

Biochemical markers Troponin I, Leptin and CK-MB in coronary artery diseases

F Nabatchian* N Einollahi* N Dashti* F Sarraf-Nejad** A KazemiKhaledi***

*Assistant professor of Biochemistry, Department of Laboratory Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Professor of Immunology, School of Health Sciences, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran

***Associated professor of Cardiology, School of Medicine, Tehran University of Medical sciences, Tehran, Iran

*Abstract

Background: In recent years, troponin I has been a prognostic factor of myocardial cell injury. Also, regarding the importance of leptin measurement in coronary artery disease investigations are being performed. In addition, CK-MB has been a "gold standard" test for this disease.

Objective: The aim of this study was to assess the biochemical markers Troponin I, Leptin and CK-MB in coronary artery diseases.

Methods: This was a study on 100 patients who suffered from coronary artery disease. Following blood collection, the serum sample was tested to determine the concentration of troponin I, Leptin, and CK-MB. Troponin I level was measured by two-site immunoluminometric assay. Leptin and CK-MB levels were detected by ELISA. Statistical t-test was employed to analyze the data.

Findings: The data obtained in the present study was indicative of a significant correlation between troponin I and Leptin among the patients ($p=0.01$). Also, a significant relationship was observed between troponin I and CK-MB in our study population ($p=0.01$). In addition, there was a significant relationship between both leptin and troponin I and the gender ($p<0.001$; $p<0.016$). Leptin was also found to have a significant association with age ($p=0.018$). Finally, a significant correlation between the history of myocardial infarction and gender was demonstrated ($p<0.002$).

Conclusion: Our results showed that the measurement of troponin I in combination with CK-MB, as gold standard, could be considered as an appropriate diagnostic method for progress of myocardial infarction. Leptin and troponin I are also suitable biomarkers in diagnosis of coronary artery diseases. Due to lack of troponin I in other body tissues except for cardiac tissue, troponin I is proposed as an ideal marker for definite diagnosis of acute myocardial infarction.

Keywords: Cardiac Troponin I, Leptin, Myocardial Infarction, CK-MB, Coronary Artery Diseases

Corresponding Address: School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical sciences, Enghelab St. Ghods Ave., Tehran, Iran

Email: fnabatchian@yahoo.com

Tel: +98 912 1432163

Received: 2008/09/17

Accepted: 2009/05/20

شاخص‌های بیوشیمیایی تروپونین I، لپتین و CK-MB در مبتلایان به بیماری عروق کرونر

دکتر فریبا نیاتچیان* دکتر ناهید عین‌اللهی* دکتر نسربین دشتی* دکتر عبدالفتاح صراف‌نژاد** دکتر علی کاظمی خالدی***

*استادیار بیوشیمی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

**استاد ایمنولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

***دانشیار قلب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پیراپزشکی، تلفن: ۰۹۱۲۱۴۳۲۱۶۳ Email: fnabatchian@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۲۷ تاریخ پذیرش: ۸۷/۲/۳۰

*چکیده

زمینه: در سال‌های اخیر، اندازه‌گیری تروپونین I به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده عارضه‌های قلبی مطرح شده و تحقیق‌هایی در مورد اهمیت سنجش لپتین در این بیماران انجام شده است. علاوه بر این، CK-MB همواره به عنوان یک آزمون استاندارد طلایی در تشخیص بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح بوده است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین شاخص‌های بیوشیمیایی در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عوارض عروق کرونر انجام شد. پس از تهیه نمونه خون، سرم نمونه بیماران تفکیک و تروپونین I، لپتین و CK-MB اندازه‌گیری شدند. مقدار تروپونین I، به روش ایمنولوژی مینومتریک دو طرفه و مقادیر لپتین و CK-MB به روش الیزا اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون تحلیل شدند.

یافته‌ها: بین میزان تروپونین I با لپتین و CK-MB ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p=0/01$). بین میزان لپتین با جنس و سن بیماران ارتباط معنی‌دار وجود داشت به ترتیب $p < 0/001$ و $p=0/018$. بین میزان تروپونین I و جنس بیماران ارتباط معنی‌دار وجود داشت ($p < 0/016$). همچنین بین جنس بیماران و سابقه سکته قلبی ارتباط معنی‌دار وجود داشت ($p < 0/002$).

نتیجه‌گیری: سنجش تروپونین I در کنار CK-MB می‌تواند روش مناسبی برای تشخیص پیشرفت سکته میوکارد باشد. لذا شاخص‌های لپتین و تروپونین I هر دو می‌توانند به عنوان ابزار تشخیصی جهت بیماری عروق کرونر مطرح شوند. از آنجا که تروپونین I قلبی در بافت‌های دیگر بدن وجود ندارد شاخصی ایده‌آل برای تشخیص نهایی سکته حاد میوکارد است.

کلیدواژه‌ها: تروپونین I قلبی، لپتین، انفارکتوس میوکارد، CK-MB، بیماری عروق کرونر

*مقدمه

در بیماران مختلف مفید هستند.^(۲) تروپونین‌ها از ترکیب‌های پروتئینی واحد انقباضی عضله‌ها هستند که نقش آنها فراهم نمودن ترکیب متصل شونده به کلسیم در مجموعه تروپونین، تروپومیزین، اکتین و میوزین است.

مطالعه‌های بالینی نشان داده‌اند که تروپونین I همراه با ایزوانزیم CK-MB بعد از سکته قلبی افزایش می‌یابد و بعد از چند روز به پایه برمی‌گردد^(۳)، ولی کمی افزایش در مقادیر تروپونین I برای ۷ تا ۱۰ روز وجود دارد. به نظر می‌رسد افزایش اولیه تروپونین I قلبی به آزاد شدن تروپونین I سیتوزولی و افزایش بعدی آن به آزاد شدن تروپونین I از میوفیبریل‌هایی که در قلب ترمیم می‌شوند،

سالانه حدود ۸ میلیون بیمار با درد قفسه سینه در بخش فوریت‌ها تحت درمان قرار می‌گیرند. در حدود ۳۰ درصد این بیماران، عارضه کرونری حاد تشخیص داده می‌شود. ارزیابی بیماران با درد قفسه سینه شامل بررسی تاریخچه خانوادگی بیمار، معاینه بدنی و الکتروکاردیوگرام است. امروزه علاوه بر این موارد، ابداع و استفاده از روش‌های نوین پیش‌آگهی دهنده در این بیماری‌ها مورد توجه محققین قرار گرفته است. استفاده از شاخص‌های قلبی کمک با ارزشی را در تشخیص اولیه و همچنین شروع درمان فراهم می‌سازد.^(۱)

تروپونین‌ها، شاخص‌های جدیدی هستند که نه فقط در تشخیص نکرور میوکارد، بلکه در طبقه‌بندی خطر ابتلا

کسب رضایت‌نامه آگاهانه اخلاقی و تکمیل پرسش‌نامه، ۵ میلی‌لیتر خون در شرایط ناشتا از بیماران گرفته شد. سپس سرم خون آنها برای اندازه‌گیری تروپونین I، لپتین و CK-MB تفکیک و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

تروپونین I به روش کمی لومی‌نسانس اندازه‌گیری شد. روش مورد استفاده در این مطالعه، ایمونولومینومتریکی دوطرفه (روش ساندویچ) بود که با استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال برای پوشش مرحله ثابت و آنتی‌بادی پلی کلونال برای نشان‌گر (Tracer) عمل می‌کند. در این مطالعه از کیت LIAISON troponin I ساخت شرکت Dia Sorin (REF 315.101) کشور ایتالیا استفاده شد.

لپتین به روش الیزا اندازه‌گیری و از کیت Elisa (Cat No. EIA-2395) ساخت شرکت DRG Instruments GmbH کشور آلمان استفاده شد. در این روش نمونه بیمار با آنتی‌بادی ضد لپتین خرگوش انکوبه شده و مجموعه ساندویچی شکل تشکیل می‌شود. قسمت غیرمتصل شسته شده و ترکیب آنتی پراکسیداز خرگوش برای تعیین لپتین متصل که متناسب با غلظت لپتین نمونه است، اضافه می‌شود.

اندازه‌گیری CK-MB به روش الیزا با استفاده از کیت CK-MB (روش ایمونولوژیک DGKC) انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی مستقل و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، ۵۵ درصد زن و ۴۵ درصد مرد بودند. میانگین سن زنان $57/74 \pm 13/19$ سال و میانگین سن مردان $60/80 \pm 13/72$ سال بود.

بین میزان تروپونین I با لپتین ($p=0/01$) و همچنین CK-MB ($p=0/01$) ($r=0/504$) ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. بین میزان CK-MB و لپتین ارتباط معنی‌داری یافت نشد.

مربوط است. همچنین افزایش طولانی مدت تروپونین در بعضی بیماران با آنژین صدری دیده می‌شود.^(۴) یکی دیگر از شاخص‌ها که اخیراً مورد توجه قرار گرفته مولکول لپتین است.

محتوای پلاسمایی لپتین با عوامل خطر قلبی- عروقی از قبیل مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک و شاخص‌های التهابی ارتباط قوی دارد.^(۵، ۶) اعمال جانبی لپتین که می‌توانند باعث پیشبرد آترواسکلروز شوند شامل فعال کردن و مهاجرت لایه آندوتلیال، تکثیر سلول‌های عضله صاف و کلسیفیکاسیون آن و فعال کردن منوسیت‌ها و پاسخ‌های ایمنی سازشی هستند.^(۷-۱۱) گیرنده‌های لپتین در زخم‌های آترواسکلروتیک بیان می‌شوند و لپتین در پیشبرد ترومبوز و آترواسکلروز در مدل‌های موش مؤثر بوده است. این امر نقش لپتین در آترواسکلروز را نشان می‌دهد.^(۱۲-۱۵)

البته در حال حاضر هنوز ایزو آنزیم CK-MB (کراتین کیناز - MB) به عنوان بهترین شاخص بیوشیمیایی در تشخیص سکت قلبی به کار می‌رود. مقدار CK-MB در میوکارد، ۱۰ تا ۳۰ درصد میزان کلی کراتین کیناز را تشکیل می‌دهد. از آنجا که این ایزوآنزیم در بافت‌های خارج قلبی غلظت قابل توجهی ندارد، شاخص قلبی نسبتاً ویژه‌ای محسوب می‌شود. شایان ذکر است CK-MB گاهی اوقات در موقعیت‌های دیگری به غیر از سکت قلبی نیز افزایش می‌یابد.^(۱۶) پس در چنین مواردی باید با دقت بیش‌تری وضعیت آن را بررسی کرد. لذا، این مطالعه با هدف تعیین شاخص‌های بیوشیمیایی تروپونین I، لپتین و CK-MB در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عوارض قلبی - عروقی که توسط پزشک متخصص قلب معاینه شده و به دلیل ابتلا به بیماری عروق کرونر جهت انجام بعضی آزمایش‌ها به آزمایشگاه پاتوبیولوژی نور تهران مراجعه کرده بودند، انجام شد. پس از توجیه بیماران،

طبق تحقیق‌های انجام شده ظهور اولیه تروپونین I قلبی در سرم همزمان با CK-MB است و نیمه عمر تروپونین I مشابه با CK-MB می باشد؛ لیکن CK-MB بعد از چند روز به میزان پایه بر می‌گردد در حالی که افزایش تروپونین I ادامه دارد. لذا آزمایش تروپونین I می‌تواند جانشین مناسبی برای ایزو آنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز در تعیین آسیب قلبی بیمارانی باشد که چند روز بعد از بروز سکته قلبی مراجعه کرده‌اند.^(۳) به همین سبب به نظر می‌رسد که سنجش تروپونین I در کنار آزمون استاندارد طلایی CK-MB می‌تواند تشخیص مناسبی را از روند پیشرفت سکته قلبی به دست دهد.

از سوی دیگر بعضی از مطالعه‌ها، ارتباط مثبتی را بین لپتین پلازما و بیماری عروق کرونر نشان داده‌اند.^(۱۵-۱۸) سودربرگ و همکاران ارتباط مثبت بین مقادیر لپتین پلازما و بروز اولین سکته قلبی را گزارش کرده‌اند.^(۱۷) با این حال اطلاعات محدود و متناقضی در مورد ارتباط مستقیم بین لپتین و آترواسکلروز در انسان وجود دارد. برای مثال وان دن بلد و همکاران هیچ ارتباطی را بین مقادیر لپتین پلازما و ضخامت اینتیمیای کاروتید در مردان سالم نیافتند.^(۱۹) در حالی که استانگل و همکاران نشان دادند که میزان غلظت لپتین سرم در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد.^(۲۰) بنابراین، به نظر می‌رسد سنجش لپتین پلاسمایی می‌تواند شاخص مناسبی در رابطه با چاقی، مقاومت به انسولین و ضایعه‌های عروقی باشد و در آینده به عنوان یکی از عوامل خطر برای بیماری عروق کرونر مطرح شود.

در این مطالعه بین میزان غلظت لپتین سرم با سابقه پرفشاری خون و همچنین تروپونین I ارتباط معنی‌دار وجود داشت. لذا، می‌توان نتیجه گرفت که اندازه‌گیری شاخص‌های لپتین و تروپونین I به طور همزمان می‌تواند جهت تشخیص بیماری عروق کرونر کارایی داشته باشد. در مطالعه حاضر بین میزان لپتین سرم با سن بیماران ارتباط معنی‌داری وجود داشت. به نظر می‌رسد این مورد به

بین میزان لپتین و جنس بیماران ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.001$)، به این ترتیب که میزان لپتین در زنان بیش از مردان بود. بین میزان تروپونین I و جنس بیماران ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.016$) (جدول شماره ۱).

جدول ۱- میانگین غلظت تروپونین I، لپتین، CK-MB و شاخص توده بدنی بیماران به تفکیک جنس

جنسیت	زن	مرد
تروپونین I (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۳/۱۱±۶/۰۸	۰/۴۶±۲/۴۸
لپتین (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۳۴/۶۳±۴/۶۸	۷/۹۳±۲/۱۲
CK-MB (واحد بین‌المللی در لیتر)	۱۷/۵۳±۱/۹۸	۱۹/۳۶±۲/۴۴
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۱۲±۴/۷	۲۵/۲۶±۳/۳

بین میزان لپتین با سن بیماران نیز ارتباط معنی‌دار به دست آمد ($p = 0.018$)، ولی بین میزان تروپونین I با سن بیماران ارتباط معنی‌دار نبود. ارتباط معنی‌داری نیز بین میزان لپتین و شاخص توده بدن وجود داشت ($p = 0.003$). بین جنس بیماران با سابقه ابتلا به دیابت و سکته قلبی ارتباط معنی‌دار مشاهده شد (جدول شماره ۲).

جدول ۲- درصد فراوانی سابقه دیابت، سکته قلبی و ابتلا به پرفشاری خون در بیماران به تفکیک جنس

جنسیت	زن	مرد	سطح معنی‌داری
بیماری سکته قلبی	۶	۱۷	۰/۰۰۲
دیابت	۹	۳	۰/۰۵
پرفشاری خون	۳۸	۳۰	NS

*بحث و نتیجه‌گیری:

مطالعه حاضر نشان داد که ارتباط بین میزان CK-MB و تروپونین I در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر معنی‌دار است.

- al. Evaluation of chest pain and heart failure in the emergency department: impact of multimarker strategies and B-type natriuretic peptide. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 suppl 4: S47-S55
3. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996 Nov; 42(11): 1770-6
4. Rosalki S B, Roberts R, Katus H A, et al. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin Chem* 2004; 50 (11): 2205-13
5. Zimmet PZ, Collins VR, de Courten MP, et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. *Mauritius NCD Study Group. Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 Feb; 22(2): 171-7
6. van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 Dec; 25(12): 1759-66
7. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001 Jul 6; 276(27): 25096-100
8. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001 Jun 30; 33(2): 95-102

افزایش بافت چربی با بالا رفتن سن فرد مربوط باشد. همان طور که انتظار می‌رفت، ارتباط معنی‌داری بین میزان تروپونین I با سن بیماران وجود نداشت.

وجود ارتباط معنی‌دار بین میزان لپتین و شاخص توده بدنی بیماران می‌تواند پیشنهاد کننده آن باشد که لپتین می‌تواند دیدگاه وسیع‌تری را در مورد خطر پیش آترواسکلروز همراه با چاقی فراهم نماید. کاربرد لپتین پلاسما در پیش‌بینی پیشرفت آترواسکلروز و حوادث قلبی-عروقی یا به عنوان یک هدف درمانی برای جلوگیری از این بیماری‌ها به مطالعه بیشتر نیاز دارد. از آنجاکه به استثنای تروپونین I قلبی، بقیه شاخص‌ها در بافت‌های دیگر بدن نیز وجود دارند، بنابراین شرایط زیادی می‌تواند سبب افزایش این شاخص‌ها شود. انجمن ملی بیوشیمی بالینی NACB تروپونین I قلبی را به عنوان شاخصی ایده‌آل برای تشخیص نهایی سکته حاد قلبی معرفی می‌کند.^(۲۱)

اگرچه اندازه‌گیری CK-MB به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص سکته حاد قلبی در نظر گرفته می‌شود؛ ولی افزایش آن در عارضه‌های غیرقلبی از ویژگی این آزمون می‌کاهد. آن چه مسلم است کاربرد اندازه‌گیری تروپونین I در کنار آزمون استاندارد CK-MB می‌تواند تشخیص مناسبی در جهت پیشرفت سکته قلبی فراهم نماید.

*سپاس‌گزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران در تصویب و تأمین هزینه‌های این طرح تحقیقاتی و همکاری خانم مهندس رؤیا شریفیان در انجام کارهای آماري قدردانی می‌شود.

*مراجع:

1. Khan IA, Wattanasuwan N. Role of biochemical markers in diagnosis of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005 Sep 30; 104(2): 238-40
2. Gilber WB, Blomkalns AL, Collins S P, et

9. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001 May 11; 88(9): 954-60
10. Santos - Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999 May 25; 194(1): 6-11
11. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001 Dec; 15(14): 2565-71
12. Kang SM, Kwon HM, Hong BK, et al. Expression of leptin receptor (Ob-R) in human atherosclerotic lesions: potential role in intimal neovascularization. *Yonsei Med J* 2000 Feb 41 (1): 68-75
13. Hasty AH, Shimano H, Osuga J, et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 2001 Oct 5; 276(40): 37402-8
14. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002 Apr 3; 287(13): 1706-9
15. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001 Dec 18; 104(25): 3052-6
16. Apple FS. Cardiac troponin I. in: Wu AHB, ed. *Cardiac Markers*. Totawa, NJ: Humana Press; 1998: 229-43
17. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999 Oct; 246(4): 409-18
18. Soderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, et al. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(1-2): 63-9
19. Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003 Jan 1; 157(1): 25-31
20. Stangl K, Cascorbi I, Laule M, et al. Elevated serum leptin in patients with coronary artery disease: no association with the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor. *Int J Obes Relat Metab Discord* 2000 Mar; 24(3): 369-75
21. Bhagat CI, Langton P, Lewer M, Ching S, Beilby JP. Cardiac troponin I should replace CKMB for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem*. 1997 Sep; 34(5): 511-6