

Changes in Serum Levels of FABP4 and HsCRP after Administration of Omega-3 Fatty Acids Separately or + Vitamin E in Patients with Coronary Artery Disease

Atena Ramezani¹,Neda Rezvan²,Maryam Nazari³¹ Assistant Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran² Assistant Professor, Department of Molecular and Cellular Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran³ Assistant Professor, Food Safety Research Center (Salt), Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received February 24, 2019 ; Accepted October 8, 2019)

Abstract

Background and purpose: Inflammatory markers of A-FABP and HsCRP play an important role in progression of cardiovascular disease. Anti-inflammatory and anti-platelet aggregation effects of omega-3 fatty acids are known. The aim of this study was to investigate the effects of omega-3 and omega-3+ vitamin E supplements on serum levels of these inflammatory markers.

Materials and methods: This double-blind parallel trial was performed in 62 patients with coronary artery disease in Tehran Heart Center. Patients were divided into three groups to receive omega-3 fatty acids, omega-3+ vitamin E supplements, and placebo (oral paraffin) for 8 weeks. At the beginning of the study and end of week eight the serum levels of A-FABP and HsCRP were measured and the ratio of adiponectin to A-FAPP was calculated. Nutrition data were analyzed using Nutritionist IV and data analysis was done using SPSS V18.

Results: At the end of the trial, serum level of FABP4 decreased significantly in the groups that received Omega-3 fatty acids+ vitamin E and Omega-3 fatty acids ($P=0.02$ and $P=0.04$, respectively) and its value was similar between the three groups ($P=0.34$). The ratio of adiponectin to FABP4 ($P=0.009$) and serum HsCRP ($P=0.002$) were found to be different between the three groups.

Conclusion: According to this study, using omega-3 fatty acids+ vitamin E reduces the level of HsCRP and increases the ratio of adiponectin to FABP4 without any effect on the levels of FABP4. Consequently, this regimen will reduce inflammatory parameters and improve the complications of coronary artery disease.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT2013080514273N1)

Keywords: omega-3 fatty acid, A-FABP, coronary heart disease, HsCRP**J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (179): 93-103 (Persian).**

* Corresponding Author: Atena Ramezani - Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: ramezaniatena@yahoo.com)

تغییرات سطوح سرمی FABP4 و HsCRP بعد از مکمل یاری با امگا 3 و توام امگا 3 و ویتامین E در بیماران با بیماری عروق کرونر

آتنا رمضانی¹ندا رضوان²مریم نظری³

چکیده

سابقه و هدف: مارکرهای التهابی A-FABP و HsCRP نقش مهمی در پیشرفت بیماری قلبی و عروقی دارند. اثر ضد التهابی و ضد تجمع پلاکتی اسیدهای چرب امگا 3 شناخته شده است. این مطالعه با هدف تاثیر مکمل‌های امگا 3 و توام امگا 3 و ویتامین E بر سطوح سرمی این مارکرهای التهابی طراحی شد.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی دوسوکور و موازی بر روی 62 بیمار مرد مبتلا به اختلال عروق کرونر قلب در مرکز قلب تهران اجرا شد. نمونه‌ها به سه گروه دریافت‌کننده اسید چرب امگا 3، توام امگا 3 و ویتامین E و دارونما (پارافین خوراکی) به مدت 8 هفته اختصاص یافتند. سطوح سرمی A-FABP و HsCRP و نسبت آدیپونکتین به A-FABP در ابتدا و انتهای هفته هشتم اندازه‌گیری شد. دریافت‌های تغذیه‌ای با نرم‌افزار Nutritionist IV و داده‌های مطالعه با نرم‌افزار SPSS18 آنالیز شدند.

یافته‌ها: در انتهای کارآزمایی، سطح سرمی FABP4 در گروه توام و گروه امگا 3 کاهش معنی‌داری داشت به ترتیب $P=0/04$ و $P=0/02$ و مقدار آن بین سه گروه مطالعه مشابه بود ($P=0/34$). همچنین نسبت آدیپونکتین به FABP4 ($P=0/009$) و سطح سرمی HsCRP ($P=0/002$) بین سه گروه متفاوت بود.

استنتاج: به نظر می‌رسد مصرف توام اسید چرب امگا 3 و ویتامین E بدون تاثیر بر سطح FABP4 موجب کاهش سطح HsCRP و افزایش نسبت آدیپونکتین به FABP4 و در نتیجه کاهش پارامترهای التهابی و بهبود عوارض ناشی از بیماری عروق کرونری قلب می‌شود.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT2013080514273N1

واژه‌های کلیدی: اسید چرب امگا 3، A-FABP، بیماری عروق کرونری قلب، HsCRP

مقدمه

هستند. به گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال 2011، 16/7 میلیون نفر در جهان به علت این بیماری‌ها جان خود را از دست دادند (1). درصد کل مرگ و میر ناشی از

امروزه بیماری‌های قلبی عروقی (CVD: Cardiovascular Diseases) اولین عامل مرگ و میر و پنجمین عامل از کارافتادگی و ناتوانی در دنیا

E-mail: ramezaniatena@yahoo.com

مؤلف مسئول: آتنا رمضانی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات دیابت

1. استادیار، دکترای علوم تغذیه، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. استادیار، گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

3. استادیار، مرکز تحقیقات سلامت مواد غذایی (نمک)، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: 1397/12/5 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1397/12/12 تاریخ تصویب: 1398/7/16

CVD در قرن بیستم، از 10 درصد به 30 درصد رسیده و با توجه به روند کنونی پیش بینی می شود که تا سال 2030 میلادی، این بیماری ها موجب بیش از 23/6 میلیون مورد مرگ در جوامع مختلف شوند (2). بررسی ها نشان داده اند که عوامل تغذیه ای نقشی اساسی و مهم در تامین سلامت قلبی افراد دارند. استفاده از اسیدهای چرب امگا 3 از منابع گیاهی و دریایی به دلیل کاهش پاسخ های التهابی، بهبود عملکرد اندوتلیال، کاهش خطر ترمبوز و کاهش میزان رشد پلاک های آترواسکلروز، برای بیماران قلبی و عروقی مفید به نظر می رسد (3-6). ویتامین E، یک ویتامین محلول در چربی است که ترکیبات غالب آن در پلاسما شامل شکل های α و γ توکوفرول می باشد و این ترکیبات (به صورت مستقل از ویژگی های آنتی اکسیدانی این ویتامین)، با افزایش سطح آدیپونکتین در سلامت قلبی و عروقی نقش دارند. در واقع ویتامین E علاوه بر خاصیت آنتی اکسیدانی، در تنظیم بیان ژن های درگیر در چرخه سلولی، التهاب، چسبندگی سلولی، سیگنال دهی سلولی و برداشت لیپیدی نیز نقش مهمی بازی می کند (7). FABP (Fatty acid binding protein) ها گروهی از مولکول ها هستند که موجب پاسخ های لیپیدی در سلول شده و با پاسخ های متابولیکی و التهابی ادغام می شوند. آدیپوسیتو کین جدید A-FABP به میزان فراوانی در بافت چربی و ماکروفاژها یافت شده و دارای ویژگی پرو آتروژنیک می باشد (8). مطالعات نشان داده اند که این فاکتور می تواند نقش مهمی در اختلالات متابولیکی و پیشرفت آترواسکلروز بازی کند. سطح سرمی A-FABP ارتباط نزدیکی با وضعیت های افزایش فشارخون، هایپر گلیسمی، مقاومت به انسولین، افزایش سطح التهاب سیستمیک و افزایش سطح سرمی آدیپونکتین دارد (9). همچنین ارتباط قوی بین میزان غلظت A-FABP در سرم با ریسک فاکتورهای CVD شامل چاقی شکمی، هیپرلیپیدمی، افزایش سطح تری گلیسیرید و کلسترول LDL و کاهش کلسترول HDL گزارش شده است و در همین راستا ارتباط A-FABP با بیماری

کرونی قلب (CAD: Coronary Artery Diseases) در مردان قابل توجه است. در بیماران CVD سطح سرمی A-FABP ارتباط مثبتی با شدت تنگی عروق کرونر دارد (9-14). HsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) یک مارکر التهابی سیستمیک است و سطح سرمی این فاکتور ارتباطی قوی با چاقی و بیماری های مرتبط از جمله مقاومت به انسولین، دیابت و هیپرلیپیدمی دارد. مطالعات همگروهی نشان داده اند که افزایش سطح HsCRP یک ریسک فاکتور مهم و یکی از قوی ترین پیشگویی کننده ها برای CAD می باشد. این وضعیت با توجه به نقش التهاب مزمن در پاتوژنز آترواسکلروز قابل توجه است. میزان سرمی این مارکر در بیماران CVD بالاتر از افراد سالم گزارش شده است (15-17). پژوهش های قبلی نشان داده اند مکمل یاری با امگا 3 از طریق کاهش واسطه التهابی IL-6 و TNF- α موجب کاهش hsCRP به خصوص در افراد با سطح HsCRP بالا می شود. از طرف دیگر اثر ضد التهابی و ضد تجمع پلاک های اسیدهای چرب امگا 3 نیز به خوبی اثبات شده است (18-21).

تاکنون مطالعه ای در جهان به بررسی تغییرات سطوح سرمی A-FABP و hsCRP به دنبال مصرف اسیدهای چرب امگا 3 توام امگا 3 و ویتامین E در نمونه های انسانی مبتلا به اختلالات قلبی و عروقی نپرداخته است. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات سطوح سرمی FABP4 و HsCRP بعد از مکمل یاری با امگا 3 و توام امگا 3 و ویتامین E در بیماران مرد با CAD طراحی و اجرا شده است. امید است نتایج این پژوهش برای ارائه راهکارهای مناسب تغذیه ای در جهت اصلاح سطوح سرمی A-FABP و HsCRP در بیماران CAD در آینده مفید باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده با گروه کنترل، با طراحی موازی و دو سوکور می باشد. نمونه های این مطالعه، مردان مراجعه کننده به مرکز قلب

گرفت و همچنین در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شماره ی IRCT2013080514273N1 ثبت گردید.

اطلاعات دموگرافیک و سابقه بیماری

پرسشنامه اطلاعات عمومی که شامل سؤالاتی در خصوص سن، زمان تشخیص بیماری، طول مدت بیماری و پرسش‌های بیش‌تری برای به دست آوردن اطلاعات کلی و جامع در زمینه فرد بیمار بوده است، تکمیل شد.

ارزیابی تغذیه‌ای

یادآمد 24 ساعته خوراک مصرفی افراد شرکت‌کننده برای دو روز ابتدا و انتهای مطالعه ثبت گردید. پس از تبدیل مواد غذایی به اوزان خود، داده‌های یادآمد از نظر محتوای انرژی و مواد مغذی با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist4 تجزیه و تحلیل شدند.

اندازه‌گیری‌های تن سنجی

قد، وزن در حالت ناشتا، دور کمر و دور باسن بیماران پیش و پس از مداخله بر اساس استانداردهای سازمان جهانی بهداشت اندازه‌گیری شدند. BMI افراد با استفاده از فرمول ($BMI = \frac{\text{weight(kg)}}{\text{height(m)}^2}$) محاسبه شد.

سنجش A-FABP و HsCRP

HsCRP و AFABP سرم پیش و پس از مداخله، با استفاده از کیت الایزا LDN آلمان اندازه‌گیری شدند. به این منظور پس از 14-12 ساعت ناشتایی و در شرایط استریل حدود 5 سی‌سی نمونه خون وریدی از ورید بازویی بیمار گرفته شد.

اجرای مداخله

نمونه‌ها با روش بلوک‌های تصادفی مجزا در یکی از سه گروه دریافت‌کننده الف، مکمل امگا3 (گروه OP)، ب- مکمل توام امگا3 و ویتامین E (OE) و ج، گروه دارونما (PP) جای گرفته و به مدت 8 هفته تحت رژیم دارویی به شرح زیر بودند:

شهر تهران بودند که ابتلای آن‌ها به CAD با مشاهده انسداد بیش از 50 درصد در حداقل یکی از عروق کرونری در آنژیوگرافی تشخیصی در سه ماه منتهی به زمان اجرای مطالعه ثابت شد. معیارهای ورود به مطالعه نمایه توده بدنی (BMI: Body Mass Index) کم‌تر از 30، محدوده سنی 45-65 سال، عدم تغییر فعالیت‌های معمول و شیوه زندگی کنونی در طول مدت مطالعه و عدم مصرف هیچگونه مکمل رژیمی- ویتامینی در طی 4-6 هفته پیش از اجرای مطالعه بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماری کلیوی، کبدی، دیابت، سرطان و اختلالات تیروئیدی، مصرف داروهای آگونیست PPAR γ از جمله تiazolidinediones (TZDs) و فیبرات‌ها و عدم مصرف داروهای بلوکه‌کننده تیپ 1 ریسپتور آنژیوتانسین و عدم مصرف مهارکننده‌های ACE، استعمال سیگار، مصرف مکمل‌های امگا 3 و یا روغن ماهی و ویتامین E از سه ماه گذشته و آلرژی و حساسیت به روغن ماهی بودند. همچنین بیماران با تغییر شدید رژیم غذایی (با دستور پزشک یا تصمیم شخصی بیمار)، تغییر دوز یا نوع داروی بیماری قلبی عروقی و عدم تمایل به ادامه همکاری از مطالعه خارج شدند. محاسبه اندازه حجم نمونه براساس سطح سرمی AFABP بیش‌ترین تعداد نمونه ممکن را به دست داد. این محاسبه بر این مبنا بود که با چه تعداد نمونه، با سطح اطمینان 95 درصد و توان آماری 80 درصد، فرضیه تأثیر تجویز اسید چرب امگا 3 با اندازه اثر 1 $\mu\text{g/ml}$ در کاهش میانگین غلظت سرمی AFABP در مقایسه با حالت عدم تجویز این مکمل، با اندازه اثر 1 $\mu\text{g/ml}$ (14) رد می‌شود. بر این اساس عدد 18 و در نهایت برای مقابله با ریزش نمونه‌ها (با احتمال 10 درصد)، 20 نفر برای هرگروه و در مجموع 60 نفر انتخاب شد. بعد از ارائه توضیح راجع به اهداف و روش کار مطالعه رضایت نامه آگاهانه از تمام بیماران در ابتدای مطالعه اخذ شد. این تحقیق توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره 86686 مورد تایید قرار

مداخله از آزمون‌های آماری Paired T Test و ANOVA و برای حذف اثر فاکتورهای مخدوش‌کننده از آزمون ANCOVA استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری به صورت P کم‌تر از 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ابتدا 67 نمونه وارد مطالعه شدند. 3 بیمار به دلیل بستری برای عمل جراحی قلب و 2 بیمار دیگر به دلایل شخصی از ادامه همکاری انصراف دادند. 62 نفر (20 نفر گروه OP، 22 نفر گروه OE و 20 نفر گروه PP) تا انتهای مطالعه باقی ماندند. طبق آزمون ANOVA اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مطالعه از لحاظ میانگین سنی (سال) یافت نشد ($P=0/16$). ($PP: 58/50 \pm 1/3$, $OE: 56/30 \pm 1/6$, $OP: 54/68 \pm 1/2$) همچنین طبق نتایج آزمون مجذور کای تفاوت معنی‌داری از لحاظ توزیع فراوانی سطح تحصیلات ($P=0/48$) و وضعیت شغلی ($P=0/58$) نشان نداد. میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری (سال) در سه گروه تقریباً مشابه بود ($P=0/22$). ($PP: 5/29 \pm 1/39$, $OE: 2/66 \pm 0/88$, $OP: 3/28 \pm 0/93$) نتایج مربوط به آنالیز داده‌های تن سنجی در جدول شماره 1 ارائه شده است. تفاوت آماری معنی‌داری بین سه گروه مطالعه یافت نشد.

جدول شماره 2 نتایج مربوط به وضعیت دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها و برخی مواد مغذی موثر بر متغیرهای مطالعه را قبل و بعد از مداخله مکمل‌یاری نشان می‌دهد. مقایسه‌های درون گروهی و بین گروهی، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد. بنابراین به نظر می‌رسد که افراد هر سه گروه تغییر عمده‌ای در رژیم غذایی خود نداشتند.

نتایج مقایسه درون گروهی و بین گروهی از نظر میزان دریافت امگا 3، امگا 6 و اسیدهای چرب اشباع و همینطور اختلاف میانگین‌های این شاخص‌ها قبل و بعد از مداخله مکمل مکمل‌یاری در جدول شماره 3 ارائه شده است. تفاوت آماری معنی‌داری حاصل نشد.

گروه OP: روزانه چهار کپسول حاوی امگا 3 (در مجموع 720 میلی گرم EPA و 480 میلی گرم DHA)، دو کپسول همراه با ناهار و دو کپسول دیگر به اضافه یک کپسول دارونمای ویتامین E همراه با شام
گروه OE: روزانه چهار کپسول حاوی امگا 3، دو کپسول همراه با ناهار و دو کپسول دیگر به اضافه یک کپسول 400IU ویتامین E همراه با شام
گروه PP: دو کپسول دارونمای امگا 3 همراه با ناهار و دو کپسول دیگر این دارونما به اضافه یک کپسول دارونمای ویتامین E همراه با شام
به منظور اطلاع از مصرف مرتب مکمل‌ها و بروز مشکلات احتمالی، هر دو هفته یک بار با بیماران تماس گرفته می‌شد. بیماران نیز به شماره تلفن پژوهشگر برای هرگونه پرسش یا اطلاع بروز مشکل دسترسی داشتند. از بیماران خواسته شد که قوطی دارو را برگردانند. تمامی شرکت‌کنندگانی که طرح را به پایان رساندند بیش از 90 درصد از مکمل‌ها را مصرف نمودند. تقریباً همه بیماران به جز پنج نفر از داروی کاهنده چربی خون استفاده کردند.

داروی امگا-3 (هر کپسول حاوی 180 میلی گرم EPA، 120 میلی گرم DHA) و دارونمای پارافین خوراکی از شرکت دارویی مینو تهیه شد. شکل ظاهری دارونما تفاوتی با مکمل نداشت و از قوطی‌های یک شکل برای آن‌ها استفاده شد. کدگذاری قوطی‌ها توسط فرد سومی انجام شد و بیمار و پژوهشگر اطلاعی از محتوای قوطی‌ها نداشتند (روش دو سوکور).

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های جمع‌آوری شده پس از کنترل با نرم افزار آماری SPSS 18 پردازش شدند. طبق نتایج آزمون Kolmogorov-Smirnov توزیع داده‌ها نرمال بود. داده‌ها با آماره‌های میانگین و خطای معیار (SEM) توصیف شدند. برای مقایسه درون گروهی و بین گروهی میانگین اختلاف‌های بین وضعیت‌های قبل و بعد از

جدول شماره 1: توصیف و مقایسه اندازه گیری های تن سنجی بیماران دریافت کننده امگا-3، گروه توام امگا3 و ویتامین E و گروه دارونما، قبل و بعد از دو ماه مکمل یاری

گروه امگا-3 (n=22)	گروه توام امگا3 و ویتامین E (n=20)	گروه دارونما (n=20)	سطح معنی داری	P ¹
میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار		
168/27 $\pm$ 1	169/98 $\pm$ 1/2	167/57 $\pm$ 1/5	0/40	قد (cm)
79/09 $\pm$ 2	77/47 $\pm$ 2/3	77/28 $\pm$ 2/6	0/82	وزن (kg)
79/24 $\pm$ 2	77/66 $\pm$ 2/3	77/25 $\pm$ 2/6	0/80	پس
0/145 $\pm$ 0/3	0/195 $\pm$ 0/3	-0/35 $\pm$ 0/2	0/85	اختلاف
0/64	0/55	0/88	0/55	سطح معنی داری
27/97 $\pm$ 0/8	26/80 $\pm$ 0/7	27/47 $\pm$ 0/8	0/53	نمایه بدنی (BMI) Kg/m ²
28/01 $\pm$ 0/7	26/85 $\pm$ 0/7	27/46 $\pm$ 0/8	0/89	پس
0/039 $\pm$ 0/1	0/053 $\pm$ 0/1	-0/014 $\pm$ 0/1	0/86	اختلاف
0/73	0/63	0/86		سطح معنی داری **

*آزمون ANOVA؛ **آزمون Paired T-Test؛ P¹ تطبیق داده شده برای انرژی دریافتی (Kcal/day) با آزمون آماری ANCOVA

جدول شماره 2: توصیف و مقایسه دریافت های غذایی بیماران دریافت کننده امگا-3، گروه توام امگا3 و ویتامین E و گروه دارونما، قبل و بعد از دو ماه مکمل یاری

گروه امگا 3- (n=22)	گروه توام امگا3 و ویتامین E (n=20)	گروه دارونما (n=20)	سطح معنی داری	
میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار		
1506/24 $\pm$ 125/2	1900/33 $\pm$ 161/4	1639/12 $\pm$ 142/9	0/14	انرژی دریافتی (Kcal)
1647/18 $\pm$ 150/4	1890/29 $\pm$ 135/8	1522/21 $\pm$ 76/5	0/13	پس
14/19 $\pm$ 15/8	-8/87 $\pm$ 18/6	-11/04 $\pm$ 14/5	0/54	اختلاف
0/37	0/45	0/86		سطح معنی داری **
230/86 $\pm$ 18/5	316/36 $\pm$ 3/6	264/70 $\pm$ 26/1	0/09	کربوهیدرات دریافتی (گرم)
260/37 $\pm$ 25/7	284/73 $\pm$ 20/4	222/50 $\pm$ 16	0/13	پس
29/51 $\pm$ 27/9	-31/63 $\pm$ 35/4	-42/18 $\pm$ 28/2	0/20	اختلاف
0/30	0/15	0/88		سطح معنی داری **
56/23 $\pm$ 5/7	64/84 $\pm$ 4/8	67/13 $\pm$ 7/9	0/42	پروتئین دریافتی (گرم)
54/62 $\pm$ 4/6	58/46 $\pm$ 4/8	53/01 $\pm$ 5	0/70	پس
-1/60 $\pm$ 7/6	-6/37 $\pm$ 5/8	-14/12 $\pm$ 8/6	0/48	اختلاف
0/83	0/11	0/24		سطح معنی داری **
42/84 $\pm$ 6/6	45/96 $\pm$ 2/7	37/36 $\pm$ 4/8	0/49	چربی دریافتی (گرم)
46/82 $\pm$ 5/6	55/37 $\pm$ 5/8	38/08 $\pm$ 3/9	0/07	پس
4/07 $\pm$ 4/8	9/40 $\pm$ 6/2	0/714 $\pm$ 6/1	0/56	اختلاف
0/40	0/80	0/14		سطح معنی داری **
5/91 $\pm$ 0/6	6/12 $\pm$ 0/4	5/45 $\pm$ 0/5	0/71	روی (میلی گرم)
5/38 $\pm$ 0/5	5/99 $\pm$ 0/6	38/08 $\pm$ 3/9	0/47	پس
-0/536 $\pm$ 0/9	-0/134 $\pm$ 0/7	-0/491 $\pm$ 0/6	0/93	اختلاف
0/58	0/85	0/48		سطح معنی داری **
3/41 $\pm$ 0/8	2/80 $\pm$ 0/3	2/64 $\pm$ 0/6	0/67	ویتامین E (میلی گرم)
3/69 $\pm$ 0/9	3/65 $\pm$ 1	3/00 $\pm$ 0/5	0/84	پس
0/180 $\pm$ 1/3	0/855 $\pm$ 1	0/354 $\pm$ 0/7	0/90	اختلاف
0/89	0/44	0/65		سطح معنی داری **
0/062 $\pm$ 0/0	0/067 $\pm$ 0/0	0/068 $\pm$ 0/0	0/67	سلنیم (میلی گرم)
0/055 $\pm$ 0/0	0/063 $\pm$ 0/0	0/062 $\pm$ 0/0	0/84	پس
-0/007 $\pm$ 0/0	-0/004 $\pm$ 0/0	-0/005 $\pm$ 0/0	0/98	اختلاف
0/54	0/73	0/63		سطح معنی داری **
193/69 $\pm$ 21/9	252/86 $\pm$ 29/8	179/48 $\pm$ 24/6	0/11	فولات (میکرو گرم)
203/20 $\pm$ 22/5	240/37 $\pm$ 14/1	159/34 $\pm$ 19/1	0/15	پس
9/51 $\pm$ 33/2	-12/48 $\pm$ 5/2	-20/13 $\pm$ 30/1	0/85	اختلاف
0/77	0/81	0/51		سطح معنی داری **
84/23 $\pm$ 1/3	96/92 $\pm$ 2/8	93/10 $\pm$ 1/6	0/87	ویتامین C (میلی گرم)
111/63 $\pm$ 17/8	114/56 $\pm$ 21/1	81/62 $\pm$ 14/3	0/37	پس
27/290 $\pm$ 22/5	17/63 $\pm$ 21/1	-11/57 $\pm$ 12/2	0/34	اختلاف
0/23	0/41	0/35		سطح معنی داری **

*آزمون ANOVA؛ **آزمون Paired T-Test

جدول شماره 3: توصیف و مقایسه مقادیر امگا 3 و امگا 6 رژیمی در دریافت کننده امگا-3، گروه توام امگا3 و ویتامین E و گروه دارونما، قبل و بعد از دو ماه مکمل یاری

گروه امگا-3 (n=22)		گروه توام امگا3 و ویتامین E (n=20)		گروه دارونما (n=20)		سطح معنی داری
میانگین ± انحراف معیار		میانگین ± انحراف معیار		میانگین ± انحراف معیار		
امگا-3 (گرم)	پیش	0/16±0/1	0/12±0/0	0/11±0/1	0/66	
	پس	0/19±0/0	0/17±0/0	0/14±0/1	0/32	
	اختلاف	0/03±0/0	0/05±0/0	0/03±0/0	0/78	
امگا-6 (گرم)	سطح معنی داری **	0/25	0/41	0/27		
	پیش	12/65±1/1	12/02±1/9	11/06±1/6	0/14	
	پس	14/55±1/4	15/10±1/9	13/08±1/7	0/11	
اسیدهای چرب اشباع (گرم)	اختلاف	1/9±1/6	3/08±1/7	2/02±1/7	0/86	
	سطح معنی داری **	0/28	0/22	0/25		
	پیش	10/50±2/4	11/08±0/8	9/87±1/2	0/77	
	پس	9/88±0/9	9/80±0/8	9/22±1/1	0/84	
	اختلاف	-0/702±2/4	-1/88±1/4	-0/149±1/1	0/82	
	سطح معنی داری **	0/77	0/19	0/83		

*آزمون ANOVA؛ **آزمون Paired T-Test

جدول شماره 4 یافته‌های مرتبط با سطح سرمی دیپونکتین و FABP4 را نشان می‌دهد. با وجود این که در دو گروه دریافت کننده امگا 3 ($P=0/04$) و دریافت کننده توام امگا 3 و ویتامین E ($P=0/02$)، سطح FABP4 به طور معنی داری در انتهای مطالعه کاهش یافت، اما بعد از مداخله تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه مطالعه مشاهده نشد و همچنین سه گروه اختلاف آماری معنی داری از نظر تغییر FABP4 نشان ندادند. بعد از مداخله، سه گروه مطالعه تفاوت آماری معنی داری از نظر نسبت سرمی آدیپونکتین به FABP4 با یکدیگر داشته و اختلاف این تغییرات نیز از لحاظ آماری معنی دار بود. همچنین در مورد نسبت سرمی آدیپونکتین به FABP4 پس از حذف اثر متغیرهای مخدوش کننده وزن، BMI، دور کمر به دور باسن، hsCRP و توده چربی و بدون چربی بدن همچنان اختلاف آماری معنی داری بین سه گروه مورد مطالعه وجود داشت ($P=0/006$).

به منظور تحلیل داده‌های hsCRP از تبدیل لگاریتمی و مقادیر نرمال شده مربوطه استفاده شد. یافته‌های مرتبط با سطح سرمی hsCRP در جدول شماره 5 ارائه شده است. در انتهای مطالعه سطح hsCRP در هر دو گروه OP و OE به طور معنی داری کاهش یافت و در سه گروه مطالعه تفاوت آماری معنی داری مشاهده شد اما اختلاف این تغییرات از لحاظ آماری معنی دار نبود. پس از حذف متغیرهای مخدوش کننده سن، وزن، BMI، توده چربی و توده بدون چربی، اختلاف بین سه گروه از نظر تغییرات hsCRP، معنی دار شد.

بحث

در این مطالعه تغییرات سطوح سرمی FABP4 و hsCRP در طی مکمل یاری با امگا 3 و توام امگا 3 و ویتامین E در بیماران CAD بررسی شد. در بسیاری از

جدول شماره 4: توصیف و مقایسه سطح سرمی آدیپونکتین و FABP4 و نسبت آن‌ها در بیماران مطالعه، قبل و بعد از دو ماه مکمل یاری

p3	p2	p1	سطح معنی داری	گروه دارونما (n=20)	گروه توام امگا 3 و ویتامین E (n=20)	گروه امگا 3 (n=22)
				میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
						سطح سرمی FABP4 (ng/dl)
				240 $\pm$ 40/6	281 $\pm$ 44/3	320 $\pm$ 58/4
				218 $\pm$ 27/4	180 $\pm$ 16/9	235 $\pm$ 32/9
0/17	0/17	0/34	0/25	-21/4 $\pm$ 16/3	-101 $\pm$ 40	-85/6 $\pm$ 41
			0/69		0/02	سطح معنی داری ***
			0/93	306 $\pm$ 0/4	268 $\pm$ 0/6	286 $\pm$ 0/3
			0/009	328 $\pm$ 0/3	480 $\pm$ 0/6	290 $\pm$ 0/4
0/006	0/008	0/001	<0/001	0/225 $\pm$ 0/3	1/82 $\pm$ 0/3	0/042 $\pm$ 0/3
				0/43	<0/001	سطح معنی داری ***

* آزمون ANOVA؛ ** آزمون Post hoc (Tukey)؛ *** آزمون Paired T-Test

P1: تطبیق داده شده برای hsCRP با آزمون آماری ANCOVA

P2: تطبیق داده شده برای وزن، BMI، دور کمر به دور باسن، hsCRP با آزمون آماری ANCOVA

P3: تطبیق داده شده برای وزن، BMI، دور کمر به دور باسن، hsCRP و توده چربی و بدون چربی بدن با آزمون آماری ANCOVA

** آدیپونکتین سرم: tukey test ($OP, OE: 0/02$) و ($OP, PP: 0/19$) و ($PP, OE: <0/001$)

** نسبت آدیپونکتین/FABP4: tukey test ($OP, OE: <0/001$) و ($OP, PP: 0/88$) و ($PP, OE: <0/001$)

جدول شماره 5: توصیف و مقایسه hsCRP در بیماران مطالعه، قبل و بعد از دو ماه مکمل یاری

p3	p2	p1	سطح معنی داری	گروه دارونما (n=20)	گروه توام امگا 3 و ویتامین E (n=20)	گروه امگا 3 (n=22)
				میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
				3240 $\pm$ 487	3150 $\pm$ 582	3020 $\pm$ 454
				3020 $\pm$ 446	1570 $\pm$ 240	1730 $\pm$ 173
0/009	0/003	0/003	0/15	-220 $\pm$ 132	-1570 $\pm$ 539	-1290 $\pm$ 425
			0/69		0/009	سطح معنی داری ***

* آزمون ANOVA؛ ** آزمون Post hoc (Tukey)؛ *** آزمون Paired T-Test

P1: تطبیق داده شده برای تری گلیسرید با آزمون آماری ANCOVA

P2: تطبیق داده شده برای بافت چربی و بدون چربی با آزمون آماری ANCOVA

P3: تطبیق داده شده برای وزن، BMI و سن با آزمون آماری ANCOVA

** hsCRP سرم: tukey test ($OP, OE: 0/92$) و ($OP, PP: 0/01$) و ($PP, OE: 0/004$)

مطالعات مشابه، اثربخشی فقط در مورد امگا 3 مدنظر بوده است. همچنین با توجه به تاثیر نوع جنسیت (22) بر سطح سرمی FABP4، انتخاب نمونه‌های این مطالعه محدود به بیماران مرد بود. در انتهای این مطالعه نسبت به زمان شروع مداخله، در گروه‌های مصرف‌کننده امگا 3 به تنهایی و مصرف‌کننده توام امگا 3 و ویتامین E، سطح سرمی FABP4 به‌طور معنی‌داری کاهش یافت، اما بین سه گروه مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری از لحاظ این شاخص مشاهده نشد و البته اختلاف این تغییرات نیز بین سه گروه معنی‌دار نبود. این یافته ناهمسو با نتایج مطالعه Coleman در سال 2011 و Das در سال 2013 می‌باشد (23). این دو محقق نشان دادند که اسیدهای چرب غیراشباع امگا 3، به‌طور معنی‌داری موجب کاهش بیان A-FABP مشتق از لیپوپلی ساکاریدهای ماکروفاژها (به واسطه RNA inhibitor) و کاهش سطح سرمی A-FABP می‌شوند (23، 24). این اختلاف نتیجه به نظر می‌رسد ناشی از کم‌تر بودن بافت چربی در بیماران مطالعه ما (با میانگین BMI کم‌تر از 30) باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فاکتور ضدالتهاب آدیپونکتین ارتباط معکوسی با آترواسکلروز و فاکتور پیش التهابی A-FABP ارتباط مثبت و مستقیم با این اختلال دارد (13). در مقایسه با مقادیر آدیپونکتین و A-FABP به تنهایی، نسبت آدیپونکتین به A-FABP شاخص بهتری برای منعکس کردن تعادل عملکرد آدیپوسیت‌ها و شرایط التهابی و متابولیکی بوده و کم‌تر تحت تاثیر فاکتورهای مخدوش‌کننده سن، جنسیت و BMI می‌باشد (13). همچنین همبستگی این نسبت با امتیاز Gensini (شاخصی برای ارزیابی میزان آترواسکلروز عروق کرونر) در هر دو جنسیت قوی‌تر است (13). در مطالعه حاضر اگرچه مصرف اسیدچرب امگا 3 به تنهایی و مصرف توام اسیدچرب بر سطح سرمی A-FABP تاثیری نداشته است اما مصرف توام اسیدچرب امگا 3 و ویتامین E توانسته است به‌طور معنی‌داری سبب افزایش نسبت آدیپونکتین به A-FABP شود، که احتمالاً می‌تواند اثرات سودمندی در بیماران

مبتلا به عروق کرونر قلب داشته باشد. شاید بتوان گفت این تاثیر مربوط به تاثیر سینرژیست ویتامین E در کنار اسید چرب امگا 3 است، یا اینکه مربوط به نقش ویتامین E به تنهایی باشد. البته چون در مطالعه حاضر گروه مداخله ویتامین E به تنهایی وجود نداشت، نمی‌توانیم با اطمینان در مورد این قضیه صحبت کنیم. از طرف دیگر ناهمسو بودن مطالعه ما با مطالعه Coleman و همکارانش را شاید بتوان به نوع طراحی مطالعه و دوز اسیدچرب امگا 3 و یا مدت زمان مداخله نسبت داد. همچنین تفاوت در آل‌های ژنتیکی و پلی مورفیسم A-FABP نیز مطرح می‌شود که در این پژوهش بررسی نشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که آلل T87C در ناحیه پروموتور ژن A-FABP مرتبط با کاهش سطح تری گلیسیرید و کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد (9). باوجود این اگرچه ارتباط و برهمکنش مستقیم بین پلی مورفیسم A-FABP و آترواسکلروز هنوز به‌طور کامل توضیح داده نشده است، اثرات A-FABP بر روی لیپید و متابولیسم گلوکز ممکن است یک مکانیسم مهم برای پیشرفت آترواسکلروز باشد (9)، که در مطالعه حاضر اثرات ژنی و پلی مورفیسم‌ها بررسی نشد. نکته دیگر این که مطابق با نتایج پژوهش Masayuki و همکاران در سال 2011 ارتباط معنی‌دار بین افزایش سطح سرمی A-FABP و CAD در افراد کم‌تر از 65 سال دیده شد و شدت تاثیر A-FABP بر روی پیشرفت آترواسکلروز در سنین بالاتر کاهش می‌یابد و بنابر این افزایش A-FABP سرمی به عنوان یک ریسک فاکتور CAD در مورد بیماران کم‌تر از 65 سال مطرح می‌شود. در مطالعه حاضر، میانگین سنی نمونه‌های هر سه گروه مطالعه کم‌تر از 65 سال بود (9). بنابراین فرضیه کاهش A-FABP به دنبال مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا 3 و توام امگا 3 ویتامین E در مردان مبتلا به CAD اثبات نمی‌شود، اما فرضیه افزایش نسبت آدیپونکتین به A-FABP بعد از مصرف توام اسید چرب امگا 3 و ویتامین E تایید می‌شود. نتایج این مطالعه نشان داد که در

چربی بدنی می باشد وجود دارد. افزایش تنظیم نشده HsCRP و کاهش آدیپونکتین در بافت چربی و پلاسما و بر همکنش آنها می تواند مسئول پیشرفت آترواسکلروز و CAD باشد (26-28). میانگین سطح سرمی آدیپونکتین در بیماران CAD مطالعه حاضر کم تر از 4 mg/dl محاسبه شد؛ در نتیجه این افراد هاپوآدیپونکتینمی نداشتند، اما سطح سرمی HsCRP در این بیماران تا حدی بالا بود که این مسئله را می توان به متغیرهای توده چربی و شرایط استرس و سطح آنزیم های آنتی اکسیدانی نسبت داد. در این مطالعه وضعیت توده چربی بررسی شد و سه گروه مطالعه وضعیت مشابهی داشتند؛ اما شاخص های استرس و سطح آنزیم های آنتی اکسیدانی بررسی نشدند (15). در نظر نگرفتن یک گروه دریافت کننده ویتامین E به تنهایی به منظور تحلیل بهتر اثربخشی این مکمل بر سطوح سرمی FABP4 و HsCRP از جمله محدودیت های این مطالعه بود. لازم به یادآوری است که تاثیرات ویتامین E به تنهایی توسط سایر پژوهشگران (29-32) بررسی شده است. با توجه به نتایج این مطالعه، مداخله تغذیه ای مصرف توام اسید چرب امگا 3 و ویتامین E با کاهش سطح HsCRP، افزایش نسبت آدیپونکتین به FABP4 و بدون تاثیر بر سطح FABP4 می تواند موجب کاهش پارامترهای التهابی و احتمالاً موجب پیشگیری یا بهبود عوارض بیماری عروق کرونری قلب شود. انجام مطالعات بعدی با تعداد بیش تری از نمونه ها، دوزهای بالاتر مکمل ها، مدت مداخله بیش تر و نیز ارزیابی آلل های FABP4 و HsCRP جهت دستیابی به نتایج بیش تر و دقیق تری در زمینه تاثیر امگا 3 و ویتامین E بر سطح این فاکتورها پیشنهاد می شود.

پایان مداخله، در هر دو گروه دریافت کننده مکمل های امگا 3 و توام امگا 3 و ویتامین E سطح سرمی HsCRP به طور معنی داری کاهش یافت و بین سه گروه مطالعه نیز تفاوت آماری معنی داری وجود داشت؛ اما اختلاف میانگین این تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود که البته با حذف اثر فاکتورهای مخدوش کننده سن، وزن، BMI، تری گلیسرید و توده چربی و بدون چربی معنی دار شد. این یافته ناهمسو با نتایج مطالعه Mori و همکاران در سال 2009 می باشد. آنها گزارش نمودند که دریافت اسید چرب امگا 3 به مدت 8 هفته تاثیری بر سطح سرمی HsCRP نداشت. به نظر می رسد این اختلاف نتایج مربوط به وجود تفاوت در دوز مکمل و سطح پایه HsCRP در ابتدای مطالعه باشد. در پژوهش Mori و همکاران سطح پایه HsCRP بالا نبود و از دوز پایین تری از امگا 3 استفاده شد (25).

مطابق یافته های مطالعه حاضر، در هر سه گروه مطالعه میانگین سطح HsCRP سرم قبل از شروع مداخله بالاتر از 3 mg/L محاسبه شد که با توجه به وجود بیماری CAD در نمونه های مطالعه قابل پیش بینی بود. مکمل یاری با امگا 3 و توام امگا 3 و ویتامین E در مقایسه با گروه کنترل دارونما موجب کاهش سطح این فاکتور از مقادیر مرتبط با خطر بالای CVD ($>3 \text{ mg/L}$) به مقادیر مرتبط با خطر متوسط ($1-3 \text{ mg/L}$) شد.

بررسی ها نشان داده اند که غلظت فیزیولوژیک آدیپونکتین سرم انسان از بیان $\text{TNF-}\alpha$ و مولکول های چسبنده اندوتلیال در ماکروفاژها و بافت چربی جلوگیری نموده و در هر دو نمونه های سرمی و بافت چربی ارتباطی بین وضعیت هاپوآدیپونکتینمی (یک نشانگر التهاب مزمن) و سطح HsCRP که خود مرتبط با کل توده

References

1. Alwan A. In: Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva World Health Organization. 2011.
2. Gaziano TA. Cardiovascular Disease in the Developing World and Its Cost-Effective Management. *Circulation* 2005; 112(23): 3547-3553.

3. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2): 151-152.
4. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(15): e867-e884.
5. Tajik B, Virtanen Jk, Kurl S, Tuomainen TP. Associations of the serum long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and hair mercury with exercise-induced myocardial ischemia in men: The kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Eur J Nutr* 2017; 56(7): 2319-2327.
6. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol* 2016; 67(1): 22-27.
7. Gray B, Swick J, Ronnenberg AG. Vitamin E and adiponectin: proposed mechanism for vitamin E induced improvement in insulin sensitivity. *Nutr Rev* 2011; 69(3): 155-161.
8. von Eynatten M, Breitling LP, Roos M, Baumann M, Rothenbacher D, Brenner H. Circulating Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Levels and Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With Coronary Heart Disease . A 10-year Prospective Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9): 2327-2335.
9. Tamar R A, Flora S. Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity. *International Journal of Inflammation*. 2011; 2011.
10. Jin J, Peng D, Yuan S, Zhao S, Ning X, Wang S, et al. Serum adipocyte fatty acid binding proteins and adiponectin in patients with coronary artery disease: The significance of A-FABP/adiponectin ratio. *Clin Chim Acta* 2010; 411(21-22): 1761-1765.
11. Masayuki D, Toru M, Satoshi H, Kazufumi N, Shinichi U, Ko T, et al. Association of increased plasma adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in non-elderly men. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 44.
12. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(5): 531-538.
13. Rong Li, Wayne Bond Lau, Xin Liang Ma. Adiponectin resistance and vascular dysfunction in the hyperlipidemic state. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31(10): 1258-1266.
14. Bao Y, Lu Z, Zhou M, Li H, Wang Y, et al. Serum Levels of Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Are Associated with the Severity of Coronary Artery Disease in Chinese Women. *PLoS ONE* 2011; 6(4): e19115.
15. Beavers KM, Beavers DP, Newman JJ, Anderson AM, Loeser Jr RF, Nicklas BJ, et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(2): 249-256.
16. Revnic C, Nica A, Revnic F, Pena C, Ginghina C. [pp. 24.27] Relationship Between Matrix Metalloproteinases Mmp-9, mmp-7, Their Inhibitors, Hs Crp And Severity Of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *J Hypertens* 2017; 35: e294.
17. Mishra MK, More NV, Garg C. Role of adiponectin and hs-crp with glycemic control in coronary artery disease with and without trpe-ii diabetes mellitus. *Int J Sci Res* 2018; 7(6): 23-24.
18. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW,

- Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12): 836-843.
 20. Carrero JJ, Fonollá J, Martí JL, Jiménez J, Boza JJ, López-Huertas E. Intake of fish oil, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E for 1 year decreases plasma C-reactive protein and reduces coronary heart disease risk factors in male patients in a cardiac rehabilitation program. *J Nutr* 2007; 137(2): 384-390.
 21. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi L. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27(3): 191-200.
 22. Jeansen S, Witkamp RF, Garthoff JA, van Helvoort A, Calder PC. Fish oil LC-PUFAs do not affect blood coagulation parameters and bleeding manifestations: Analysis of 8 clinical studies with selected patient groups on omega-3-enriched medical nutrition. *Clin Nutr* 2018; 37(3): 948-957.
 23. Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Current atherosclerosis reports* 2004; 6(6): 461-467.
 24. He K, Liu K, Davi GL, Jenny NS, Mayer-Davis E, Jiang R, et al. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009; 103(9): 1238-1243.
 25. Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, Hirohata S, Usui S, Ninomiya Y, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound. *Atherosclerosis* 2010; 211(1): 164-169.
 26. Das UN. Serum adipocyte fatty acid-binding protein in the critically ill. *Crit Care* 2013; 17(2): 121.
 27. Coleman SL, Park YK, Lee JY. Unsaturated fatty acids repress the expression of adipocyte fatty acid binding protein via the modulation of histone deacetylation in RAW 264.7 macrophages. *Eur J Nutr* 2011; 50(5): 323-330.
 28. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Irish A, Cowpland CA, Beilin L, et al. The effects of W3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2009; 27(9): 1863-1872.
 29. Bell JA, Carslake D, O'Keeffe LM, Frysz M, Howe LD, Hamer M, et al. Associations of Body Mass and Fat Indexes With Cardiometabolic Traits. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(24): 3142-3154.
 30. Wu B, Huang J, Kasukurthi MV, Huang F, Bian J, Fukuo K, et al. editors. Combine biological experiments, statistical analysis, and semantic search to discover association among high-sensitive C-reactive protein, body fat mass distribution, and other cardiometabolic risk factors in young healthy women. 2017 IEEE International Conference. *Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*; 2017 May 21-25; 2017, Paris, France, 2017.