

بررسی سطوح سرمی پروتئین شبه کیتیناز ۳ و پروتئین واکنش کننده‌ی C در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دارای تنگی عروق کرونر در مقایسه با افراد دیابتی و سالم

غلامرضا جعفری ندوشن^۱، حسین هادی ندوشن^{۲*}، نسیم نمیرانیان^۳، سعید رضایی^۱

چکیده

مقدمه: ابتلا به دیابت که با افزایش قندخون، لیپیدها و آنزیم‌های کبدی همراه است، ممکن است منجر به تغییرات تولید سایتوکاین‌های التهابی شامل پروتئین شبه کیتیناز ۳ (YKL-40) و پروتئین واکنش کننده‌ی C با حساسیت بالا (hs-CRP) شود که در ایجاد و پیشرفت عوارض دیابت از جمله، آترواسکلروز نقش دارند. هدف این مطالعه تعیین و مقایسه‌ی سطح سرمی YKL-40 و hs-CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دارای تنگی عروق کرونر در مقایسه با افراد دیابتی و سالم بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت تحلیلی-مقطعی بر روی ۸۷ نفر در چهار گروه شامل: ۲۳ نفر افراد سالم (گروه یک)، ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو (گروه دو)، ۲۰ بیمار تنگی عروق کرونر (گروه سه) و ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو و تنگی عروق کرونر (گروه چهار) انجام شد. سطح سرمی قند ناشتا (FBS)، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته‌ی کم (LDL-C)، لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL-C)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، YKL-40 و hs-CRP تعیین شدند.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی در پارامترهای: FBS (گروه یک با گروه‌های دو و چهار و گروه دوبا گروه سه، $P=0/001$)، کلسترول (گروه یک با گروه سه، $P=0/03$)، تری‌گلیسرید (گروه دو با گروه سه، $P=0/027$)، HDL-C (گروه یک با گروه‌های سه و چهار، به ترتیب $P=0/01$ ، $P=0/02$)، ALT (گروه یک با گروه چهار، $P=0/03$ و گروه دو با گروه چهار، $P=0/02$) و AST (گروه دو با گروه چهار، $P=0/009$) معنی‌دار بود. میانگین سطح سرمی YKL-40 در بین گروه‌های یک ($4/81 \pm 1/27$) نانوگرم بر میلی‌لیتر) با گروه دو ($15/52 \pm 4/61$) نانوگرم بر میلی‌لیتر) ($P=0/01$) و گروه سه ($19/20 \pm 2/75$) نانوگرم بر میلی‌لیتر، ($P=0/017$) و نیز بین گروه‌های یک و چهار ($16/10 \pm 4/17$) نانوگرم بر میلی‌لیتر، ($P=0/04$) ارتباط معنی‌داری را نشان می‌داد. سطح سرمی hs-CRP در بین گروه‌های سه ($4/49 \pm 1/53$) میکروگرم بر میلی‌لیتر) و چهار ($1/28 \pm 0/43$) میکروگرم بر میلی‌لیتر، به طور معنی‌داری متفاوت بود ($P=0/028$).

نتیجه‌گیری: سطح سرمی YKL-40 در افراد مبتلا به دیابت نوع دو و بیماری عروق کرونر افزایش می‌یابد. تعیین سطح سرمی این مارکر در این افراد توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: hs-CRP, YKL-40, دیابت نوع دو, آترواسکلروزیس

۱- دانشگاه پیام نور، واحد تفت، یزد، ایران

۲- مرکز تحقیقات ایمنولوژی تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳- مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

***نشانی:** یزد، بلوار دانشجو، مجتمع آموزشی امام رضا، مرکز تحقیقات ایمنولوژی تولید مثل، تلفن: ۰۳۵۳۶۲۸۵۴۰۶، نمابر: ۰۳۵۳۶۲۲۸۵۶۱، پست

الکترونیک: hhadin@ssu.ac.ir

مقدمه

بیماری دیابت نوع دو با تغییرات متابولیکی، همودینامیک، هیپرگلیسمی مداوم و التهاب مزمن همراه است [۱] که توان تغییراتی در DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها را دارد و باعث اختلال عملکرد سلولی، آسیب و تحریک پاسخ‌های التهابی و فاز حاد ناشی از سایتوکین‌ها می‌شوند که به شدت، در پاتوژنز دیابت نوع دو و عوارض مرتبط با آن، مانند آترواسکلروز سهمیم هستند [۲]. در این بیماران به علت مقاومت سلول‌ها به انسولین، غلظت سایتوکین‌ها و پروتئین‌های حساس التهابی در بدن افزایش یافته و منجر به واکنش التهابی در دیواره‌ی شریانی می‌شود [۳].

آترواسکلروز روند التهابی مزمن است که در طی فرآیندهای ایمنی با ریسک فاکتورهای متابولیک، شروع، گسترش و فعال می‌گردد و با تجمع و رسوب لیپید و کلسترول کم‌چگال، به همراه سایر عناصر خونی بر روی دیواره‌ی داخلی سرخرگ‌های با قطر متوسط و بزرگ، منجر به تشکیل پلاک‌های فیبری-چربی (آتروما) می‌شود که، موجب تنگی رگ، عواقب بعدی انسداد و بروز حمله‌ی قلبی می‌گردد [۴].

بیماری‌های عروق کرونر که یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است، در اثر رسوب مواد چربی، کلسیم و بافت فیروزه در سطح داخلی شراین کرونر، موجب تنگی یا انسداد شده و در نتیجه ایسکمی میوکارد و احتمالاً منجر به انفارکتوس می‌شود [۵].

میزان شیوع دیابت نوع دو در ایران و جهان بالاست. براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، تخمین زده می‌شود که ۴۲۲ میلیون نفر در دنیا به دیابت نوع دو مبتلا هستند [۶]. در ایران از هر ۲۰ نفر یکی به دیابت مبتلا است و از هر ۴ نفر دیابتی یکی از دیابت خود اطلاع ندارد [۷]. بیماران دیابتی تقریباً ۴-۲ برابر بیشتر در معرض خطر بیماری‌های عروق کرونر، یک سوم از سکنه‌های قلبی بدون علائم شناخته شده و ۶۵ تا ۸۰ درصد مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلب و عروق، در مقایسه با جمعیت غیردیابتی قرار دارند. روزانه ۳۰۰ نفر به دلیل بیماری قلبی که ۴۵ درصد از آن مربوط به سکنه‌های قلبی و مغزی است جانشان را از دست می‌دهند [۸].

پروتئین شبه کیتیناز ۳ (YKL-40) و پروتئین واکنش کننده‌ی C (CRP) از جمله شاخص التهابی در پیش‌گویی پیشرفت و یا شدت بیماری‌های التهابی مزمن هستند [۹، ۱۰]. این فاکتورها در سلول‌های

سیستم ایمنی از قبیل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال در بافت‌های التهابی، همانند پلاک آترواسکلروز و سلول‌های عضلانی صاف عروق، تولید می‌شوند [۱۱]. نفوذ ماکروفاژ می‌تواند بیان mRNA YKL-40 را به شدت در آترواسکلروز تقویت کند و آسیب‌های اولیه‌ی آترواسکلروز تشخیص داده شود [۱۲]. YKL-40 نه تنها به‌طور طبیعی در بدن دیده می‌شود، بلکه در حالت‌های بیماری نیز بیان می‌گردد و توان پیش‌بینی پیشرفت فرآیندهای التهابی در بیماری‌های قلب و عروق را دارد [۱۳]. اگر چه نقش فیزیولوژیک و عملکرد این فاکتور کاملاً مشخص نشده، اما با گسترش تکثیر بافت همبند و فعال سازی سلول‌های اندوتلیال عروقی مرتبط بوده و اطلاعات کمی در مورد عملکرد آن در بیمار دیابتی وجود دارد. برخی مطالعات نشان می‌دهد که میزان سرمی آن در بیماران مبتلا به دیابتی نوع یک و دو در مقایسه با افراد کنترل بالاتر است [۱۴، ۱۵].

CRP یکی از حساس‌ترین شاخص‌های التهابی است که می‌توان با آن نشانه‌هایی از نکروز و یا التهاب بافت عضلانی ماهیچه قلب در انفارکتوس را به دست آورد [۱۶]. میزان این ماده در زمان نکروز و آسیب بافت‌ها، سکنه‌ی قلبی حاد و بیماری‌های التهابی همانند دیابت و قلب و عروق، افزایش می‌یابد. CRP نه تنها، تحت تاثیر ایترلوکین یک توسط هپاتوسیت‌ها تولید می‌شود بلکه، این ماده به صورت موضعی توسط سلول‌های ماهیچه‌های صاف دیواره‌ی عروق کرونر مخصوصاً عروق دچار آترواسکلروزیس و سلول‌های التهابی در محل تخریب بافتی نیز تولید می‌گردد [۱۷، ۱۸].

پيامد افزایش قند خون در بیماری دیابت ملیتوس، منجر به ایجاد واکنش‌های استرس اکسیداتیو، رادیکال‌های آزاد و التهابی می‌شود و به دنبال آن موجب تغییراتی در میزان سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی و از جمله: YKL-40 و hs-CRP می‌گردد. نقش استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز این بیماری و عوارضی از قبیل تصلب شرایین، رتینوپاتی، نفروپاتی، سکنه‌ی مغزی و کاهش امید به زندگی در بیماران مورد توجه است. این مطالعه با هدف بررسی سطوح سرمی YKL-40 و hs-CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و دارای تنگی عروق کرونر به عنوان دو بیماری با شیوع و میزان مرگ و میر بالا در مقایسه با افراد دیابتی و سالم انجام شد. همچنین ارتباط این فاکتورها با قند ناشتا، پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفتند.

روش‌ها

این مطالعه به صورت تحلیلی- مقطعی، بر روی ۸۷ نمونه، در چهار گروه انسانی مجزا، شامل: ۲۳ نمونه‌ی کنترل سالم (۱۰ زن، ۱۰ مرد) در گروه یک، ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو (۱۲ زن، ۱۰ مرد) در گروه دو، ۲۰ بیمار مبتلا به تنگی عروق کرونر با آنژیوگرافی مثبت (۱۰ زن، ۱۰ مرد) در گروه سه و ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو و تنگی عروق کرونر با آنژیوگرافی مثبت (۱۰ زن، ۱۲ مرد) در گروه چهار انجام شد. این افراد، در شهر یزد به مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت و آزمایشگاه مرکزی، مراجعه می‌کردند و یا در بیمارستان صادق افشار بستری بودند. افراد گروه یک جهت انجام آزمایشات روتین و گروه دو دارای پرونده و سوابق بیماری دیابت، در مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت داشته و جهت ادامه درمان و مراقبت از پیشرفت بیماری مراجعه کرده بودند و گروه‌های سه و چهار بستری در بیمارستان، در معاینات اولیه که توسط متخصصین قلب انجام شده بود نیاز به انجام عمل آنژیوگرافی جهت ادامه درمان داشتند. جهت اطمینان از تنگی عروق کرونر، دارا بودن علائم مثبت در آنژیوگرافی و ملاک تعیین بیماری دیابت نوع دو، بر اساس تعریف انجمن دیابت آمریکا در نظر گرفته شد [۱۹]. افرادی را که در شش ماه منتهی به این مطالعه، دارای بیماری‌های التهابی مزمن مانند، اختلالات روماتیسمی یا بافت همبند، فیروز کبدی، آسم، ریوی، کلیوی، بیماری التهابی روده، عفونت زخم پای دیابتی و بیماری‌های عفونی در حال وقوع شامل عفونت لته، عفونت ادرار، عفونت جراحی یا ترومای شدید و سرطان بودند و به استعمال سیگار، مواد مخدر و روان گردان دیگری از قبیل: قلیان، تریاک، شیشه و غیره پرداخته بودند، از مطالعه حذف شدند. این افراد از نظر مصرف دارو براساس اطلاعات به‌دست آمده از پرسشنامه، به جزء داروهای دیابتی یا قلبی خود هیچ‌گونه سابقه‌ی مصرف دارو به طور مستمر در شش ماه گذشته نداشتند. کلیه‌ی افراد، به‌طورآزادانه و با تکمیل فرم رضایت‌نامه و پرسش‌نامه که حاوی اطلاعات مورد نیاز مطالعه، از جمله اطلاعات فردی، سابقه‌ی بیماری‌ها بود، مشارکت داشتند. این تحقیق در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به شناسه‌ی ۱۳۹۶،۱۳۳ IR.SUU.REC به تصویب رسیده است.

نحوه‌ی نمونه‌گیری و انجام آزمون‌ها

از تمامی افراد مورد مطالعه مقدار ده میلی‌لیتر خون، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد. بلافاصله، جداسازی سرم‌ها از سلول‌های خونی با انجام سانتریفوژ صورت گرفت. تست‌های مربوط به سنجش پارامترهای گلوکز خون ناشتا (FBS)، آنزیم‌های کبدی شامل آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، پروفایل‌های لیپیدی شامل: کلسترول، تری‌گلیسیرید، لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL-C) و لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C) روزانه با روش آنزیمی-کالریمتری و با استفاده از دستگاه اتو آنالایزر BT3000، شرکت Biotechnica، و با کیت‌های شرکت Man (ایران) اندازه‌گیری شد. مقدار دو میلی‌لیتر از سرم‌های افراد شرکت کننده در مطالعه را، تا زمان جمع‌آوری کلیه‌ی نمونه‌های مورد نیاز در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد فریز گردید.

پس از جمع‌آوری کامل نمونه‌های سرم، آزمون‌های تعیین میزان سطح سرمی YKL-40 با استفاده از روش الایزا و کیت‌های خریداری شده، از شرکت BT؛ از کشور چین و hs-CRP را با استفاده از کیت‌های خریداری شده، از شرکت: Monobind، از کشور آمریکا انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

اطلاعات به‌دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۴ مورد ارزیابی قرار گرفت. مقایسه‌ی میانگین میزان سطح سرمی YKL-40 و hs-CRP در گروه‌های مورد مطالعه از روش غیر پارامتریک Kruskal-wallis صورت گرفت. مقایسه‌ی میانگین میزان سطح سرمی سایر شاخص‌های مورد مطالعه، از آزمون آنالیز واریانس و تعیین همبستگی بین این پارامترها و سطح سرمی YKL-40 و hs-CRP در گروه‌های مورد مطالعه از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به اطلاعات به‌دست آمده از پرسشنامه، میانگین و مقایسه شاخص‌های مربوط به مشخصات دموگرافیک در جدول شماره‌ی یک نشان داده شده است. نتایج میانگین و مقایسه‌ی سطح سرمی

گلوکز ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C، LDL-C، ALT و AST در گروه‌های مورد مطالعه، در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	کنترل (۲۳ نمونه)	دیابت نوع دو (۲۲ نمونه)	تنگی عروق (۲۰ نمونه)	دیابت نوع دو و تنگی عروق (۲۲ نمونه)
سن (سال)	۵۶/۳۰ ± ۱۰/۴۹	۵۶/۷ ± ۶/۴	۵۷/۴ ± ۱۲/۳	۵۸/۱ ± ۸/۸
دامنه‌ی سن	۴۰-۷۸	۴۵-۷۰	۳۵-۷۹	۳۵-۷۱
وزن (کیلوگرم)	۶۹/۳ ± ۱۰/۹	*۷۵/۶ ± ۱۱/۲	۶۹/۸ ± ۲۰/۴	۶۸/۹ ± ۸/۲
دامنه‌ی وزن	۴۲-۹۲	۴۴-۹۴	۵۴-۱۰۰	۵۵-۸۸
قد (متر)	۱/۶ ± ۰/۱	۱/۶ ± ۰/۱	۱/۶ ± ۰/۲	۱/۶ ± ۰/۱
دامنه‌ی قد	۱/۵-۱/۸	۱/۵-۱-۱/۸	۱/۵-۱/۸	۱/۵-۱/۷
نمایه‌ی توده‌ی بدن (مترمربع/کیلو گرم)	**۲۵/۶ ± ۳/۶	۲۸/۱ ± ۴	۲۴/۸ ± ۶/۱	۲۵/۳ ± ۲/۶
دامنه‌ی توده‌ی بدن	۱۷/۵-۳۳/۸	۱۹/۳-۳۵/۹	۲۱/۵-۳۰/۹	۲۱/۵-۳۱/۱

کلیه‌ی داده‌ها به صورت Mean ± SD درج شده‌اند. از آزمون ANOVA برای مقایسه استفاده شد.

*مقایسه وزن بین بیماران دیابت نوع دو و بیماران دیابت نوع دو و تنگی عروق کرونی ۳ P=۰/۰۳

**مقایسه میانگین شاخص توده بدنی، بین افراد گروه کنترل و بیماران دیابت نوع دو (P=۰/۰۴). بیماران گروه‌های دیابت نوع دو و تنگی عروق (P=۰/۰۴۵) و بیماران گروه‌های دیابت نوع دو و دیابت نوع دو و تنگی عروق (P=۰/۰۱).

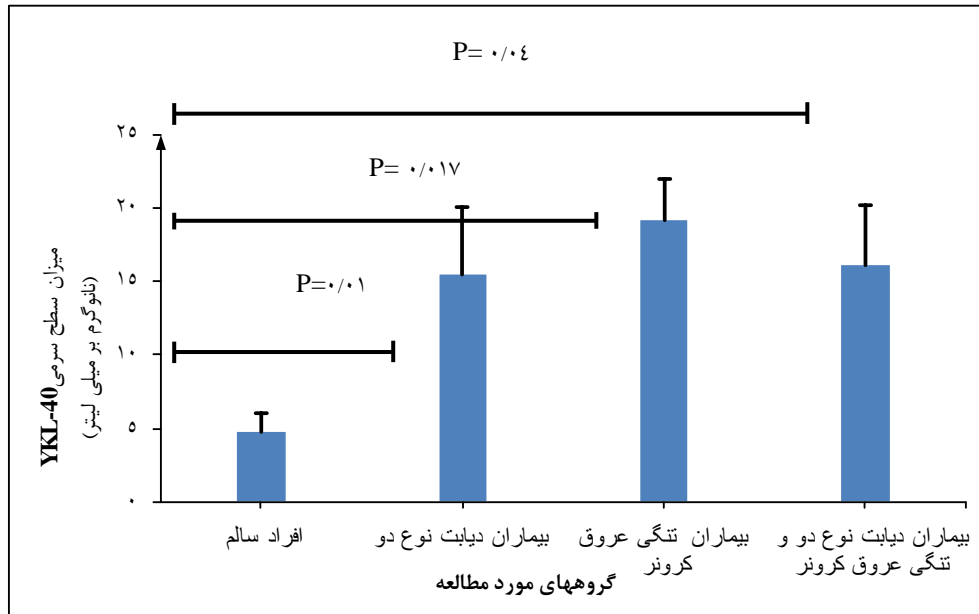
جدول ۲- میانگین سطح سرمی گلوکز ناشتا، پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مورد بررسی

گروه‌ها	کنترل (۲۳ نمونه)	دیابت نوع دو (۲۲ نمونه)	تنگی عروق (۲۰ نمونه)	دیابت نوع دو و تنگی عروق (۲۲ نمونه)
گلوکز ناشتا	*۱۰۳/۵ ± ۷/۷	*۱۸۸/۱ ± ۶۰/۶	*۹۵/۶ ± ۱۸/۸	*۱۹۲/۷ ± ۷۸/۸
(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۹۰-۱۱۶	۱۱۵-۳۱۹	۶۰-۱۱۴	۱۰۰-۳۶۹
کلسترول	*۱۹۰/۴ ± ۴۵/۳	۱۷۶/۷ ± ۴۱/۹	*۱۶۰/۱ ± ۴۵/۳	۱۶۵/۱ ± ۴۳/۶
(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸۶-۲۷۴	۱۲۲-۲۸۳	۸۵-۲۷۷	۱۰۰-۲۵۶
تری‌گلیسرید	۱۳۸/۹ ± ۴۱/۲	*۲۲۴/۳ ± ۱۷۴/۱	*۱۳۶/۶ ± ۷۱	۱۵۷/۴ ± ۵۷/۶
(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۷۲-۲۳۴	۷۵-۷۶۱	۳۴-۳۹۰	۶۵-۳۳۴
لیپوپروتئین با دانسیته پایین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۱۸/۵ ± ۳۲	۹۳/۱ ± ۳۳	۹۸/۳ ± ۴۱/۵	۱۰۲/۷ ± ۳۶/۱
گرم بر دسی‌لیتر)	۵۱-۱۶۸	۵۳-۱۵۳	۴۹-۲۱۰	۵۵-۱۷۶
لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	*۵۲/۷ ± ۲۳/۵	۴۳/۵ ± ۷/۷	*۳۹/۷ ± ۷/۹	*۳۷/۹ ± ۹/۱
گرم بر دسی‌لیتر)	۲۵-۱۴۳	۲۹-۵۶	۲۹-۶۷	۲۲-۵۶
آلانین ترانس آمیناز	*۲۶/۴ ± ۱۶/۲	*۲۳/۸ ± ۸/۴	۳۵/۳ ± ۲۷/۴	*۴۲/۵ ± ۲۵/۱
(واحد بین المللی بر لیتر)	۴-۶۱	۱۲-۴۰	۸-۱۰۵	۱۷-۱۳۲
آسپاراتات آمینوترانسفراز	۱۹/۸ ± ۸/۱	*۲۳/۷ ± ۹/۱	۲۶/۶ ± ۱۷/۵	*۳۱/۶ ± ۱۷/۷
(واحد بین المللی بر لیتر)	۱۵-۴۳	۱۰-۴۳	۹-۸۸	۱۴-۹۰

کلیه‌ی داده‌ها به صورت Mean ± SD درج شده‌اند، از آزمون ANOVA برای مقایسه استفاده شد. مقادیر معنی‌دار با * مشخص شده است.

ارتباط معنی‌داری وجود داشت (شکل شماره ۱). میانگین میزان سطح سرمی YKL-40 در مردان برابر با $11/6 \pm 2/2$ نانوگرم بر میلی‌لیتر و در زنان برابر با $2/86 \pm 11/2$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود و ارتباط معنی‌داری در بین آنها وجود نداشت ($P=0/2$).

میانگین سطح سرمی YKL-40 در گروه یک $4/81 \pm 1/27$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، در گروه دو $4/61 \pm 15/52$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، در گروه سه $19/2 \pm 2/75$ نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه چهار $16/1 \pm 4/17$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. بین میانگین های سطح سرمی YKL-40 در گروه یک با گروه دو ($P=0/01$) و سه ($P=0/017$) و نیز گروه چهار ($P=0/04$)

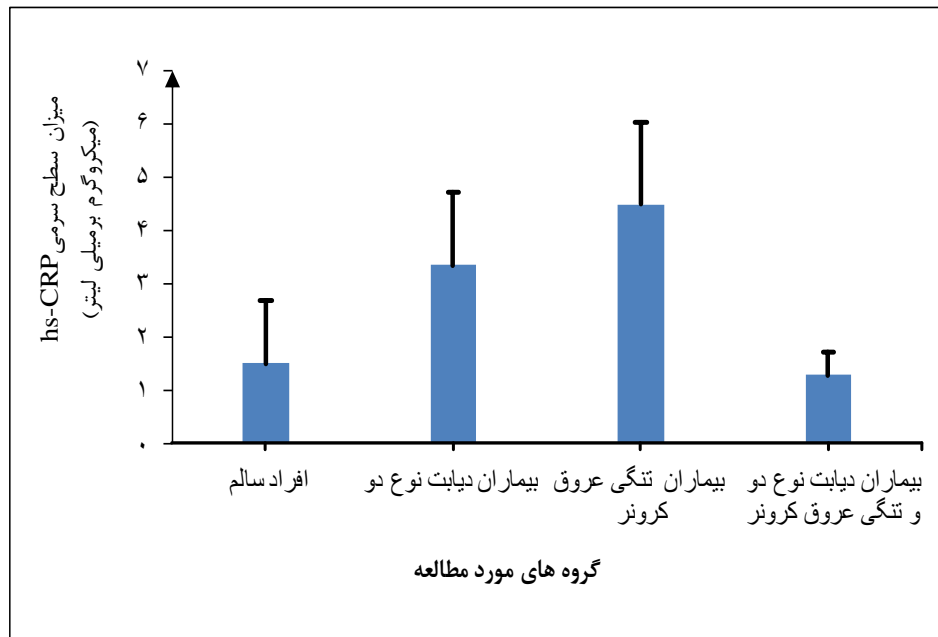


شکل ۱-مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی YKL-40 گروه‌های مورد مطالعه

داده‌ها به صورت Mean \pm SEM هستند. از آزمون غیر پارامتری Kruskal-wallis برای مقایسه استفاده شد

ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($P=0/028$). بین سایر گروه های مورد مطالعه ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. میزان سطح سرمی hs-CRP در مردان برابر با $3/1 \pm 1/1$ میکروگرم بر میلی‌لیتر و در زنان $2/7 \pm 0/6$ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود و ارتباط معنی‌داری در بین آنها وجود نداشت ($P=0/93$).

میانگین‌های سطح سرمی hs-CRP در گروه یک $2/6 \pm 1/2$ میکروگرم بر میلی‌لیتر، در گروه دو $3/3 \pm 1/4$ میکروگرم بر میلی‌لیتر، در گروه سه $4/49 \pm 1/53$ میکروگرم بر میلی‌لیتر و در گروه چهار $1/28 \pm 0/43$ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود (شکل ۲). بین میانگین سطح سرمی hs-CRP، گروه‌های سه و چهار



شکل ۲- نمودار مقایسه میانگین سطح سرمی hs-CRP گروه‌های مورد مطالعه

ارتباط معنی‌داری بین گروه بیماران دیابت نوع دو و تنگی عروق کرونر با بیماران تنگی عروق کرونر وجود داشت (P=۰/۰۲۸). داده‌ها به صورت Mean±SEM هستند از آزمون غیر پارامتری Kruskal-wallis برای مقایسه استفاده شد.

دو پارامتر و سایر پارامترهای مورد مطالعه در جدول شماره ۳ آورده شده است.

سطح سرمی دو بیومارکر التهابی YKL-40 و hs-CRP با یکدیگر در گروه‌های مورد مطالعه همبستگی معنی‌داری را نشان نمی‌دادند (P=۰/۰۵۴ و r=۰/۰۰۷). میزان همبستگی بین این

جدول ۳- مقایسه میزان همبستگی سطح سرمی YKL-40 و hs-CRP با سایر پارامترهای مورد مطالعه

سطح سرمی hs-CRP (میکرو گرم بر میلی لیتر)		سطح سرمی YKL-40 (نانوگرم بر میلی لیتر)		متغیر
r	P	r	P	
-۰/۰۰۶	۰/۵۹	-۰/۰۱	۰/۹۲	نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
-۰/۰۲۰	۰/۰۵۶	-۰/۰۹	۰/۴۸	سطح سرمی گلوکز خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)
+۰/۰۱۵	۰/۸۸	+۰/۲۰	۰/۰۵۵	سطح سرمی تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)
-۰/۰۰۸	۰/۴۸	-۰/۰۸	۰/۴۵	سطح سرمی کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)
-۰/۰۱۰	۰/۳۲	-۰/۱۶	۰/۱۵	سطح سرمی لیپوپروتئین با دانسیته پایین (میلی گرم بر دسی لیتر)
-۰/۰۴۵	۰/۶۸	+۰/۰۶	۰/۵۶	سطح سرمی لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی گرم بر دسی لیتر)
+۰/۰۲۵	۰/۰۲*	+۰/۰۹	۰/۴۲	سطح سرمی آلانین ترانس آمیناز (واحد بین المللی بر لیتر)
+۰/۰۲۹	۰/۰۰۶*	+۰/۰۳	۰/۷۹	سطح سرمی آسپاراتات آمینو ترانسفراز (واحد بین المللی بر لیتر)

برای تعیین همبستگی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد

بحث

در این مطالعه سطح سرمی گلوکز ناشتا، پروفایل لیپیدی، آنزیم های کبدی و نیز مارکرهای التهابی YKL-40 و hs-CRP در چهار گروه مختلف تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد که میانگین سطح سرمی گلوکز ناشتا در گروه های مورد مطالعه، یک و سه، در محدوده نرمال و در گروه های دو و چهار، بیشتر از مقدار محدوده نرمال بود که قابل انتظار بود. سطح سرمی کلسترول، در گروه های مورد مطالعه، مقادیر سطح طبیعی را نشان دادند، که نرمال و طبیعی بودن این مقادیر برای گروه یک، قابل پیش بینی بود، اما برای سایر گروه ها قابل انتظار نبود. متوسط سطح سرمی تری گلیسیرید، در گروه های مورد مطالعه دارای مقادیر طبیعی بودند و در بیماران گروه دو بالاتر از مقادیر طبیعی بود که این مقدار برای هر دو از این گروه ها، قابل پیش بینی بود. میزان سرمی LDL-C گروه یک، مقادیر طبیعی و قابل انتظار و در گروه دو، نشان از مستعد بودن زمینه، برای بروز خطر بیماری قلبی و عروقی، گروه سه، قابل پیش بینی بود اما برای گروه چهار، غیر قابل انتظار بود. در این پژوهش، متوسط سطح سرمی HDL-C، در گروه های یک و دو، مقادیر نرمال را نشان داده است. این مقادیر برای هر دو این گروه ها، قابل پیش بینی بود. اما برای دو گروه دیگر همان طور که قابل انتظار بود، این مقادیر می تواند نشان دهد که، این گروه ها در معرض خطر بیماری قلب و عروق، قرار گرفته باشند. ممکن است به دلیل داشتن مقادیر طبیعی و تغییرات در میزان سطح سرمی کلسترول تری گلیسیرید، LDL-C و HDL-C بستری بودن این گروه ها در بیمارستان و دریافت خدمات ارائه شده، برای بهبود بیماری و ادامه درمان، یا مصرف داروهای کاهش دهنده لیپیدها باشد.

یافته های این مطالعه نشان داد، که متوسط سطح سرمی ALT، در گروه های یک و دو، مقادیر نرمال و قابل پیش بینی را نشان داده است، اما دو گروه دیگر این مقادیر غیر قابل انتظار و حتی در بیماران گروه سه کمتر از انتظار مشاهده شد. یافته ها نشان دادند، که متوسط سطح سرمی AST، در گروه یک مقادیر نرمال را داشتند، که قابل پیش بینی بوده، اما در سایر گروه ها نیز، با

توجه به دامنه ی توزیع و سایر داده های این مطالعه، افرادی با مقادیر بالای AST، وجود داشتند. در مجموع گروه های بیمار و به خصوص گروه های سه و چهار مقادیر نسبتاً بیشتری را داشتند، که قابل انتظار بود.

میزان سطح سرمی YKL-40 در گروه های بیمار نسبت به گروه کنترل افزایش داشت. به طوری که افزایش میزان سطح سرمی YKL-40 در گروه سه بیشترین و سپس گروه های چهار و دو قرار داشتند. بین میانگین سطح سرمی YKL-40 در گروه یک با سایر گروه ها ارتباط معنی داری وجود داشت ($P < 0/05$).

نتیجه ی یک مطالعه نشان داد که میزان سطح سرمی ناشتا YKL-40 در افراد غیر دیابتی از خانواده ی بیماران دیابت نوع دو، به طور معنی داری با نسبت دور کمر و سطوح پلاسمای تری گلیسیرید ناشتا همبستگی داشته است و تحت تأثیر وراثت قرار گرفته است و در افرادی که کمی چاق بودند، باعث ایجاد التهاب ضعیف در آنها گردیده است هر چند که YKL-40 به طور مستقیم در پیشرفت دیابت دو، دخالت نداشته است [۲۰]. در بیماران فیبروز کیستیک میزان سطح سرمی YKL-40 به طور قابل توجهی با دیس گلیسمی همبستگی داشته و افزایش سطح سرمی YKL-40 به طور ذاتی با پاسخ التهابی ناشی از عدم تحمل گلوکز به مدت طولانی و با پیشرفت بیماری فیبروز کیستیک همراه بوده است [۲۱]. نتایج یک تحقیق نشان داد که YKL-40 و میکرو آلبومینوری به عنوان یک عامل خطر برای بیماری قلبی عروقی در بیماران دیابتی، در بروز و پیشرفت نوروپاتی دیابتی دخالت داشته و فرضیه ی التهابی بودن نوروپاتی دیابتی را تأیید می کند، به علاوه همبستگی مثبت بین شاخص مقاومت به انسولین و سطح سرمی YKL-40 وجود دارد [۲۲]. در این مطالعه افزایش YKL-40 مشاهده شد و به نظر می رسد که بروز فرآینده التهاب در گروه های سه و چهار و در گروه دو، زمینه ی عوارض ماکرواسکولاری تنگی عروق به همراه داشته باشد.

در یک تحقیق Kim و همکاران (۲۰۱۲)، گروه هایی شامل ۴۱ بیمار مبتلا به دیابت و دارای تنگی عروق کرونر (با بیش از ۵۰ درصد گرفتگی) با بروز سکته ی قلبی و ۲۹ بیمار دیابت بدون هیچ گونه علائم ظاهری در مورد سکته ی قلبی، را مورد بررسی

متوسط سطح سرمی YKL-40 در گروه‌های دو و چهار مشاهده شد، که این افزایش میزان سطح سرمی ناشی از مشکلات کلیوی آنها نبود و نشانگر خاصیت ضد التهابی-YKL-40 را می‌تواند داشته باشد و با یافته‌های آنان مطابقت داشت.

در مطالعه‌ی Przybyłowski و همکاران در سال ۲۰۱۴، بر روی ۸۴ بیمار آلوگرافت قلب با توجّه‌ی ویژه به آسیب‌های اندوتلیال، پس از پیوند قلب، مشخص شد که سطح سرمی YKL-40، CRP و اینترلوکین شش افزایش داشته و بین آنها همبستگی معنی‌داری وجود داشت و سطح سرمی YKL-40، یک نشانگر جدید عوارض قلبی عروقی، در عملکرد و اختلال کلیه که به افزایش خطر عوارض قلبی عروقی کمک کرده، پس از پیوند قلب بوده است [۲۶]. در این مطالعه، سطح سرمی YKL-40 در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌داد که بیانگر نقش این بیومارکر در این بیماریها می‌باشد. لذا داده‌های مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های این گروه از محققان مطابقت دارد ولی عدم همبستگی مثبت بین YKL-40 و hs-CRP در گروه‌های مورد مطالعه ما با یافته‌های آنان نشان از عدم همخوانی بود.

نتایج مطالعه‌ی Deng و همکاران نشان داد که بیان mRNA YKL-40 در بیماران عروق کرونر و نیز افراد مبتلا به دیابت و بیماری عروق کرونر افزایش داشته و در گروه مبتلا به دیابت و بیماری عروق کرونر نسبت به گروه مبتلا به بیماری عروق کرونر بیشتر بود [۲۷]. در گروه‌های مورد مطالعه‌ی حاضر میانگین سطح سرمی Ykl-40 در گروه سه نسبت به چهار و گروه یک بیشتر مشاهده شد. این درحالی است که در یافته‌های مطالعه‌ی فوق سطوح بالاتر پروتئین YKL-40 در بیماران افراد مبتلا به دیابت و بیماری عروق کرونر در مقایسه با افراد مبتلا بیماری عروق کرونر بالاتر بود. بنابراین با یافته‌های آنان مغایرت داشت. اما از آنجایی که افزایش میانگین سطح سرمی YKL-40 در گروه‌های بیمار نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید، داده‌های این مطالعه با یافته‌های این محققین مطابقت داشت. در مطالعه‌ای که باهدف بررسی ارزش پیش بینی کنندگی YKL-40 در بیماری عروق کرونر انجام شد نشان داد که سطح سرمی YKL-40 در گروه مبتلایان به بیماری

قراردادند. نتایج آنها نشان داد که سطح سرمی YKL-40 افزایش داشته و همبستگی مثبت معنی‌داری را با نسبت سطوح سرمی تری‌گلیسرید ناشتا به تری‌گلیسرید پس صرف غذا و نمره‌ی خطر فرامینگهام و با میانگین میزان کلسیم عروق کرونری دارا است. آنها همچنین امکان ارتباط YKL-40 با بیماری عروق کرونر در بیماران دیابتی نوع دو بدون علامت تنگی عروق کرونر را مطرح کردند [۲۳]. در مطالعه‌ی حاضر نیز، سطح سرمی YKL-40 گروه چهار، بالاتر از گروه دو مشاهده شد که با یافته‌های آنان مطابقت داشت ولی با نسبت میزان سطح سرمی تری‌گلیسرید ناشتا همبستگی مثبت معنی‌داری مشاهده نشد و بدین جهت با یافته‌های این محققین همخوانی ندارد.

Thomsen و همکاران (۲۰۱۲)، در یک مطالعه به بررسی تأثیر سطح سرمی YKL-40 بر پارامترهای لیپیدی پرداختند. آنها گزارش کردند که افزایش سطح سرمی YKL-40 با افزایش سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید و شیوع هیپوکلسترولمی و HDL-C پایین همراه بوده و بین آنها همبستگی مثبت وجود دارد، ولی با سطح سرمی LDL-C این همبستگی مشاهده نشد [۲۴]. در این تحقیق افزایش سطح سرمی YKL-40 با افزایش سطح تری‌گلیسرید و LDL-C و HDL-C پایین، که از عوامل اصلی خطر برای پیشرفت بیماری قلبی عروقی بودند در گروه چهار و سه مشاهده گردید و با سطح سرمی LDL-C همبستگی وجود نداشت و بدین دلیل با یافته‌های آنان مطابقت داشت. ولی سطح سرمی کلسترول با افزایش سطح سرمی YKL-40 مشاهده نشد و بین سطح سرمی YKL-40 با تری‌گلیسرید، میزان کلسترول و HDL-C گروه‌های این مطالعه همبستگی مثبت معنی‌دار مشاهده نشد که با یافته‌های آنان در تضاد است.

در مطالعه‌ای که بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو و ۲۲ فرد سالم انجام گرفت نشان داده شد که سطح پلاسمای YKL-40 با افزایش شدت آلبومینوری در بیماران دیابتی افزایش یافته و غلظت YKL-40 پلازما به‌عنوان نشانگر ضد التهابی، فاکتور مستقل مرتبط با آلبومینوری در مرحله‌ی اولیه نفروپاتی در دیابت نوع دو است [۲۵]. با توجّه به این که بیماران کلیوی از مطالعه ما حذف شده بودند با این حال همین روند افزایش

ایجاد التهاب شده و عوارض مزمن ماکرواسکولاری تنگی عروق را به دنبال داشته است.

نتایج برخی از مطالعات نشان می‌دهد که CRP فراتر از نقش آن به عنوان نشانگر خطر بیماری‌های قلب و عروق، ممکن است مستقیماً در آتروژنز نیز شرکت کند و با کاهش دادن التهاب و آتروژنز به افراد در معرض خطر بیماری‌های قلب و عروق کمک کند؛ هر چند که CRP یک مارکر حساس التهابی است اما اختصاصیت ندارد [۳۱]. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت التهابی سیستمیک، نقش کلیدی در بیماری‌های آترواسکلروز و بیماری‌های عروق کرونر را بازی می‌کند، بررسی ۵۳ بیومارکر، تنها ۶۶ نشانگر زیستی التهابی را برای تشخیص بیماری عروق کرونر مفید دانسته و ارتباط افزایش سطوح سرمی پروتئین‌های فاز حاد را با پیشرفت آترواسکلروز و وقوع عوارض ناشی از آن مانند بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد، به خوبی از لحاظ اپیدمیولوژیک مستند نمودند که، یکی از آنها همان CRP سرم است [۲۰]. افزایش کمی سطح CRP به نظر می‌رسد در پیش‌بینی اطلاعات و حوادث قلبی عروقی، از جمله انفارکتوس میوکارد، سکته‌ی مغزی، بیماری عروق و ایست ناگهانی قلب در افراد علامت دارو بدون علائم قلبی بیماری قلب و عروق و مرگ و میر ناشی از آن، در آینده مؤثر باشد. با توجه به التهابی بودن بیماری‌های قلبی عروقی، استفاده‌ی گسترده‌تر از CRP، به عنوان یک ابزار معتبر برای شناسایی افراد در معرض خطر، مستقل از قومیت و مناطق جغرافیایی آنها به نظر می‌رسد، هر چند که سطوح CRP با سن، جنس و نژاد متغیر بوده است [۳۲]. یک مطالعه نشان داد که میزان سرمی CRP، YKL-40، تری گلیسیرید، سن و جنسیت مردان، همبستگی معنی‌داری با میزان کلسیفیکاسیون عروق کرونر داشت. به علاوه CRP، نقش پیش‌بینی کننده‌ی بیماری قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید دارد [۳۳].

در مطالعه‌ای که، بر روی ۴۱ بیمار بستری انجام شد، فعالیت CRP، HDL-C، انتقال کلسترول استروئیدی و غیراستروئیدی، تری گلیسیرید و فسفولیپیداها از یک نانو امولسیون دهنده به HDL-C اندازه‌گیری کردند. میزان کلسترول استریفیته و فسفولیپید محتوی HDL-C و انتقال تری گلیسیرید و کلسترول

عروق کرونر به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته و بین سطح سرمی YKL-40 و نمره‌ی Gensini (شاخص ارزیابی شدت بیماری) همبستگی مثبت وجود دارد [۲۸]. در این مطالعه میزان افزایش غلظت YKL-40 گروه‌های سه و چهار نسبت به گروه یک مشاهده شد، که با یافته‌های این مطالعه مطابقت دارد.

یافته‌های Żurawska-Plaksej و همکاران (۲۰۱۵) که با هدف تعیین سطح YKL-40 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد نشان از افزایش غلظت YKL-40 در بیماران دیابتی نوع دو در مقایسه با افراد بدون التهاب و بیماران با ماکرو آنژیوپاتی بود [۲۹]. افزایش غلظت YKL-40 در گروه سه و چهار نسبت به گروه یک با یافته‌های آنان مطابقت داشت.

بر خلاف نتایج ما، Vela و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که سطح سرمی YKL-40 در افراد مبتلا به دیابت مقاوم به انسولین در شرایط مختلف تغییر کرده، اما این تغییرات قابل توجه نبوده است و درمان با انسولین باعث تغییر معنی‌داری در میزان سطح سرمی YKL-40 نداشت و سطح تغییرات این پارامتر در مراحل پیش دیابت و دیابت نوع دو یکسان بود [۳۰]. انتخاب گروه‌های مختلف و نحوه‌ی بررسی افراد می‌تواند توجیه کننده این اختلاف باشد.

در بخش دیگری از این مطالعه، سطح سرمی hs-CRP در گروه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از افزایش سطح سرمی hs-CRP در گروه‌های سه و دو نسبت به گروه‌های یک و چهار بود و به ترتیب از بیشترین به کمترین میزان hs-CRP در گروه‌های سه، دو، یک و چهار مشاهده شد؛ که علت پایین بودن میزان این بیومارکر در گروه چهار ممکن است به دلیل دریافت خدمات ارائه شده، برای بهبودی بیماری و ادامه درمان در مدت زمان بستری بودن آنها در بیمارستان باشد. به علاوه هر چند سطح سرمی hs-CRP در بین گروه‌های مورد مطالعه، به جزء بین دو گروه سه و چهار، ارتباط معنی‌داری وجود نداشته، اما افزایش آن در گروه‌ها به لحاظ بالینی حائز اهمیت بوده و نقش این بیومارکر و التهاب را در گروه‌های دیابتی نشان می‌دهد و احتمالاً بیماری دیابت موجب

تعیین سطح سرمی YKL-40 به همراه CRP در افراد مبتلا به تنگی عروق کرونر و دیابت نوع دو توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی بیوشیمی آقای غلامرضا جعفری ندوشن است. از مدیر گروه محترم و تمامی اساتید بزرگوار، گروه زیست‌شناسی دانشگاه پیام نور یزد - واحد تفت، تشکر به عمل می‌آید. تقدیر فراوان از سرکار خانم دکتر سید مهدیه نماینده جهت همکاری و مشاوره، ریاست محترم آزمایشگاه‌های تخصصی مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت، پرسنل محترم آزمایشگاه مرکزی، بیمارستان افشار و مرکز تحقیقات ایمنولوژی تولید مثل دانشکده‌ی پیراپزشکی که نتایج به دست آمده در این تحقیق حاصل همکاری صمیمانه آنان است. از کلیه‌ی شرکت کنندگان در این تحقیق، که قبول زحمت نمودند قدردانی می‌شود.

استریفیته به نانوامولسیون‌ها HDL-C و خروجی کلسترول به HDL-C کاهش نشان می‌داد. این در حالی بود که CRP در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد افزایش داشت [۳۴]. در گروه‌های مورد بررسی در این تحقیق سطح سرمی CRP افزایش داشت و بدین جهت با داده‌های این مطالعه همخوانی داشت. انجام مطالعات پلی مورفیسمی واپی ژنتیکی بر میزان بیان ژن‌های YKL-40 و hs-CRP و ارتباط آن با سطح سرمی آنها در گروه‌های مشابه و با حجم بیشتر و همچنین سنجش و مقایسه سطح سرمی آنها با مداخلات دارویی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه حاکی از افزایش سطح سرمی YKL-40 در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر و دیابت نوع دو است. میزان سطح سرمی ناشتا YKL-40 به عنوان یک نشانگر زیستی مستقل برای پیش‌بینی بیماری‌های تنگی عروق کرونر و بیماری‌های دیابت نوع دو و تنگی عروق می‌توان در نظر گرفت.

مآخذ

1. Yu Y, Tian L, Xiao Y, Huang G, Zhang M . Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 2018; 73(1):62-73.
2. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27(3):813-23.
3. Santi D, Giannetta E, Isidori AM, Vitale C, Aversa A, Simoni M. Therapy of endocrine disease. Effects of chronic use of phosphodiesterase inhibitors on endothelial markers in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:R103-R114.
4. Chazova TE, Masenko VP, Zykov KA, Golitsyna TIu. The role of inflammation factors in development of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Ter Arkh* 2007; 79:60-64.
5. Honnekeri BS, Lokhandwala D, Panicker GK, Lokhandwala Y; Sudden Cardiac Death in India: A Growing Concern. *J Assoc Physicians India* 2014; 62(12):36-40.
6. World Health Organization, Global Report on Diabetes. Geneva, 2016. Accessed 30 August 2016.
7. Esteghamati A, Larijani B, Aghajani MH, Kermanchi J, Shahrami A, Saadat M, et al. Diabetes in Iran: Prospective Analysis from First Nationwide Diabetes Report of National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2016). *Sci Rep* 2017; 7(1):13461.
8. Semoat T, Hojatzadeh A, Shams M, Afkhami A, Mahdavi A, Bashti S, et al. Prevention and Control of Cardiovascular Diseases (Specialized Government Staff) Publication: Tehran: Young, 1391 (p. 20: 35: 55: 55: 56).
9. Kognole AA, Payne CM. Inhibition of Mammalian Glycoprotein YKL-40: Identification of the physiological ligand. *J Biol Chem* 2017; 292(7):2624-2636.
10. Batinic K, Höbaus C, Grujicic M, Steffan A, Jelic F, Lorant D, et al. YKL-40 is elevated in patients with peripheral arterial disease and diabetes or pre-diabetes. *Atherosclerosis* 2012; 222(2):557-63.
11. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang MJ, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:479-501.

12. Kastrup J. Can YKL-40 be a new inflammatory biomarker in cardiovascular disease? *Immunobiology* 2012; 217:483-491.
13. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32(2):323-8.
14. Francescone RA, Scully S, Faibish M, Taylor SL, Oh D, Moral L, et al. Role of YKL-40 in the Angiogenesis, Radioresistance, and Progression of Glioblastoma. *J Biol Chem* 2011; 286(17): 15332-15343.
15. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32(2):323-28.
16. Biondi-Zoccai G, Mastrangeli S, Romagnoli E, Peruzzi M, Frati G, Roeber L, et al. What We Have Learned from the Recent Meta-analyses on Diagnostic Methods for Atherosclerotic Plaque Regression. *Curr Atheroscler Rep* 2018; 20(1):2.
17. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108(16):1930-932.
18. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003; 108(12):1428-341.
19. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S62-S69.
20. Thomsen SB, Gjesing AP, Rathcke CN, Ekstrøm CT, Eiberg H, Hansen T, et al. Associations of the Inflammatory Marker YKL-40 with Measures of Obesity and Dyslipidaemia in Individuals at High Risk of Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2015; 10(7):e0133672.
21. Bouvet GF, Maignan M, Arslanian E, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. Cytokine Association between serum YKL-40 level and dysglycemia in cystic fibrosis. *Cytokine* 2015; 71(2):296-301.
22. Han JY, Ma XY, Yu LJ, Shao Y, Wang QY. Correlation between serum YKL-40 levels and albuminuria in type 2 diabetes. *Genet Mol Res* 2015 29; 14(4):18596-603.
23. Kim HM, Lee BW, Song YM, Kim WJ, Chang HJ, Choi DH, et al. Potential association between coronary artery disease and the inflammatory biomarker YKL-40 in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:84.
24. Thomsen SB, Rathcke CN, Skaaby T, Linneberg A, Vestergaard H. The Association between Genetic Variations of CHI3L1, Levels of the Encoded Glycoprotein YKL-40 and the Lipid Profile in a Danish Population. *PLoS One* 2012; 7(10): e47094.
25. Lee JH, Kim SS, Kim IJ, Song SH, Kim YK, In Kim J, et al. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2012; 26: 308-312.
26. Przybyłowski P, Janik L, Wasilewski G, Nowak E, Koźlik P, Małyszko J. YKL-40, a novel marker of cardiovascular complications, is related to kidney function in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2014; 46(8):2860-3.
27. Deng X, Liu Y, Luo M, Wu J, Ma R, Wan Q, et al. Circulating miRNA-24 and its target YKL-40 as potential biomarkers in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Oncotarget* 2017; 8(38):63038-63046.
28. Jin Y, Cao JN, Wang CX, Feng QT, Ye XH, Xu X, et al. High serum YKL-40 level positively correlates with coronary artery disease. *Biomark Med* 2017; 11(2):133-139.
29. Zurawska-Płaksej E, Ługowska A, Hetmańczyk K, Knapik-Kordecka M, Piwowar A. Neutrophils as a Source of Chitinases and Chitinase-Like Proteins in Type 2 Diabetes. *PLoS One* 2015 30; 10(10):e0141730.
30. Vela D, Leshoski J, Vela Z, Jakupaj M, Mladenov M, Sopi RB. Insulin treatment corrects hepcidin but not YKL-40 levels in persons with type 2 diabetes mellitus matched by body mass index, waist-to-height ratio, C-reactive protein and Creatinine. *BMC Endocr Disord* 2017; 17(1):53.
31. Fonseca FA, Izar MC. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71(4):235-42.
32. Powers A. Diabetes mellitus. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: Mc Graw Hill press; 2012:2. P.2968-3003.
33. Burgmaier M, Hoppe S, Krüger T, Mahnken AH, Ketteler M, Reith S, Mühlenbruch G, Marx N, et al. Serum levels of C-peptide are associated with coronary artery calcification in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35(9):1541-7.
34. Maranhão RC, Freitas FR. HDL metabolism and atheroprotection: predictive value of lipid transfers. *Adv Clin Chem* 2014; 65:1-41.

EVALUATION OF SERUM CHITINASE-3 LIKE 1 PROTEIN AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH CORONARY ARTERY DISEASE COMPARED TO DIABETIC AND HEALTHY CONTROL

Gholamreza Jafari Nadoushan¹, Hossein Hadinedoushan^{2*}, Nasim Namiranian³, Saeid Rezaei¹

1. Payame Noor University, Taft Branch, Yazd, Iran

2. Reproductive Immunology Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3. Yazd Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus, which is associated with elevated blood glucose, lipids and liver enzymes, may results in alterations in the production of inflammatory cytokines, including chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), which induce and promote complications of diabetes such as atherosclerosis. The aim of this study was to evaluate the serum level of chitinase-3 like 1 protein (YKL-40) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in type 2 diabetes with coronary artery disease compared to diabetic and healthy control.

Methods: This cross-sectional study was performed on 87 subjects in four groups, including: 23 samples as healthy control (Group 1), 22 patients with type 2 diabetes (Group 2), 20 patients with coronary artery disease (Group 3) and 22 patients with type 2 diabetes and coronary artery disease (Group 4). Serum Fasting blood sugar (FBS), Cholesterol, Triglyceride, Low density lipoprotein (LDL-C), High density lipoprotein (HDL-C), Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), YKL-40 and hs-CRP were determined.

Results: The mean serum levels of FBS (Group 1 with 2 and 4, Group 2 and 3, $P = 0.001$), Cholesterol (Group 1 and 3, $P = 0.03$), Triglyceride (Group 2 and 3, $p=0.027$), HDL-C (Group 1 with 3 and 4, $P = 0.02$, $P = 0.01$ respectively), ALT (Group 1 and 4, $P = 0.03$, Group 2 and 4, $P = 0.02$) and AST (Group 2 and 4, $P = 0.009$) were significantly different. The mean serum levels of YKL-40 were significantly difference in the group 1 (4.81 ± 1.27 ng/ml) and group 2 (15.52 ± 4.61 ng/ml) ($P=0.01$), group 3 (19.2 ± 2.75 ng/ml, $P=0.017$) and group 4 (16.1 ± 4.17 ng/ml, $P=0.04$). Also, The mean serum levels of hs-CRP in the group 3 (4.49 ± 1.53 μ g/ml) and group 4 (1.28 ± 0.43 μ g/ml) was significantly difference ($P= 0.028$).

Conclusion: Serum levels of YKL-40 are increased in people with type 2 diabetes and coronary artery disease. It is recommended to determine the serum level of this marker in these patients.

Keywords: YKL-40, hs-CRP, Diabetes type 2, Atherosclerosis

* Reproductive Immunology Research Center, Imam Reza Educational Complex, Daneshjoo Blvd. Phone: +983536285406, fax +983536238561, Email: hhadin@ssu.ac.ir