌ها باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ی وارما و همکاران،[۲۳] بیان ژن ویسفاتین در بافت چربی احشایی ارتباط مثبت معنی‌داری با BMI داشت در مقابل بیان ژن ویسفاتین در بافت چربی زیر جلدی ارتباط منفی معنی‌داری با BMI دارد. بر اساس یافته‌های این مطالعه می‌توان این فرضیه را مطرح نمود که بیان ژن ویسفاتین در دو بافت چربی احشایی و زیر جلدی متفاوت بوده فراوانی نسبی mRNA ویسفاتین در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیر جلدی بستگی به درجه‌ی چاقی افراد دارد به طوری که ممکن است افزایش ترشح ویسفاتین ناشی از بافت چربی احشایی به واسطه‌ی کاهش بیان ژن ویسفاتین در بافت چربی زیر جلدی متعادل شود.

در مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی ویسفاتین و قند خون ناشتا (FBS)[i] در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک دیده نشد. یافته‌های مطالعه‌ی ما مشابه اغلب مطالعه‌های قبلی بود[۱۴،۲۴] به طوری‌که در این مطالعه‌ها نیز ویسفاتین سرم در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک ارتباط معنی‌داری با FBS و حساسیت انسولین ندارد. اگرچه یافته‌های این مطالعه تنها با مطالعه‌ی هایدر و همکاران تفاوت دارد. [۲۵] هایدر در مطالعه‌ای نشان داد که تزریق گلوکز می‌تواند ترشح ویسفاتین را تحریک نماید و این تحریک به وسیله‌ی تزریق همزمان انسولین یا سوماتوستاتین مهار می‌شود. علاوه بر این، افزایش سطح ویسفاتین سرم در یک گروه از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ دیده شده است. با توجه به این که ژن ویسفاتین در منطقه 7q22. 3 قرار دارد، گزارش شده که این منطقه‌ی با فنوتیپ‌های مرتبط با سندرم متابولیک، TG و HDL در ارتباط است. [۲۶-۲۸] هم‌چنین در منطقه‌ی 7q22. 3 کروموزوم انسان، ژن دیگری به نام PIK3CG (فسفواینوزیتید ـ ۳- کیناز) قرار دارد که بر متابولیسم گلوکز و لیپید از طریق مسیر سیگنالی انسولین/IGF-1 اثر می‌گذارد. [۲۹] ممکن است ویسفاتین از این طریق نیز در متابولیسم گلوکز نقش داشته باشد هرچند که این ارتباط مانند مطالعه‌های قبلی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک دیده نشد.

بیماران مبتلا به سندرم متابولیک در مطالعه‌ی ما دارای سطح بالاتر کلسترول تام و تری‌گلیسرید و پایین‌تر HDL-C نسبت به گروه شاهد بودند. یافته‌های مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌داری را بین سطح ویسفاتین سرم با پروفایل لیپید (LDL, HDL, TC,TG) نشان نداد. هر چند نتایج این مطالعه مشابه با برخی مطالعه‌ها قبلی[۳۰،۲۴] بود، از طرف دیگر در چند مطالعه ارتباط معنی‌داری بین سطح ویسفاتین سرم و پروفایل لیپیدی مشاهده شد، به عنوان مثال چن در مطالعه‌ی خود نشان داد که در زنان مبتلا به سندرم متابولیک، ویسفاتین سرم ارتباط منفی با LDL-C دارد ولی در مردان این ارتباط دیده نشد. [۳۱] با توجه به اینکه مهار پروتئین ناقل کلسترول استر سطح HDL-C را افزایش و سطح LDL-C را کاهش می‌دهد، یک سازوکار پیشنهادی برای هوموستاز کلسترول سرم ممکن است مهار پروتئین ناقل کلسترول‌استر توسط ویسفاتین باشد. تفاوت جنسی مشاهده شده در مورد ارتباط ویسفاتین با سطح کلسترول ممکن است ناشی از اثر هورمون استروژن باشد. استروژن احتمال دارد که از طریق تنظیم ویسفاتین در مهار پروتئین ناقل کلسترول‌استراز در هوموستاز کلسترول عمل کند و بنابراین ویسفاتین ممکن است در هوموستاز لیپید به خصوص در زنان نقش داشته باشد. بنابراین دو عامل جنس و ژنتیک می‌تواند تأثیر اساسی بر عملکرد ویسفاتین در متابولیسم لیپید داشته باشند.

از محدودیت‌های این مطالعه حجم نمونه‌ی کم مورد بررسی در این مطالعه است و با توجه به این‌که توزیع ویسفاتین در جامعه‌ی مورد بررسی نرمال نیست، انجام مطالعه‌ی مشابه با حجم نمونه‌ی بیشتر توصیه می‌گردد.

به طور کلی در این مطالعه، ارتباط آماری معنی‌داری بین سطح ویسفاتین سرم و متغیرهای آنتروپومتری و یا هیچ‌یک از فراسنج‌های بیوشیمیایی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و گروه شاهد دیده نشد و از آن‌جا که سطح ویسفاتین سرم در افراد مبتلا به سندرم متابولیک کمتر از گروه شاهد بود؛ به نظر می‌رسد که در بیماری سندرم متابولیک نمی‌توان نقشی را برای ویسفاتین به عنوان یک عامل التهاب‌زا در نظر گرفت.

i - Fasting Blood Sugar

References

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes1988; 37: 1595–607.
2. International Diabetes Federation. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005. Available From: URL: http://www.idf.org/home/index.cfm? Unode =32EF2063-B966-468F-928C-A5682A4E3910.
3. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107: 391-7.
4. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and betacell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 2002; 32 Suppl 3: 24-34.
5. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 2004; 116: 337-50.
6. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20-70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. Obes Rev 2007; 8: 3-10
7. Dastgiri S, Mahdavi R, TuTunchi H, Faramarzi E. Prevalence of obesity, food choices and socio-economic status: a cross-sectional study in the north-west of Iran. Public Health Nutr 2006; 9: 996 -1000.
8. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005; 21: 307: 366-7.
9. Sethi J K. Visfatin Is PBEF/Visfatin/Nampt an Authentic Adipokine Relevant to the Metabolic Syndrome? Curr Hypertens Rep 2007; 9: 33-8.
10. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor.Cellular and Molecular Biology 1994; 14: 1431-7.
11. McGlothlin JR , Gao L, Lavoie T, Simon B A, Easley RB, Ma SF, et al. Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor. Biochem Genet 2005; 43: 127-141.
12. Dahl T B, Yndestad A, Skjelland M, Oie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role ininflammation and plaque destabilization. Circulation 2007; 115: 972-80.
13. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. Arthritis Rheum 2007; 56: 2829-39.
14. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69: 878-84.
15. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 2008; 38: 71-2.
16. Chen M P, Chung F M, Chang D M, Tsai J C, Huang H F, Shin S J, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 295-9.
17. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR , et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes 2005; 54: 2911-6.
18. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61: 29-37.
19. Wen Y, Wang HW, Wu J, Lu HL, Hu XF, Cianflone K. Effects of fatty acid regulation on visfatin gene expression in adipocytes. Chin Med J (Engl) 2006; 119: 1701-8.
20. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 490-7.
21. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocełak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. Metabolism: Metabolism. 2007; 56: 1131-4.
22. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3165-70.
23. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 666-72.
24. Seo JA, Jang ES, Kim BG, Ryu OH, Kim HY, Lee KW, et al. Plasma visfatin levels are positively associated with circulating interleukin-6 in apparently healthy Korean women. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79: 108-11.
25. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1578-81.
26. Adeyemo AA, Johnson T, Acheampong J, Oli J, Okafor G, Amoah A, et al.A genome-wide quantitative trait linkage analysis for serum lipids in type 2 diabetes in an African population. Atherosclerosis 2005; 181: 389-97.
27. Wu X, Cooper R.S, Borecki I, Hanis C, Bray M, Lewis C.E, et al. A combined analysis of genomewide linkage scans for body mass index from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Blood Pressure Program. Am J Hum Genet 2002; 70: 1247-56.
28. Arya R, Blangero J, Williams K, Almasy L, Dyer TD, Leach RJ, et al. Factors of insulin-resistance syndrome-related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans. Diabetes 2002; 51: 841-7.
29. Vanhaesebroeck B, Ali K, Bilancio A, Geering B, Foukas LC. Signalling by PI3K isoforms: insights from gene-targeted mice. Trends Biochem Sci 2005; 30: 194-204.
30. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. VisfatinVisfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J Immunol 2007;178: 1748-58.
31. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Wu MT, et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. Metabolism 2007; 56: 1216-20.

Original Article

Serum Visfatin Concentration in Patients with Metabolic Syndrome

Foroughi M[1], Hosseinzadeh MJ[1], Zahediasl S[2], Hoseinpanah F[3],Momenan AA[3], Eshraghiyan MR[1] , Saboor Yaraghi AA[1]
[1]Department of Nutrition and Biochemistry, School of Public Health and Institute of Public Health Research, Tehran University of Medical Sciences, [2]Endocrine Research Center, and [3]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University, of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran
e-mail: mjha3@yahoo.com

Abstract

Introduction: Recent studies indicate that Visfatin, a newly identified adipocytokine, may have potential proinflammatory effects. Since, the relationship between serum visfatin levels and metabolic syndrome (MetS) has not been established, the aim of this study was to explore the association between serum visfatin levels and anthropometric variables and the metabolic syndrome. Materials and Methods: Thirty-seven patients with MetS and 37 age matched controls (mean age 46.35±1.6 years) were included. Metabolic syndrome in patients was defined based on the 2005 criteria of the International Diabetes Federation, and anthropometric and biochemical profiles were documented. Serum Visfatin was measured using an enzyme immunoassay (EIA) kit. Using the t-test, data were compared between groups and Pearson's correlation coefficient was used to evaluate the relationship between continuous variables. P values <0.05 were considered as statistically significant. Results: Serum Visfatin level was significantly lower in metabolic syndrome patients (P<0. 05) compared controls, log visfatin: 1.74 ± 0.27ng/ml vs. 1.86 ±0.13 ng/ml, respectively. There was no significant correlation between serum visfatin levels and any anthropometric or any metabolic parameters in patients with metabolic syndrome or the control group. Conclusions: The results of this study showed that serum visfatin level was decreased in patients with MetS, indicating that Visfatin cannot be considered as a new proinflammatory adipocytokine for the metabolic syndrome.

Keywords: Visfatin, Metabolic syndrome, Adipokine