

ایریزین، نشان گر زیستی جدید در تشخیص تصلب شریان و سکته قلبی

آزیتا فتاحیان^۱، دکتر هاشم نیری^۲، دکتر معصومه صادقی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اندازه‌گیری نشان گر زیستی، یکی از اصلی‌ترین روش‌ها برای تشخیص بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شود. به تازگی، ایریزین به عنوان یکی از نشان‌گرهای زیستی احتمالی برای تشخیص سکته قلبی (Myocardial infarction یا MI) مطرح شده است. این پروتئین، یک مایوکین است که در اثر ورزش از بافت ماهیچه‌ای ترشح می‌شود. در افرادی که در آن‌ها سکته قلبی رخ داده است، مقدار این پروتئین به صورت معنی‌داری کاهش می‌یابد. بنا بر این، هدف تحقیق حاضر بررسی غلظت ایریزین در مردان مبتلا به تصلب شریان (Atherosclerosis) و دچار سکته قلبی، در مقایسه با مردان گروه شاهد بود.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مورد-شاهدی مقطعی بر روی ۷۵ مرد ۷۰-۳۰ ساله‌ی ساکن اصفهان در سه گروه ۲۵ نفری بیماران دچار سکته قلبی، بیماران دارای آنژیوگرافی مثبت (مبتلا به تصلب شریان) و افراد سالم با آنژیوگرافی منفی انجام شد. در ابتدا، شاخص‌های تن‌سنجی در کل بیماران اندازه‌گیری شد. از بیماران گروه سکته قلبی، در ظرف ۴۸ ساعت پس از شروع درد قفسه‌ی سینه خون‌گیری انجام و غلظت سرمی تریپونین، ایریزین، hsCRP (High-sensitivity C-reactive protein) و CK-MB (Creatine kinase-MB) در آنان اندازه‌گیری شد. از بیماران گروه شاهد و بیماران با آنژیوگرافی مثبت، به صورت ناشتا خون‌گیری به عمل آمد و غلظت سرمی پروفایل لیپیدی، ایریزین و hsCRP در آن‌ها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: غلظت ایریزین در بیمارانی که در آن‌ها سکته قلبی رخ داده بود و همچنین، در افراد مبتلا به تصلب شریان به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. اما، میان غلظت ایریزین در گروه سکته قلبی و مبتلا به تصلب شریان تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: احتمال می‌رود کاهش ایریزین در افرادی که سکته قلبی در آن‌ها رخ داده است، یک مکانیسم محافظتی برای قلب باشد؛ چرا که به دلیل اثرات ایریزین در افزایش ترموژنز، اگر ایریزین کاهش نیابد، این احتمال وجود دارد که خسارت بافتی در اثر کمبود انرژی بیشتر باشد.

واژگان کلیدی: ایریزین، نشان گر زیستی، سکته قلبی، تصلب شریان

ارجاع: فتاحیان آزیتا، نیری هاشم، صادقی معصومه. نشان گر زیستی جدید در تشخیص تصلب شریان و سکته قلبی. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۰): ۱۵۱۶-۱۵۰۶

مقدمه

ایریزین (Irisin) یک گلیکوپپتید جدید است که حین تمرینات ورزشی از ماهیچه ترشح می‌شود و در بافت‌ها و سلول‌های دیگر از قبیل سلول‌های

اندوتلیال سینوزودال کبدی، سلول‌های کوپفر (Kupffer cells) و سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی توزیع شده است. بر طبق مطالعات انجام شده، ایریزین حاصل شکست پرتئولیتیک در پروتئین FNDC5

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه بیوشیمی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بازتوانی قلبی، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

و بافت کلیه می‌گردد. احتمال می‌رود کاهش این پروتئین پس از سکته‌ی قلبی به دلایل زیر واقع شود: مشخصه‌ی سکته‌ی قلبی، کاهش اکسیژن است و ۳۰ دقیقه ایسکمی باعث کاهش ATP (Adenosine triphosphate) میوکارد تا ۵۰ درصد خواهد شد؛ در حالی که بازگشت به شرایط هواز، باعث افزایش ATP فقط تا ۶۰ درصد حالت کنترل می‌شود. غلظت بالای ایریزین، به دلیل خواص غیر جفت شونده‌اش، باعث از دست رفتن ATP می‌شود. کاهش تدریجی در سطوح سرمی و بافتی ایریزین، به منظور حفاظت از سلول‌های میوکارد و صرفه‌جویی در انرژی انجام می‌شود و باعث بالا رفتن ذخیره‌ی انرژی سلول‌های میوکارد ایسکمی شده خواهد شد؛ این وقایع با جلوگیری از هدر رفتن ATP رخ خواهند داد. هنگامی که ایریزین بیشتر باشد، خواص غیر جفت شونده‌اش باعث از دست رفتن ATP بیشتر و تولید گرمای بیشتری خواهد شد. احتمال می‌رود که اگر سطوح ایریزین در سکته‌ی قلبی کاهش نیابد، سلول‌های میوکارد و سایر سلول‌ها آسیب بیشتری متحمل می‌شوند و بافت قلبی که تشنه‌ی انرژی است، سریع‌تر به سمت نکروز پیش خواهد رفت.

بنابراین، احتمال می‌رود با مسدود کردن تولید ایریزین جدید، بافت‌های قلبی تا حدودی از آسیب در امان بمانند. کاهش ایریزین، به عنوان یک عامل غیر جفت شونده‌ی در گردش، مصرف ATP را مهار می‌کند و باعث حیات سلول و تا حدودی مهار نکروز خواهد شد. احتمال می‌رود بروز سکته‌ی قلبی با ایریزین در گردش که پس از تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد، رابطه داشته باشد. همانند مدل‌های

(Fibronectin type III domain-containing) است. سطوح ایریزین در موش و انسان پس از تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد.

ایریزین، اثرات قدرتمندی بر روی فرایند قهوه‌ای کردن بافت‌های چربی سفید، هم در بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی دارد. سطوح در حد نانو مولار این پروتئین، UCP1 (Uncoupling protein 1) را در کشت اولیه‌ی سلول‌های چربی سفید تا حد ۵۰ برابر یا بالاتر افزایش می‌دهد که باعث افزایش تنفس می‌شود. مهم‌تر از همه این که، انتقال ایریزین توسط وکتور ویروسی که تنها باعث افزایش نسبی (۳ برابری) در سطح ایریزین در گردش می‌شود، باعث تحریک افزایش ۲۰-۱۰ برابری در UCP1، افزایش مصرف انرژی و بهبود تحمل گلوکز در موش‌های تحت تغذیه‌ی پر چربی خواهد شد.

از آن جایی که همین میزان افزایش در حین ورزش در موش و انسان نیز دیده می‌شود، احتمال می‌رود که ایریزین حداقل مسؤول برخی از اثرات سودمند ورزش بر روی فرایند قهوه‌ای شدن بافت چربی و افزایش مصرف انرژی باشد (۱-۳).

علاوه بر بررسی اثرات ورزش بر غلظت این پروتئین، میزان غلظت این پروتئین در شرایط بیماری نیز بررسی شده است. طی تحقیقاتی که به تازگی انجام گرفته است، سطوح در گردش ایریزین پس از رخ دادن سکته‌ی قلبی در موش و انسان بررسی شده است. در اولین مطالعاتی که بر روی موش‌های صحرائی صورت گرفته بود، مشخص شد که القای سکته‌ی قلبی از طریق تزریق زیرپوستی ایزوپروتونول، باعث کاهش سطوح بیان و رهاسازی ایریزین سرم در بافت‌های ماهیچه‌ی قلبی و اسکلتی

بودند که به تعداد مساوی در سه گروه افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، افرادی که یک سکته‌ی قلبی را در ۴۸ ساعت گذشته پشت سر گذاشته بودند و مردان سالم ساکن اصفهان جای گرفتند.

از بین افرادی که به دلیل درد قفسه‌ی سینه به اورژانس بیمارستان‌ها مراجعه کرده بودند، بیماران تریپتونین مثبت کسه دارای CK-MB (Creatine kinase-MB) بالاتر از سالم بودند و بیشتر از ۴۸ ساعت از شروع درد قفسه‌ی سینه‌ی آن‌ها نگذشته بود، در گروه بیماران سکته‌ی قلبی قرار گرفتند (۱۱-۱۲).

همچنین، افرادی که جهت انجام آنژیوگرافی قلبی به بیمارستان مراجعه کرده بودند، بر طبق معیارهای ورود به مطالعه، غربال شدند و از بین آن‌ها، دو گروه افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر و افراد گروه شاهد برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. به این صورت که افرادی که نتیجه‌ی آنژیوگرافی قلب آنان در حدود ۷۰ درصد گرفتگی عروق بود، جزء گروه بیماران عروق کرونر و افرادی که نتیجه‌ی آنژیوگرافی قلب آنان عدم گرفتگی را نشان می‌داد، جزء گروه شاهد قرار گرفتند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماری‌های دیابت، کلیوی و تیروئیدی، مصرف داروهای کورتیکو استروئید و کاهنده‌ی چربی خون، کاهش وزن (بیشتر از ۲ کیلوگرم) و پیروی از رژیم غذایی خاص در شش ماهه‌ی اخیر بودند. در این سه گروه، تعدادی از افراد دچار بیماری فشار خون بالا بودند و داروی فشار خون مصرف می‌کردند که طبق نظر متخصص آمار، در سه گروه هماهنگی ایجاد گردید و تعداد مشخصی از این افراد در هر گروه قرار

حیوانی، در انسان نیز غلظت ایریزین سرم و بزاق، با سکته‌ی قلبی مرتبط است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ایریزین می‌تواند نشان دهنده سکته‌ی قلبی و یک نشانگر بیولوژیکی برای سکته‌ی قلبی باشد.

این مطالعه، اولین مطالعه‌ای بود که ایریزین را به عنوان یک نشانگر زیستی احتمالی معرفی کرد (۴). طی مطالعات بعدی نیز که بر روی انسان‌ها صورت گرفت، همین نتایج به دست آمد (۵). همچنین، بر طبق نتایج مطالعه‌ای که بر روی افراد با خطر بالای بیماری‌های قلبی - عروقی انجام گرفت، مشخص شد که سطوح ایریزین در این افراد نیز کاهش یافته است (۶-۷).

سکته‌ی قلبی در ایران علت مهم مرگ و میر است و در این زمینه، عوامل مربوط از جمله سن، جنس، پروفایل لیپیدی، نوع سکنه و سوابق بالینی ابتلا به دیابت، فشار خون بالا و نارسایی قلب به عنوان عوامل خطر معرفی شده است (۸-۱۰)؛ از این رو، پرداختن به این موضوع یک ضرورت محسوب می‌شود که «آیا کاهش ایریزین در بیماران قلبی - عروقی، می‌تواند نشانه‌ای از وقوع یک سکته‌ی قلبی در آینده باشد؟». هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی سطح ایریزین در افراد مبتلا به تصلب شریان و همچنین پس از رخ دادن سکته‌ی قلبی بود.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که با همکاری دانشگاه آزاد فلاورجان و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید. جامعه‌ی پژوهش، ۷۵ مرد ۳۰-۷۰ ساله با نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) ۲۰-۳۰ کیلوگرم بر متر مربع،

گرفتند. پس از توضیح اهداف مطالعه، از تمام افراد شرکت کننده، رضایت کتبی گرفته شد.

اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی (شامل قد، وزن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، دور کمر، دور باسن، دور کمر به دور باسن) با توجه به اثر مهم آن بر روی بیماری‌های قلبی و افزایش فشار خون (۷-۱۲)، بر روی تمامی افراد شرکت کننده صورت گرفت. نمونه‌گیری خون در گروه شاهد و مبتلا به بیماری عروق کرونر به صورت ناشتا و در گروه سکته‌ی قلبی ظرف ۴۸ ساعت پس از وقوع سکته‌ی قلبی به عمل آمد. سرم افراد پس از جداسازی، برای انجام آزمایش‌ها در دمای °C ۲۵- نگهداری شد. از سرم بیماران سکته‌ی قلبی آزمایش‌های تریپونین، CK-MB، hs-CRP (High-sensitivity C-reactive protein) و ایریزین به عمل آمد. از سرم بیماران عروق کرونر و گروه شاهد، اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی لیپیدهای سرم شامل کلسترول تام، تری‌گلسرید، HDL-C (High density lipoprotein-Cholestrol) و LDL-C (Low density lipoprotein-Cholestrol) با توجه به نقش مؤثر آن در بیماری‌های قلبی-عروقی و فشار خون اندازه‌گیری شد (۱۳-۱۶). همچنین، سطح hs-CRP، CK-MB و ایریزین نیز اندازه‌گیری گردید. عوامل آنتروپومتریک شامل وزن و قد با استفاده از وسایل کالیبره با دقت به ترتیب ۰/۱ کیلوگرم و ۰/۱ سانتی‌متر بدون کفش اندازه‌گیری شدند. نمایه‌ی توده‌ی بدنی با تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) محاسبه شد. دور کمر (WC) یا Wrist circumference) و دور باسن (HC) یا Hip circumference) با استفاده از متر غیر قابل انعطاف و با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و بر طبق روش‌های

سازمان جهانی بهداشت اندازه‌گیری شد. دور کمر در باریک‌ترین نقطه‌ی دور کمر، در فاصله‌ی بین آخرین دنده و برجستگی فوقانی استخوان ایلیاک اندازه‌گیری شد. فشار خون از دست راست بیمار در حالت نشسته اندازه‌گیری شد.

سطوح سرمی ناشتای کلسترول تام، تری‌گلسرید و HDL-C به روش آنزیمی و نیز LDL-C با استفاده از فرمول فریدوالد و CK-MB به صورت کمی، با استفاده از کیت‌های تجاری (پارس آزمون) و دستگاه اتوآنالایزر (Bio-Technicon BT3000، ایتالیا) اندازه‌گیری شد. سطح سرمی تریپونین به صورت کیفی توسط کیت هموسیس انجام گرفت. اندازه‌گیری ایریزین به روش الایزا (ELISA) یا Enzyme-linked immunosorbent assay) رقابتی، با استفاده از کیت الایزا از شرکت Biovendor چک، بر طبق دستورالعمل انجام گرفت.

پس از ورود اطلاعات در نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL)، آنالیز داده‌ها توسط متخصص آمار انجام گرفت. برای بررسی همسان بودن از نظر سن و همچنین عوامل آنتروپومتریک، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. برای بررسی پراکندگی فشار خون بین سه گروه از آزمون χ^2 استفاده شد. برای بررسی معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در پارامترهای بیوشیمیایی میان سه گروه، از آزمون Independent t استفاده شد و در صورت معنی‌دار بودن اختلاف، از آزمون تعقیبی LSD (Least significant difference) به منظور مشخص کردن گروه دارای اختلاف معنی‌دار استفاده شد. همچنین، از آزمون همبستگی Pearson به منظور بررسی همبستگی میان پارامترهای مورد مطالعه استفاده گردید.

یافته‌ها

مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه

از ۷۵ نفر افراد مورد مطالعه، ۲۵ نفر در گروه شاهد، ۲۵ نفر در گروه دارای آنژیوگرافی مثبت و ۲۵ نفر در گروه سکته قلبی بررسی شدند. جدول ۱، نشان دهنده مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه می‌باشد. میانگین سن ($P = ۰/۶۳۹$)، طول قد ($P = ۰/۵۳۰$)، وزن ($P = ۰/۴۵۰$)، BMI ($P = ۰/۴۱۰$)، دور کمر ($P = ۰/۵۲۰$)، دور باسن ($P = ۰/۲۳۰$)، دور میچ ($P = ۰/۸۶۰$) و نسبت دور کمر به دور باسن ($P = ۰/۷۴۰$) میان سه گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار نداشت (جدول ۱). همچنین، فراوانی ابتلا به فشار خون بالا، بین سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۷۶۰$).

بررسی پارامترهای بیوشیمیایی

میانگین TG (Triglyceride) و VLDL (Very low density lipoprotein) در گروه دارای آنژیوگرافی مثبت به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P = ۰/۰۴۰$)، اما میانگین سایر عوامل

پروفایل لیپیدی، بین دو گروه شاهد و دارای آنژیوگرافی مثبت اختلاف معنی‌دار نداشت (جدول ۲).

آنالیز آماری نشان داد میانگین hs-CRP در سه گروه یکسان نبود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، آزمون تعقیبی LSD نشان داد که میانگین hs-CRP در گروه سکته قلبی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد و گروه دارای آنژیوگرافی مثبت بود ($P < ۰/۰۰۱$)، اما دو گروه شاهد و دارای آنژیوگرافی مثبت با هم تفاوت معنی‌دار نداشتند ($P = ۰/۶۴۰$) (جدول ۳).

میان میانگین ایریزین سرمی در سه گروه، تفاوت‌های معنی‌داری موجود بود ($P = ۰/۰۳۰$). آزمون تعقیبی LSD نشان داد که میانگین ایریزین در دو گروه دارای آنژیوگرافی مثبت ($P = ۰/۰۴۰$) و دچار سکته قلبی ($P = ۰/۰۱۰$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. دو گروه دارای آنژیوگرافی مثبت و دچار سکته قلبی، با هم تفاوت معنی‌دار نداشتند ($P = ۰/۶۲۰$) (جدول ۳).

جدول ۱. مقایسه میانگین عوامل آنروپومتریک در گروه‌های شاهد و دارای آنژیوگرافی مثبت

متغیر	گروه شاهد (میانگین ± انحراف معیار)	گروه دارای آنژیوگرافی مثبت (میانگین ± انحراف معیار)	گروه سکته قلبی (میانگین ± انحراف معیار)	مقدار P*
سن (سال)	۵۵/۱۰ ± ۸/۸۰	۵۷/۱۰ ± ۸/۴۰	۵۶/۸۰ ± ۷/۳۰	۰/۶۳۹
قد (cm)	۱۷۳/۵۰ ± ۶/۸۰	۱۷۲/۶۰ ± ۶/۳۰	۱۷۱/۴۰ ± ۷/۱۰	۰/۵۳۰
وزن (Kg)	۷۳/۶۰ ± ۹/۵۰	۷۵/۸۰ ± ۷/۹۰	۷۲/۸۰ ± ۸/۹۰	۰/۴۵۰
BMI (Kg/m ²)	۲۴/۵۰ ± ۲/۹۰	۲۵/۵۰ ± ۲/۷۰	۲۴/۰۰ ± ۲/۸۰	۰/۴۱۰
دور کمر (cm)	۹۵/۲۰ ± ۷/۱۰	۹۷/۰۰ ± ۵/۶۰	۹۵/۰۴ ± ۷/۲۰	۰/۵۲۰
دور باسن (cm)	۱۰۰/۴۰ ± ۶/۰۳	۱۰۳/۲۰ ± ۵/۵۰	۱۰۱/۲۰ ± ۶/۴۰	۰/۲۳۰
دور میچ (cm)	۱۸/۶۰ ± ۰/۹۰	۱۸/۷۰ ± ۰/۸۰	۱۸/۵۰ ± ۰/۹۰	۰/۸۶۰
WHR	۰/۹۵ ± ۰/۰۵	۰/۹۴ ± ۰/۰۳	۰/۹۴ ± ۰/۰۵	۰/۷۴۰

* $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

BMI: Body mass index; WHR: Waist to hip ratio

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین پروفایل لیپیدی در گروه‌های شاهد و دارای آنژیوگرافی مثبت

متغیر	گروه شاهد (میانگین ± انحراف معیار)	گروه دارای آنژیوگرافی مثبت (میانگین ± انحراف معیار)	مقدار *P
TC	۱۷۹/۵۰ ± ۴۱/۵۰	۱۶۸/۸۰ ± ۲۷/۳۰	۰/۲۹۰
TG	۱۴۸/۵۰ ± ۶۳/۵۰	۱۸۰/۹۰ ± ۷۱/۴۰	۰/۰۴۰
HDL	۴۳/۷۰ ± ۷/۸۰	۴۲/۶۰ ± ۵/۴۰	۰/۵۷۰
LDL	۱۰۶/۵۰ ± ۳۰/۹۰	۹۷/۶۰ ± ۲۸/۴۰	۰/۱۰۰
HDL/LDL	۰/۴۴ ± ۰/۱۲	۰/۴۹ ± ۰/۱۱	۰/۱۱۰
VLDL	۲۹/۷۰ ± ۱۲/۷۰	۳۶/۲۰ ± ۱۴/۳۰	۰/۰۴۰

*P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein

جدول ۳. میانگین hs-CRP (High-sensitivity C-reactive protein) و ایریزین در گروه‌های شاهد، دارای آنژیوگرافی مثبت و دچار

سکته‌ی قلبی

متغیر	گروه شاهد (میانگین ± انحراف معیار)	گروه دارای آنژیوگرافی (میانگین ± انحراف معیار)	گروه سکته‌ی قلبی (میانگین ± انحراف معیار)	مقدار *P
hs-CRP	۲/۲۴ ± ۱/۷۵	۳/۵۵ ± ۲/۵۷	۱۴/۷۴ ± ۹/۰۳	< ۰/۰۰۱
غلظت سرمی ایریزین (ng/ml)	۰/۳۳ ± ۰/۱۲	۰/۲۷ ± ۰/۰۹	۰/۲۶ ± ۰/۱۰	۰/۰۳۰

*P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein

و ۲۵ نفر در گروه سکته‌ی قلبی) ساکن اصفهان شرکت داشتند. بر اساس جستجوهای انجام شده، مطالعات کمی بر روی غلظت ایریزین در بیماران قلبی-عروقی انجام شده و این مطالعه، اولین مطالعه‌ای است که غلظت این پروتئین را در افراد مبتلا به تصلب شریان بررسی می‌کند.

بر اساس آنالیزهای آماری، میان افراد شرکت کننده در مطالعه از نظر مشخصات عمومی هیچ تفاوت معنی‌داری موجود نبود. نتایج حاصل از مطالعه نشان دادند که میانگین ایریزین سرمی در افرادی که یک سکته‌ی قلبی را پشت سر گذاشته بودند، به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P = ۰/۰۱۰$). این نتایج با نتایج مطالعات Kuloglu و همکاران (۴) و

نتایج به دست آمده از بررسی همبستگی میان پارامترهای مورد بررسی نشان داد که میان غلظت سرمی (نانوگرم بر میلی‌لیتر) ایریزین و غلظت سرمی تری‌گلیسرید، ارتباط معکوس و معنی‌داری ($P < ۰/۰۵۰$) موجود است.

بحث

هدف پژوهش حاضر، بررسی غلظت ایریزین در افراد مبتلا به گرفتگی عروق (آنژیوگرافی مثبت) در مقایسه با افراد بدون گرفتگی عروق (آنژیوگرافی منفی) و همچنین، بررسی تغییرات ایریزین پس از وقوع سکته‌ی قلبی بود. در این مطالعه ۷۵ مرد (۲۵ نفر در گروه شاهد، ۲۵ نفر در گروه دارای آنژیوگرافی مثبت

همچنین Aydin و همکاران (۵) مطابقت دارد.

همچنین، طی این مطالعه نشان داده شد که سطوح ایریزین سرمی در بیماران مبتلا به تصلب شریان نیز به صورت معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود ($P = ۰/۰۴۰$)، اما میان دو گروه با مشکلات قلبی - عروقی تفاوت معنی‌داری موجود نبود.

همان‌طور که گفته شد، مطالعات انجام شده در زمینه‌ی سکت‌هی قلبی، نشان می‌دهند که ایریزین پس از آسیب بافت قلبی، کاهش می‌یابد. احتمال می‌رود این کاهش غلظت، نوعی مکانیسم حفاظتی برای جلوگیری از آسیب بیشتر باشد (۴-۵)، اما کاهش ایریزین در افرادی که مبتلا به تصلب شریان هستند، چگونه توجیه خواهد شد؟

جالب این‌که در مطالعاتی که آسیب بافت ماهیچه‌ای به عنوان یک پدیده‌ی ثانویه ظهور می‌کند (مثل مصرف استاتین و هایپرتیروئیدیسم)، نیز غلظت ایریزین افزایش یافته است (۱۷-۱۸). از آن جایی که بافت عضله‌ی اسکلتی، از مهم‌ترین منابع تولید کننده‌ی ایریزین به شمار می‌رود، محققان احتمال می‌دهند که این افزایش غلظت ایریزین، در اثر آسیب سلول‌های ماهیچه‌ای باشد.

به صورت تئوری، آسیب بافت میوکارد باید باعث آزادسازی ایریزین موجود در سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی به درون گردش خون شود، اما نتایج حاصل از دو مطالعه‌ی پیشین (۴-۵) و همچنین مطالعه‌ی حاضر، این احتمال را نقض می‌کند. طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، احتمال می‌رود سکت‌هی قلبی و تصلب شریان باعث کاهش غلظت ایریزین خواهند شد. از آن جایی که غلظت ایریزین در گروه مبتلا به تصلب شریان (دارای آنژیوگرافی مثبت) نیز کمتر از گروه شاهد بود، آیا می‌

توان این احتمال را داد که بدن با توجه به شرایط پیش رو (تصلب شریانی که شاید منجر به گرفتگی عروق و وقوع یک سکت‌هی قلبی می‌شود)، غلظت ایریزین را به منظور جلوگیری از آسیب‌های احتمالی بیشتر پایین می‌آورد؟ آیا می‌توان کاهش ایریزین را به عنوان یک نشان‌گر زیستی پیش‌بینی کننده در احتمال وقوع سکت‌هی قلبی معرفی کرد؟

پدیده‌ی «مهیا شدن سلول برای یک شرایط ایسکمیک» (Ischemic preconditioning) به عنوان یک هورمزیز (Hormesis) تلقی می‌شود. هورمزیز، اصطلاحی است که توسط سم‌شناسان استفاده می‌شود و به پاسخ دوز دو مرحله‌ای به عامل محیطی اشاره دارد. خصوصیت این عامل محیطی، تحریک با دوز پایین یا اثر مفید و مهار با دوز بالا یا اثر سمی است. در حیطه‌ی بیولوژی و پزشکی، هورمزیز به عنوان پاسخ سازشی سلول‌ها و ارگانیسم‌ها به یک استرس سطح متوسط و اغلب غیر معمول تعریف می‌شود. شرایط ایسکمیک نیز یکی از این شرایط استرس محسوب می‌شود و پدیده‌ی «مهیا شدن سلول برای یک شرایط ایسکمیک»، به عنوان یکی از قوی‌ترین مکانیسم‌هایی شناخته می‌شود که در مقابل جراحی ایسکمیک میوکارد، از بدن محافظت می‌کند.

در مدل‌های حیوانی و همچنین آزمایش‌های انسانی، یک ایسکمی کوتاه مدت باعث محافظت از قلب در برابر ایسکمی‌های بلند مدت، کاهش ابعاد سکت‌هی قلبی، کاهش وقوع و شدت آریتمی‌های ایجاد شده ناشی از بازگشت خون و جلوگیری از اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال می‌گردد. اگر چه، مکانیسم دقیق این پدیده مبهم است، مطالعات

بسیاری نشان می‌دهند که این پدیده، نوعی محافظت قلبی با واسطه‌ی گیرنده است و مسیرهای هدایت سیگنال درون سلولی آن درگیر فعال‌سازی تعدادی پروتئین کیناز، شامل پروتئین کیناز C و کانال‌های میتوکندریایی K_{ATP} است.

آپوپتوز، که فرمی از مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی است، با از دست رفتن کاردیومیوسیت‌ها در انواع مختلفی از بیماری‌های قلبی، از قبیل نارسایی قلبی و جراحات مربوط به ایسکمی و بازگشت دوباره‌ی خون، مرتبط است. در حالی که پدیده‌ی مهیا شدن سلول برای ایسکمی، به صورت معنی‌داری از تکه تکه شدن DNA و مرگ آپوپتوزی مرتبط با ایسکمی و بازگشت خون مایوسیت‌ها جلوگیری می‌کند، مکانیسم‌های بالقوه‌ی این اثرات، به خوبی شناخته نشده‌اند (۲۰-۱۹).

به نظر می‌رسد که نتایج مطالعه‌ی حاضر، با یافته‌های مطالعات قبلی همخوانی نداشته باشد؛ چرا که اگر فرض کاهش یافتن ایریزین به منظور کاهش آسیب بافتی صحیح باشد، تا قبل از نکرز میوکارد، کاهش ایریزین نباید قابل ملاحظه باشد؛ یعنی در گروه دارای آنژیوگرافی مثبت بدون سکته‌ی قلبی، باید سطح ایریزین بالاتر از افرادی باشد که مبتلا به سکته‌ی قلبی شده‌اند. بنا بر این، احتمال این که ایریزین به دنبال سکته‌ی قلبی کاهش می‌یابد تا جنبه‌ی محافظتی برای میوکارد داشته باشد، قابل قبول به نظر نمی‌رسد. با این حال، نویسندگان احتمال می‌دهند که در هنگام تصلب شریان (گروه دارای آنژیوگرافی مثبت)، مکانیسم دفاعی «مهیا شدن سلول برای شرایط ایسکمیک» به کار می‌افتد و بدن خود را برای یک سکته‌ی قلبی و آسیب احتمالی آماده می‌کند.

از طرف دیگر، ماهیچه‌ی قلبی، یکی از مهم‌ترین منابع تولید کننده‌ی ایریزین محسوب می‌شود و احتمال آن می‌رود که با کاهش خون‌رسانی به این بافت، حین تصلب شریان، حجم ایریزین تولید شده و یا آزاد شده به درون خون کاهش یابد. اما آیا به راستی بدن با کاهش غلظت ایریزین، قصد دارد از هدر رفتن انرژی و آسیب‌های وارده‌ی بیشتر جلوگیری کند؟ آیا کاهش ایریزین یکی از پاسخ‌های بدن محسوب می‌شود و از بدن در مقابل جراحی ایسکمیک میوکارد محافظت می‌کند؟ آیا می‌توان احتمال داد که کاهش ایریزین در بیماران با انفارکتوس میوکارد درگیر پدیده‌ی «مهیا شدن سلول برای یک شرایط ایسکمیک»، یک پدیده‌ی میتوهورمیز، باشد؟ آیا می‌توان این احتمال را داد که کاهش غلظت ایریزین در خون، نشانه‌ای از انفارکتوس میوکارد است؟

غلظت ایریزین با غلظت سرمی تری‌گلیسیرید به صورت معکوس و معنی‌داری مرتبط بود و میان ایریزین و سایر پارامترهای آنروپومتریکی و بیوشیمیایی، هیچ همبستگی معنی‌داری موجود نبود. احتمال می‌رود این عدم معنی‌داری به دلیل حجم پایین نمونه‌ها باشد. از زمان کشف ایریزین، مشخص شده است که سطوح آن با کلسترول HDL و هورمون‌های استروئیدی مانند استرادیول، مرتبط است. احتمال می‌رود این موضوع مشخص کند که ایریزین در فرایند استروئیدوزنز درگیر است. شناخت مکانیسمی که ایریزین از طریق آن قادر به تأثیرگذاری بر سنتز لیپیدها است، به تحقیقات آزمایشگاهی و مطالعات مداخله‌ای نیاز دارد (۶).

از محدودیت‌های این مطالعه، می‌توان به تعداد کم نمونه اشاره کرد. همچنین، از آن جایی که محل بررسی نمونه‌ها در مرکز شهر واقع نشده بود، افراد با

تشکر و قدردانی

این مطالعه، حاصل بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد خانم آزیتا فتاحیان دانش‌آموخته‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی بیوشیمی می‌باشد. بدین وسیله از مسؤولین و کارکنان محترم مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع)، بیمارستان چمران و بهداری صنعت نفت اصفهان به دلیل همکاری در این پروژه قدردانی می‌شود.

فواصل مختلف زمانی از گذشت سکته‌ی قلبی، به بیمارستان مراجعه کردند و غلظت متغیرهای مورد مطالعه در یک زمان خاص بررسی نشد؛ هر چند حداکثر زمان نمونه‌گیری تا ۴۸ ساعت بعد از شروع درد قفسه‌ی سینه بود.

در پایان با توجه با این که سطح خونی ایریزین در بیماری‌های کلیوی و قلبی و همچنین دیابت تغییر می‌کند (۲۱، ۱۳)، مطالعات بیشتری بر روی سطح ایریزین در این بیماری‌ها پیشنهاد می‌شود.

References

- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463-8.
- Kelly DP. *Medicine*. Irisin, light my fire. *Science* 2012; 336(6077): 42-3.
- Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell Metab* 2012; 15(3): 277-8.
- Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 55: 85-91.
- Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M, et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides* 2014; 56: 141-5.
- Panagiotou G, Mu L, Na B, Mukamal KJ, Mantzoros CS. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism* 2014; 63(10): 1265-71.
- Ahmadi A, Soori H, Mehrabi Y, Etemad K, Samavat T, Khaledifar A. Incidence of acute myocardial infarction in Islamic Republic of Iran: a study using national registry data in 2012. *East Mediterr Health J* 2015; 21(1): 5-12.
- Baradaran A, Nasri H. Serum cholesterol as a marker of nutrition in end-stage renal failure patients on renal replacement therapy. *International Journal of Pharmacology* 2006; 2(2): 184-7.
- Ahmadi A, Soori H, Mehrabi Y, Etemad K, Khaledifar A. Epidemiological pattern of myocardial infarction and modelling risk factors relevant to in-hospital mortality: the first results from the Iranian Myocardial Infarction Registry. *Kardiol Pol* 2015; 73(6): 451-7.
- Nasri H, Baradaran A. Lipids in association with leptin in maintenance hemodialysis patients. *J Med Sci* 2006; 6(2): 173-9.
- Ahmadi A, Hasanzadeh J, Rajaeifard A. Metabolic control and care assessment in patients with type 2 diabetes In Chaharmahal and Bakhtiyari Province 2008. *Iran J Endocrinol Metab* 2009; 11(1): 33-9. [In Persian].
- Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 29-33.
- Beladi-Mousavi SS, Bashardoust B, Nasri H, Ahmadi A, Tolou-Ghamari Z, Hajian S, et al. The theme of the world diabetes day 2014; healthy living and diabetes; a nephrology view point. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 43-5.
- Nasri H, Yazdani M. The relationship between serum LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Kardiol Pol* 2006; 64(12): 1364-8.
- Nasri H, Baradaran A. Association of serum lipoprotein(a) with ultrasonographically determined early atherosclerotic changes in the carotid and femoral arteries in kidney transplanted patients. *Transplant Proc* 2004; 36(9): 2683-6.
- Ahmadi A, Soori H, Sajjadi H, Nasri H, Mehrabi Y, Etemad K. Current status of the clinical epidemiology of myocardial infarction

- in men and women: a national cross-sectional study in iran. *Int J Prev Med* 2015; 6: 14.
17. Nasri H. Serum C-reactive protein (CRP) in association with various nutritional parameters in maintenance hemodialysis patients. *Bratisl Lek Listy* 2005; 106(12): 390-5.
18. Nasri H, Ahmadi A, Baradaran A, Momeni A, Nasri P, Mardani S, et al. Clinicopathological correlations in lupus nephritis; a single center experience. *J Nephropathol* 2014; 3(3): 115-20.
19. Ghaderian SB, Beladi-Mousavi SS. The role of diabetes mellitus and hypertension in chronic kidney disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(4): 109-10.
20. Beladi-Mousavi SS, Bashardoust B, Nasri H, Ahmadi A, Tolou-Ghamari Z, Hajian Sh. Serum uric acid level and its association with cardio-metabolic risk factors in prediabetics. *J Parathy Dis* 2014; 2(1): 51-2.
21. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One* 2013; 8(9): e72858.

Irisin, a New Biomarker in Diagnosis of Atherosclerosis and Myocardial Infarction

Azita Fatahian¹, Hashem Nayeri PhD², Masoumeh Sadeghi MD³

Original Article

Abstract

Background: Measuring biomarkers has become of the most useful methods for diagnosis cardiovascular diseases (CVD), due to the simplicity and accessibility. Irisin, a newly discovered myokine, has been recently introduced as a potential biomarker for diagnosis of myocardial infarction (MI). Recent studies showed that irisin decreases significantly in patients with myocardial infarction. The present study aimed to explore the irisin concentration in men with atherosclerosis or myocardial infarction, compared to control group.

Methods: This cross-sectional controlled trial study conducted on 75 Iranian men in three groups of myocardial infarction, angiography test-positive and control. Anthropometric parameters (height, weight, waist and hip circumference) were measured at the first step. Blood collection was done within 48 hours after chest pain initiation in patients with myocardial infarction (for determination of serum troponin, creatine kinase-MB (CK-MB), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and irisin concentration); and after a 10-12 hours fasting in angiography-positive and control groups (for determination of serum lipid profile, hsCRP and irisin concentration).

Findings: Irisin concentration was significantly lower in myocardial infarction and in angiography-positive groups compared to the control group. There was not significant difference in irisin concentration between the myocardial infarction angiography-positive groups.

Conclusion: Decreasing of irisin concentration in patient with myocardial infarction might be a protective response. There is a possibility that if irisin would not be decreased, there would be a bigger tissue damaging due to the energy depletion.

Keywords: Irisin, Biomarker, Myocardial infraction, Atherosclerosis

Citation: Fatahian A, Nayeri H, Sadeghi M. **Irisin, as a Newly Biomarker in Diagnosis of Atherosclerosis and Myocardial Infarction.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(350): 1506-16

1- MSC Student, Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hashem Nayeri PhD, Email: hnaieri@gmail.com