

مقایسه غلظت سرمی کلتو در بیماران با و بدون تنگی عروق کرونر

علی سلیمانی^۱، رضا حاجی‌زاده^۲، کمال خادم وطنی^۳، میرحسین سیدمحمدزاده^۴، شهریار خان احمدی^۵

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۹/۲۷ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۲/۰۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: کلتو شاید سبب حفاظت از سیستم قلبی عروقی از طریق افزایش تولید Nitric oxide و جلوگیری از استرس اکسیداتیو شود با توجه به اینکه احتمال می‌رود کلتو نقش محافظتی در برابر بیماری عروق کرونری داشته باشد ولی مطالعات زیادی در این زمینه و بخصوص در مورد ارتباط سطح سرمی این پروتئین با بیماری کرونری در ایران انجام نشده و سطح سرمی مشخصی در مورد این پروتئین ارائه نشده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه بر روی ۸۰ نفر کاندید آنژیوگرافی عروق کرونری الکتیو می‌باشند اعم از زنان و مردان در طیف سنی ۵۰ تا ۷۰ سال پس از نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج از مطالعه، انجام شدند. واجدان شرایط به دو گروه ۴۰ نفری مورد (مبتلا به بیماری عروق کرونر) و شاهد (افراد با عروق کرونر نرمال) برحسب نتیجه آنژیوگرافی کرونری تقسیم شدند.

یافته‌ها: در مطالعه ما در گروه بیماران همبستگی مشاهده شده بین قند خون ناشتا، پتاسیم، کلسیم، کراتینین، تری‌گلیسرید و CRP با سطح سرمی کلتو منفی و بین کلسترول، سدیم، سطح سرمی LDL و HDL و نمایه توده بدنی با سطح سرمی کلتو مثبت بود. میانگین \pm انحراف معیار سطح پروتئین کلتو در بیماران با ۱، ۲ و ۳ رگ درگیر به ترتیب $۰/۲ \pm ۰/۱۶$ ، $۰/۱۳ \pm ۰/۲$ و $۰/۲ \pm ۰/۱۹۸$ بود و در بیماران با ۳ رگ درگیر کمتر از ۱ و ۲ رگ درگیر بود و تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = ۰/۰۲$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد سطح سرمی کلتو در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر نسبت به افراد سالم به‌طور معنی‌داری کمتر است و این کاهش با شدیدتر شدن درگیری عروق کرونر بارزتر است.

کلیدواژه‌ها: کلتو، بیماری قلبی، عروق کرونر، یافته‌های آزمایشگاهی
این مقاله مستخرج از پایان‌نامه پزشکی مقطع دکترای حرفه‌ای است.

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره سوم، ص ۱۸۷-۱۷۸، خرداد ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، بیمارستان سیدالشهدا، تلفن: ۰۴۴۳۳۴۴۱۱۵۰

Email: khademvatan2002@yahoo.com

مقدمه

دلیل بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد و ۸۰ درصد مرگ ناشی از این بیماری‌ها در کل جهان در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد (۲).

آترواسکلروزیس نقش عمده‌ای در پاتونز بیماری‌های قلبی عروقی ایفا می‌نماید (۳). بنابراین پیشگیری از آترواسکلروزیس هدف اصلی پزشکان می‌باشد و بیش از ۴۰۰ زن در پاتونز آن نقش دارند

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از علل عمده مرگ‌ومیر در سطح جهان بوده و به‌عنوان اولین عامل مرگ در جهان به شمار می‌روند. این بیماری‌ها علاوه بر مرگ‌ومیر بالا، عوارض قابل‌توجهی را نیز به‌جا می‌گذارند و علل ناتوانی‌های مشخص به‌ویژه در سنین بالا هستند (۱). بیش از ۵۰ درصد کل مرگ‌ها در کشورهای توسعه‌یافته به

^۱ استادیار، متخصص قلب و عروق، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ استادیار، متخصص قلب و عروق، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استاد، فلوشیپ اکوکاردیوگرافی، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسول)

^۴ دانشیار، فلوشیپ اینترونشنال کاردیولوژی، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۵ دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

در مطالعه‌ای که توسط Navarro-Gonzalez و همکارانش در سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹ جهت بررسی ارتباط مابین کلوتو و بیماری عروق کرونری بر روی ۳۷۱ بیمار که تحت آنژیوگرافی و ۷۰ بیمار که تحت جراحی بای پس عروق کرونر قرار گرفتند انجام شد نشان داده شد که غلظت سرمی کلوتو در مبتلایان به بیماری کرونری پایین‌تر بود ($p < 0.001$). حداکثر تنگی مشاهده شده در هر شریان اپیکاردیال و اندکس شدت تنگی به‌طور چشمگیری در بیماران با غلظت سرمی بالای کلوتو، پایین‌تر بود ($p < 0.001$). آنالیزهای آماری نشان داد که غلظت سرمی کلوتو به‌طور معکوس با بیماری عروق کرونری مرتبط است (۱۳).

با توجه به اینکه احتمال می‌رود کلوتو نقش محافظتی در برابر بیماری عروق کرونری داشته باشد ولی مطالعات زیادی در این زمینه و بخصوص در مورد ارتباط سطح سرمی این پروتئین با بیماری کرونری در ایران انجام نشده و سطح سرمی مشخصی در مورد این پروتئین ارائه نشده است.

در مطالعات مشابه انجام‌یافته همراهی سطوح کاهش‌یافته کلوتو با بیماری قلبی عروقی و به‌ویژه بیماری کرونری مشاهده شده است. ما بر این اساس این‌گونه فرض کردیم که سطح پائین پلاسمایی کلوتو به‌طور مستقل با بیماری عروق کرونری همراهی دارد برای انجام این مطالعه سطح پلاسمایی کلوتو را در افرادی که بیماری تنگی عروق کوروناری آن‌ها به‌وسیله آنژیوگرافی سلکتیو مورد تأیید قرار گرفت بر اساس سنشان ارزیابی شد.

مواد و روش کار

افراد با درد سینه فعالیتی و مبتلا به آنژین صدری پایدار بودند و با تست‌های غیرتهاجمی مثبت اعم از تست ورزش، استرس اکو، اسکن قلب، سی تی آنژیوگرافی کرونری، و یا حجم ضربه‌ای پایین‌تر از ۴۰ درصد، که احتمال ابتلا به بیماری عروق کرونری در آن‌ها وجود داشت کاندید آنژیوگرافی کرونری انتخابی شدند، منظور از آنژین صدری پایدار یک ناراحتی در بازو یا قفسه سینه است که عمیق بوده به‌خوبی لوکالیزه نمی‌شود با فعالیت فیزیکی یا استرس هیجانی دوباره ایجاد می‌شود و با استراحت یا نیتروگلیسرین زیر زبانی بهتر می‌شود. منظور از بیماری شریان کرونری نیز تنگی بیش از ۷۰ درصدی در مجرای درونی حداقل یک شریان می‌باشد که در طی آنژیوگرافی اثبات می‌شود.

مطالعه بر روی ۸۰ نفر کاندید آنژیوگرافی عروق کرونری الکتیو اعم از زنان و مردان در طیف سنی ۵۰ تا ۷۰ سال پس از در نظر

(۴). اختلال در ژن کلوتو و بیان آن در فنوتیپ‌های هموزیگوت منجر به سندرم پیری زودرس می‌شود این سندرم شامل آترواسکلروزیس، نازایی، آتروفی پوست و تیموس و گنادها، پوکی استخوان و آمفیژم ریوی و تغییر در ریسک بیماری کرونری می‌باشد (۵).

کلوتو یک پروتئین جدیداً شناخته شده می‌باشد که اولین بار توسط Kuro در سال ۱۹۹۷ کشف شد و از آن به‌عنوان پروتئین ضد پیری نام‌برده می‌شود و ژن آن به‌طور غالب در کلیه در سلول‌های توبول دیستال و غدد پاراتیروئید و شبکه کرویئید مغزی بیان می‌شود. محصول بیان این ژن، پروتئین ترانس ممبران نوع ۱ است که ۱۰۱۲ اسیدآمینو دارد و به‌عنوان کورسپتور گیرنده فاکتور شبه رشد فیبروبلاست ۲۳ عمل می‌کند. همچنین فرم محلول (سرمی) کلوتو با ۹۵۲ اسیدآمینو نیز در سرم وجود دارد که احتمال می‌رود یا از شکسته شدن فرم متصل به غشا به وجود آمده باشد و یا به دلیل اسپیلیسینگ‌های متفاوت در رونوشت ژنی ساخته شود. احتمال می‌رود منبع اصلی نوع سرمی نیز کلیه‌ها باشد (۶). افزایش بیان این پروتئین در موش‌ها موجب افزایش طول عمر و نقص در این فاکتور موجب مرگ زودرس می‌شود (۷). تحقیقات نشان داده که سطح سرمی کلوتو در ۳۰ تا ۴۰ سالگی به بیشترین حد آن می‌رسد و در زنان چند سال زودتر به پیک می‌رسد، غلظت این پروتئین در افراد سالخورده کم‌تر از افراد جوان می‌باشد (۸). ژن کلوتو نقش حیاتی را در تنظیم پروسه پیری و پیشرفت بیماری‌های وابسته به سن در پستانداران بازی می‌کند (۹). نقص در ژن کلوتو در موش می‌تواند منجر به تغییرات همراه سالمندی شامل آترواسکلروزیس، استئوپروزیس، ناباروری، آمفیژم شود (۶).

ضمناً دیده شده که کلوتوی سرمی به گیرنده‌های سطح سلولی ناشناخته با تمایل بالا متصل می‌شود و سبب مهار شدن مسیر پیام‌رسانی انسولین و IGF-1^۱ از طریق مهار اتو فسفریلاسیون گیرنده‌های این فاکتورها می‌شود. احتمال می‌رود بخشی از اثر ضد پیری کلوتو مربوط به مهار این مسیرها باشد (۱۰).

کلوتو شاید سبب حفاظت از سیستم قلبی عروقی از طریق افزایش تولید NO^۲ و جلوگیری از استرس اکسیداتیو شود (۱۱). چشمگیرترین تغییر بافتی در موش‌های دچار نقص کلوتو، بروز آترواسکلروزیس بدون همراهی آنژیوزنزیس و واسکولوزنزیس می‌باشد که با کاهش متابولیت‌های نیتریک اکسید ادراری همراهی دارد و در نتیجه پروتئین کلوتو نقش محافظتی در سیستم قلبی عروقی دارد (۱۲)

2 - nitric oxide

1 - insulin like growth factor

شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 20 انجام شد و سطح معنی‌داری کم‌تر از ۵ درصد ملاک معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی میانگین سنی افراد شرکت کننده در این مطالعه ۵۹/۸۵±۵/۸۹ بود. جدول شماره ۳ یافته‌های آزمایشگاهی را در بیماران نشان می‌دهد. حجم نمونه برای مطالعه ۸۰ نفر تعیین شد که برای هر یک از گروه مورد و شاهد ۴۰ نفر بود که به دو گروه اختصاص داده شدند. نیمی از بیماران شرکت کننده زن و نیمی مرد بودند. در مطالعه ما در گروه بیماران همبستگی مشاهده شده بین قند خون ناشتا، پتاسیم، کلسیم، کراتی نین، تری‌گلیسرید، کراتی نین و CRP با سطح سرمی کلوتو منفی و بین کلسترول، سدیم، سطح سرمی LDL و HDL و نمایه توده بدنی با سطح سرمی کلوتو مثبت بود. با اینحال در گروه بیمار و سالم ارتباط مشاهده شده در زمینه هیچیک از متغیرها معنی‌دار نبود. در مطالعه ما از بین متغیرهایی که همبستگی مثبت نشان دادند قویترین ضریب همبستگی منفی (ارتباط معکوس) به قند خون ناشتا و پتاسیم و قویترین ضریب همبستگی مثبت به سدیم (ارتباط مثبت) مربوط بود.

نمودار شماره ۱ به مقایسه سطح سرمی کلوتو در دو گروه بیمار و سالم می‌پردازد.

نمودار شماره ۲ مقایسه سطح سرمی کلوتو بر اساس تعداد رگ درگیر در بیماران مورد بررسی را نشان می‌دهد. میانگین ± انحراف معیار سطح پروتئین کلوتو در بیماران با ۱، ۲ و ۳ رگ درگیر به ترتیب ۲/۱۶±۰/۱۳، ۲/۲±۰/۱۳ و ۱/۹۸±۰/۲ بود و در بیماران با ۳ رگ درگیر کم‌تر از ۱ و ۲ رگ درگیر بود و تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود (P value = ۰/۰۲).

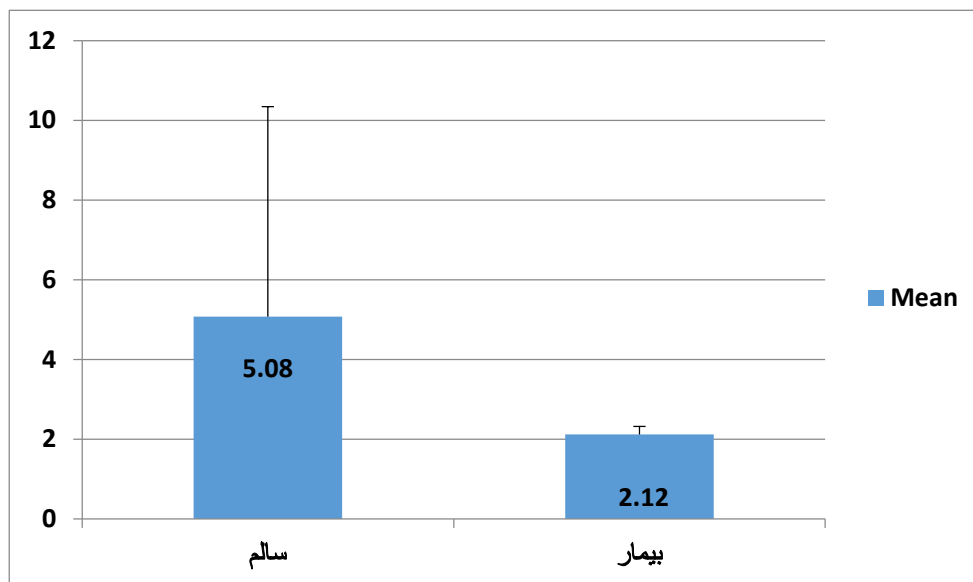
جدول شماره ۴ ضریب همبستگی مارکرهای مورد بررسی (کمی) با سطح سرمی پروتئین کلوتو در گروه بیمار و سالم را نشان می‌دهد.

گرفتن معیارهای ورود و خروج از مطالعه، انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل دیابت، نارسایی مزمن کلیوی، بیماری‌های شدید جسمی، بیماری‌های عفونی، بیماری‌های التهابی و روماتولوژیک مزمن، انفارکتوس اخیر قلبی و مغزی، کانسر فعال و یا تحت درمان، می‌باشد. واجدان شرایط به دو گروه ۴۰ نفری مورد (مبتلا به بیماری عروق کرونر) و ۴۰ نفری شاهد (افراد با عروق کرونر نرمال) برحسب نتیجه آنژیوگرافی کرونری تقسیم شدند.

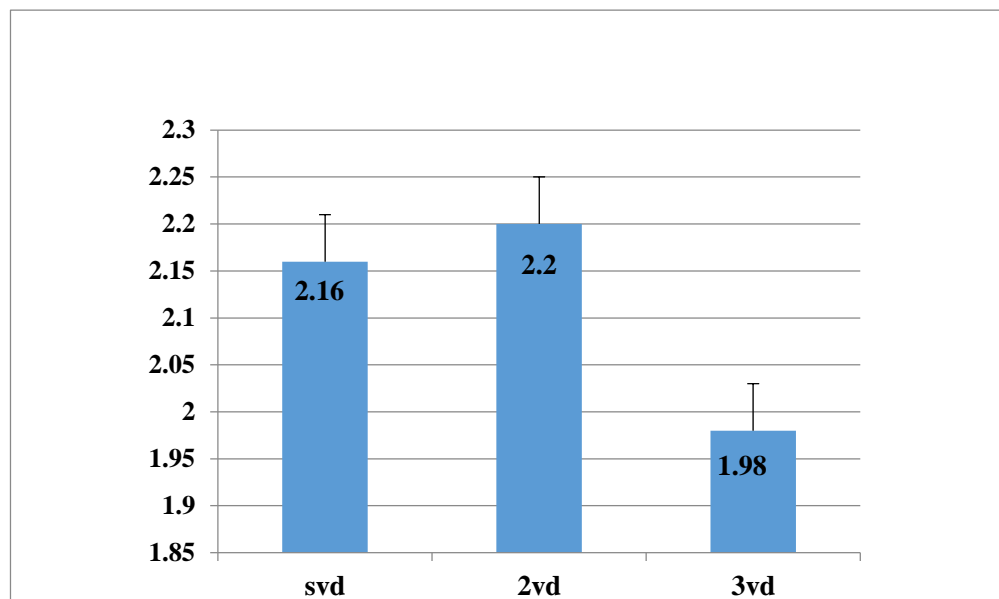
نمونه خون ناشتا پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از بیماران واجد شرایط اخذ شد و از نظر CRP^۳ و کلسترول تام و تری‌گلیسرید و قند خون ناشتا و LDL^۴ و در نهایت از نظر سطح سرمی آلفا کلوتو بررسی شد. سطح سرمی آلفا کلوتوی محلول از طریق روش الیزا چک شد که حداقل میزان قابل تشخیص در این روش 6.15 pg/ml بود که از حداقل سطح سرمی انسانی مشاهده شده در سایر مطالعات پایین‌تر بود. ضمناً از روش تشخیصی Roche برای اندازه‌گیری سطح سرمی HDL و تری‌گلیسرید و کلسترول تام استفاده شد و سطح LDL از طریق فرمول فردوالد محاسبه شد. نمونه سرم خون اخذ شده از بیماران فریز شده و سپس توسط کارشناس آزمایشگاهی به‌طور یکجا مورد آزمایش قرار گرفتند. بیماران پس از آنژیوگرافی به دودسته نرمال و مبتلا به بیماری کرونری تقسیم شدند. در این مطالعه ۲ سی‌سی خون از بیماران اخذ شد و نمونه‌گیری با اخذ رضایت کتبی از بیماران بود و در اجرای این مطالعه از بیماران هزینه‌ای دریافت نشد. نتایج آنژیوگرافی توسط فلوشیپ اینترونشنال کاردیولوژی با سابقه به‌دقت ارزیابی و گزارش شده است.

ابزار اندازه‌گیری:

در ارائه ویژگی‌های توصیفی جمعیت از جداول و نمودارهای فراوانی استفاده شد. در مقایسه مقادیر کمی بین دو گروه مورد بررسی از آزمون t مستقل (در صورت نیاز آزمون Mann Whitney) و در بررسی همبستگی بین متغیرهای کمی با سطح سرمی کلوتو از ضریب همبستگی پیرسون (در صورت نیاز معادل ناپارامتری آن) استفاده شد. در بررسی سطح سرمی کلوتو بین ۳ گروه با درگیری عروقی از آزمون One Way ANOVA استفاده



نمودار (۱): مقایسه سطح سرمی کراتین در دو گروه بیمار و سالم



نمودار (۲): مقایسه سطح سرمی کراتین بر اساس تعداد رگ درگیر در بیماران مورد بررسی

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر ارتباط بین بیماری قلبی عروقی با سطح سرمی کراتین مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح سرمی کراتین در گروه بیماران مبتلا به مشکل عروق کرونری کمتر از گروه شاهد بود. با توجه به اینکه کراتین نقش مهمی در سلامت عروق ایفا می‌نماید به نظر می‌رسد اختلال در هموستازیس آن نقش عمده‌ای در اختلالات قلبی عروقی (شامل بیماری‌های عروق کرونری، سکته قلبی، سکته مغزی و بیماری‌های عروق محیطی) ایفا نماید (۱۴-۱۶). علاوه بر

این کراتین با حفاظت سیستم آندوتلیال از التهاب و فاکتورهای اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری‌های عروقی نقش دارد (۱۶-۱۸). در مطالعه حاضر سطح سرمی کراتین در گروه افراد سالم بیشتر از گروه بیماران مبتلا به مشکل عروق کرونری بود. مشابه یافته‌های ما در مطالعه انجام شده توسط Semba و همکاران که در سال ۲۰۱۱ که در دانشگاه جان هاپکینز انجام شد سطوح بیشتر کراتین با خطر کم‌تر بیماری‌های قلبی عروقی همراه بود (۱۹). در مطالعه انجام

عامل خطر مستقل بیماری قلبی عروقی بوده و با افزایش خطر ۱/۷۱ برابری ابتلا همراه بود و بیان ژن کلوتو در افراد با و بدون کلسیفیکاسیون عروقی مشابه بود و جهش در ژن کلوتو عامل خطری برای کلسیفیکاسیون عروقی محسوب نشده بود (۲۱). در مطالعه انجام شده توسط Arking و همکاران که در زمینه ژنتیک انجام شده بود، بیان ژن کلوتوی فانکشنال یک عامل خطر مستقل در رخداد بیماری عروق کرونر بیان شده بود و فاکتورهای تعدیل کننده شامل پرفشاری خون، مصرف سیگار، سطح سرمی HDL در همراهی با بیان این ژن در بروز بیماری مؤثر می‌باشند (۲۲).

شده توسط Morita و همکاران در بررسی ارتباط بین سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و کلوتو با کلسیفیکاسیون عروق قلبی و کلسیفیکاسیون دریچه آئورت، کلسیفیکاسیون دریچه آئورت در بیماران با تشخیص بیماری عروق کرونر قلبی، سطح سرمی FGF23 در زنان با بیماری کرونر قلبی و سطح سرمی کلوتو با کلسیفیکاسیون دریچه آئورت در مردان مستقل از اثر مخدوش کننده‌های احتمالی به شکل مثبت ارتباط داشت (۲۰). در مطالعه ما فراوانی جهش ژنی کلوتو در بیماران ارزیابی نشد. با اینحال در مطالعات مشابه انجام شده توسط Jo SH و همکاران در کره فراوانی جهش در ژن کلوتو

جدول (۳): مقایسه یافته‌های پاراکلینیک در دو گروه مورد بررسی

P value	میانگین \pm انحراف معیار		متغیر مورد بررسی
	سالم	بیمار	
۰/۰۶	۹۳/۰۳ \pm ۱۴/۱۴	۱۰۲/۵۷ \pm ۳۵/۸۷	قند خون ناشتا
۰/۸۵	۴/۲ \pm ۰/۳۶	۴/۱۸ \pm ۰/۳۸	پتاسیم
۰/۰۱	۸/۷۴ \pm ۰/۹	۹/۱ \pm ۰/۳۹	کلسیم
۰/۰۵	۳۵/۵۰ \pm ۹/۳۵	۴۱/۶۳ \pm ۱۳/۴۳	Bun
۰/۰۹	۱۲۴/۹۷ \pm ۵۳/۴۳	۱۷۰/۱۷ \pm ۱۱۰/۹۰	تری‌گلیسرید
۰/۱۵	۳/۸ \pm ۰/۳۶	۵/۶ \pm ۷/۲	فسفر
۰/۰۰۳	۰/۸۷ \pm ۰/۱۲	۰/۹۹ \pm ۰/۲	کراتینین
\times ۰/۱۵	۱۳۷/۱ \pm ۳۹/۲	۱۵۰/۸۴ \pm ۴۶/۲	کلسترول
$<$ ۰/۰۰۱	۲/۶۴ \pm ۱/۷۲	۱۱/۳۴ \pm ۱۴/۳۱	Crp
\times ۰/۳	۱۴۲/۹۳ \pm ۱/۹۳	۱۴۲/۴۵ \pm ۲/۴۰	سدیم
\times ۰/۰۲	۷۶ \pm ۱۹/۸۴	۸۹/۴۶ \pm ۳۲/۰۶	LDL
\times ۰/۶۳	۳۸/۲ \pm ۱۰/۴	۳۷/۲۶ \pm ۶/۰۸	HDL
\times ۰/۱۴	۲۷/۸۰ \pm ۳/۵۲	۲۶/۴ \pm ۵/۰۲	BMI
$<$ ۰/۰۰۱	۵/۰۸ \pm ۵/۲۶	۲/۱۲ \pm ۰/۲	Klotho

\times آزمون χ^2 مستقل و در بقیه موارد با توجه به نرمال نبودن متغیر مورد بررسی از آزمون mann whitney استفاده شده است.

جدول (۴): ریب همبستگی مارکرهای مورد بررسی (کمی) با سطح سرمی پروتئین کلوتو در گروه بیمار و سالم

سالم	ریب همبستگی		گروه مورد بررسی
	بیمار	ضریب همبستگی	
۰/۲	\times -۰/۳		قند خون ناشتا
۰/۲۶	۰/۱۸		P value
-۰/۱	-۰/۱۴		Bun
۰/۵۶	۰/۳۹		P value
-۰/۲	-۰/۱		تری‌گلیسرید
۰/۲۸	۰/۵۸		P value
۰/۱۱	-۰/۲۵		کراتینین

گروه مورد بررسی	بیمار	سالم
متغیر مورد بررسی	ضریب همبستگی	
P value	۰/۱۱	۰/۴۹
کلسترول	۰/۱۲	-۰/۲
P value	۰/۴۶	۰/۲۶
Crp	× -۰/۰۲	-۰/۱۲
P value	۰/۸۹	۰/۴۸
LDL	۰/۱۴	-۰/۱۴
P value	۰/۳۷	۰/۳۹
نمایه توده بدنی	۰/۰۵	۰/۰۲
P value	۰/۷۶	۰/۹

×ضریب همبستگی اسپیرمن و بقیه موارد ضریب همبستگی پیرسون
×× افراد سالم ضریب همبستگی اسپیرمن در کلیه موارد

حفظ سلامت سیستم قلبی - عروقی نسبت داده شود (۱۵)، ۲۴، ۲۵).

بررسی ارتباط این مارکرهای پاراکلینیک با سطح سرمی کلوتو در مطالعه Semba و همکاران در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی بررسی شد، سطح سرمی کلسترول توتال و HDL هر دو ارتباط مثبت با سطح سرمی کلوتو نشان دادند و این ارتباط در زمینه HDL از نظر آماری نیز معنی‌دار بود در این مطالعه ۲۴ درصد افراد بیماری مزمن کلیوی داشتند و بیش از ۹۰ درصد افراد سنشان بالای ۶۵ سال بود (۱۹). در مطالعه ما نیز همبستگی مشاهده شده در گروه بیماران بین سطح سرمی کلوتو با سطح سرمی HDL، LDL و کلسترول مثبت بود با اینحال این همبستگی در مطالعه ما معنی‌دار نبود. همبستگی مشاهده شده در زمینه تری‌گلیسرید (مشابه مطالعه ما)، قند خون ناشتا و فشار خون سیستولیک منفی بود و فقط در ارتباط با تری‌گلیسرید معنی‌دار بود (۱۹). در مطالعه انجام شده توسط Navarro- Gonzalez مشابه مطالعه ما در بیماران با درگیری عروق کرونر انجام شده بود همبستگی مشاهده شده بین سن، سطح سرمی فسفر و CRP با کلوتو منفی و معنی‌دار بود (۲۳). در این مطالعه نیز مانند مطالعه خودمان طیف سنی مشخص ۴۰ تا ۷۰ ساله بود، و ابتلا به بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، مبتلایان به سرطان فعال، نارسایی قلبی و مبتلایان به دیابت که اثرات مخدوش کننده‌ای بر نتایج مطالعه انتظار می‌رفت داشته باشد نیز به‌عنوان معیار خروج در نظر گرفته شده بود (۲۳). Lim و همکارانش نشان دادند که نقصان کلوتوی عروقی با پیشرفت بالقوه تشدید یافته کلسیفیکاسیون عروقی همراهی دارد (۲۶). این عملکرد سودمند کلوتو مربوط به نقش فسفر در کلسیفیکاسیون عروقی بوده است

در مطالعه انجام شده توسط Navarro-Gonzalez و همکاران که مشابه کار ما در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق کرونری انجام شده بود، بیماران کرونر علاوه بر اینکه غلظت سرمی کلوتو در بیماران کم‌تر از گروه سالم بود، سطح سرمی کلوتوی پایین به‌طور مستقل با حضور و شدت درگیری عروقی بالاتری نسبت به فاکتورهای خطر بیماری قلبی مثل دیابت، سن بالا، پرفشاری خون، سیگار کشیدن، دیس لیپیدمی و التهاب همراهی داشت به گونه‌ای که در مطالعه ذکر شده فراوانی دیابت، پرفشاری خون و مصرف سیگار در بیماران با مشکل معنی‌دار درگیری عروق کرونر بیشتر از گروه کنترل بود. با اینحال تفاوتی در دو گروه بیماران از نظر نمایه توده بدنی و دیس لیپیدمی مشاهده نشد (۲۳). از نظر مکانیسم، کلوتو در حفظ سلامت سیستم عروقی نقش دارد و بنابراین اختلال در هموستاز کلوتو می‌تواند فاکتور مهمی در پیشرفت و شدت بیماری قلبی - عروقی باشد (۲۴، ۲۵).

در مطالعه ما سطح سرمی کلوتو در بیماران با ۳ رگ درگیر بیشتر از ۱ و ۲ رگ درگیر بود و این تفاوت از نظر آماری نیز معنی‌دار بود. در مطالعه انجام شده توسط Navarro- Gonzalez JF در بیماران با درگیری عروق کرونر سه رگ این کاهش غلظت سرمی نسبت به درگیری یک یا دو رگ چشمگیرتر بود و ارتباط مشاهده شده از نظر آماری نیز معنی‌داری بود. پایین آمدن غلظت کلوتو با افزایش شدت بیماری قلبی عروقی همراه بود و این ارتباط مستقل از اثر سایر عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی شامل سن، دیابت، پرفشاری خون، مصرف سیگار، دیس لیپیدمی و التهاب بوده است (۲۳). که این ارتباط با شدت بیماری می‌تواند به نقش کلوتو در

مطالعه حاضر دارای نقاط ضعفی نیز هست که نسبت به آن‌ها آگاه هستیم و پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی این موارد نیز در بررسی‌ها لحاظ شود.

اول اینکه: سطح سرمی ویتامین D و فاکتور رشد فیبروبلاست 23 که فاکتورهای مرتبط با کلوتو و متابولیسم کلسیم، سفر با تأثیر بالقوه بر روی کلسیفیکاسیون عروقی و بیماری قلبی عروقی اندازه‌گیری نشد و بنابراین احتمال تأثیر آن‌ها بر روی رابطه مابین کلوتو و بیماری عروق کرونری به‌طور کامل قابل رد کردن نمی‌باشد. دوم اینکه: مطالعه شامل گروه کوچکی از بیماران می‌باشد بنابراین ممکن است نتایج مطالعه قابل عمومیت دادن به کل جامعه نباشد.

سوم اینکه در انتخاب بیماران جهت مطالعه سابقه مصرف داروهای ضد التهابی و استاتین‌ها لحاظ نشده بود و این مورد می‌تواند به‌عنوان یک عامل مخدوشگر نتایج در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

از همکاری تمامی کارکنان بخش داخلی قلب و سی سی یوهای بیمارستان آیت ا... طالقانی شهرستان ارومیه و همه بیماران شرکت کننده در این طرح کمال تشکر را داریم.

ضمناً افزودن کلوتو به سلول‌های عضلانی صاف در محیط آزمایشگاهی از برداشت فسفات توسط سرکوب فعالیت کوترنسپورتر 3 جلوگیری می‌کند و از تغییر سلول‌های عضلانی صاف به فنوتیپ استئوکندروژنیک جلوگیری می‌کند ضمناً کلوتو خاصیت فسفاتوریك نیز دارد که در تنظیم ترشح کلیوی فسفر نقش دارد (27).

در مطالعه حاضر سطح سرمی کلوتو در افراد سالم در مردان بیشتر از زنان بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود با اینحال در گروه بیمار سطح سرمی کلوتو در بیماران بر اساس توزیع جنسی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت. در سایر مطالعات انجام شده این ارتباط بررسی نشده بود. در مطالعه حاضر میانگین سطح سرمی کلوتو و پرفشاری خون در هیچیک از گروه‌های بیماران و سالم ارتباط معنی‌داری را نشان نداد و این ارتباط در مطالعات مشابه بررسی نشده بود. در نهایت در مطالعات آینده می‌توان به صورت کوهورت میزان کلوتو را با میزان ابتلا به بیماری قلبی مورد سنجش قرار داد و مداخلات لازم برای توقف این روند را بررسی نمود.

محدودیت‌های مطالعه:

References:

1. Keskin M, Avsar S, Hayiroglu MI, Keskin T, Borklu EB, Kaya A, et al. Relation of the Number of Parity to Left Ventricular Diastolic Function in Pregnancy. *Am J Cardiol* 2017;120(1): 154-9.
2. sadeghi M, Ruhafaza H, Shirani SH, Akhavan Tabib A, Aghdak P, Hosseini SH. The Prevalence of coronary artery disease according to rose questionnaire and ECG: Isfahan Healthy Heart program (IHHP). *ARYA Atheroscler* 2006;2(2): 70-4.
3. Ougro R, Kamide Y, Kokubo I, Shimaoka A, Congrains A, Horio T. Association of Carotid Atherosclerosis with genetic polymorphism of Klotho Gene in Patients with hypertension and in the General population. *Circulation* 2009;120: S620.
4. Rhee EJ, oh KW, Lee WY, Kim SY, jung CH, Kim BJ, et al. The differential effect of age on the association of klotho gene polymorphisms with coronary artery disease. *Metabolism* 2006;55(10): 1344-51.
5. Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, Murakami R, Torigoe M, Numaguchi Y, et al. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin Chim Acta* 2006;371(1-2): 66-70.
6. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling aging. *Nature* 1997;309(6655): 45-51.
7. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone klotho. *Science* 2005;309(5742): 1829-333.
8. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho

- measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;398(3): 513-8.
9. Kuroo M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(10): 1049-58.
 10. Donate-Correa J, Mora-Fernandez C, Martinez-Sanz R, Muros-de-Fuentes M, Perez H, Meneses-Perez B, et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *Int J Cardiol* 2013;165(1): 179-83.
 11. Nakamura T, Saito Y, Ohyama Y, Masuda H, Sumino H, Kuro-o M, et al. Production of nitric oxide, but not prostacyclin, is reduced in klotho mice. *Jpn J Pharmacol* 2002;89(2): 149-56.
 12. Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, Sasaki K, Egami K, Shintani S, et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation* 2004;110(9): 1148-55.
 13. Navarro-Gonzalez JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Perez-Hernandez H, Martinez-Sanz R, Mora-Fernandez C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart* 2014;100(1): 34-40.
 14. Shroff R, Shanahan CM. Klotho: an elixir of youth for the vasculature? *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1): 5-7.
 15. Moe SM. Klotho: a master regulator of cardiovascular disease? *Circulation* 2012;125: 2181-3.
 16. Donate-Correa J, Mora-Fernandez C, Martinez-Sanz R, Muros-de-Fuentes M, Perez H, Meneses-Perez B, et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *Int J Cardiol* 2013;165(1): 179-83.
 17. Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, Oguro R, Hanasaki H, Kida I, et al. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation. *Endocrine* 2009;35(3): 341-6.
 18. Wang Y, Kuro-o M, Sun Z. Klotho gene delivery suppresses Nox2 expression and attenuates oxidative stress in rat aortic smooth muscle cells via the cAMP-PKA pathway. *Aging Cell* 2012;11(3): 410-7.
 19. Semba RD, Cappola AR, Sun K, Bandinelli S, Dalal M, Crasto C, et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(9): 1596-601.
 20. Morita H, Takeda Y, Fujita S, Okamoto Y, Sakane K, Teramoto K, et al. Gender Specific Association between Serum Fibroblast Growth Factor 23/alpha-Klotho and Coronary Artery and Aortic Valve Calcification. *J Atheroscler Thromb* 2015;22(12): 1338-46.
 21. Jo SH, Kim SG, Choi YJ, Joo NR, Cho GY, Choi SR, et al. Klotho gene polymorphism is associated with coronary artery stenosis but not with coronary calcification in a Korean Population. *Int Heart J* 2009;50: 23-32.
 22. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, Fallin D, Judge DP, Moy TF, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 2003;72(5): 1154-61.
 23. Navarro-Gonzalez JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Perez-Hernandez H, Martinez-Sanz R, Mora-Fernandez C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart* 2014;100(1): 34-40.
 24. Shroff R, Shanahan CM. klotho: an elixir of youth for the vasculature? *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1): 5-7.
 25. Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012;23 (1-2): 37-46.

26. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to FGF-23. *Circulation* 2012;125: 2243–55.
27. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis* 2011;58: 825-34.

EVALUATION OF SERUM KLOTHO LEVEL IN PATIENTS WITH AND WITHOUT CORONARY ARTERY DISEASE

Ali Soleimany¹, Reza Hajizadeh², Kamal Khademvatani³, Mir Hossein Seyed-Mohammadzad⁴, Shahriar Khanahmadi⁵

Received: 18 Dec, 2019; Accepted: 21 Apr, 2020

Abstract

Background & Aims: Serum Klotho is suggested to have a protective effect against cardiovascular diseases. Nitric oxide production and preventing oxidative stress have been suggested as its possible mechanisms of action. In this study, we aimed to evaluate the association between serum Klotho level and cardiovascular diseases.

Materials & Methods: According to coronary angiography results, 40 patients with a normal coronary artery and 40 patients with coronary artery disease were included in this study. Serum Klotho level and laboratory data were analyzed for each patient and the association between serum Klotho level and coronary artery disease was evaluated.

Results: Our results showed that Serum Klotho level in patients with 1 vessel, 2 vessels, and 3 vessels disease was 2.16 ± 0.2 , 2.2 ± 0.13 , 1.98 ± 0.2 mIU/L, respectively. ($p = 0.02$) The plasma Klotho concentration was significantly lower in patients with coronary artery disease.

Conclusion: Serum Klotho level can be a useful marker for the evaluation of patients with coronary artery disease.

Keywords: Klotho, Severity of CAD, cardiovascular risk factors

Address: Urmia University of Medical Sciences, Seyyedoshohada Hospital, Urmia, Iran

Tel: +984433441150

Email: khademvatan2002@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(3): 187 ISSN: 2717-008X

¹ Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

³ Professor of cardiology, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. (corresponding author)

⁴ Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

⁵ Medical student, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.