

بررسی مقایسه‌ای سطوح سرمی آپولیپروتئین (a) و لیپوپروتئین با ظرفیت بالا در بیماران آنژیوگرافی شده با تنگی انسدادی و غیر انسدادی

آریمه مرادی مسیحی^۱، شاهین شیرانی^۲، سید عبدالحسین طباطبایی^۳، عباس محقق^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای ارتباط بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر با تغییرات پروفایل لیپیدی در بیمارستان شریعتی تهران طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹ می‌باشد.

روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی مقطعی است که طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹ در بیمارستان دکتر شریعتی تهران بر روی بیماران مبتلا به تنگی عروق انجام گردید. اطلاعات پایه و سابقه‌ی بیماری‌هایی نظیر فشارخون بالا و هایپرلیپیدمی از پرونده‌ی بیماران بدست آمد. همچنین سطح سرمی پروفایل لیپید شامل کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین (a) و HDL (High-density lipoprotein) در این بیماران اندازه‌گیری و بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۳۳۲ بیمار مبتلا به تنگی عروق کرونر وارد مطالعه شدند که بر اساس نتایج آنژیوگرافی، ۱۶۹ بیمار مبتلا به تنگی عروق کرونر غیر انسدادی و ۱۶۳ نفر مبتلا به تنگی عروق انسدادی بودند. میانگین سطح پروفایل لیپیدی از جمله کلسترول تری‌گلیسرید (LDL (Low-density lipoprotein), HDL (High-density lipoprotein) و آپولیپروتئین‌های (a) و (b) در بیماران دارای تنگی عروق کرونر انسدادی و غیر انسدادی اختلاف معنی‌دار نداشت، در حالی که سطح لیپوپروتئین (a) در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر انسدادی بالاتر بود ($P = 0.001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، لیپوپروتئین (a) بصورت مستقل با افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری همراه بوده است. لذا از این شاخص می‌توان برای پیشگویی ابتلا به بیماری عروق کرونری و شروع یا تشدید درمان‌های پیشگیرانه استفاده نمود. مطالعات بیشتری در این زمینه توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: آپولیپروتئین؛ تنگی عروق کرونر؛ تنگی انسدادی

ارجاع: مرادی مسیحی آریمه، شاهین، طباطبایی سید عبدالحسین، محقق عباس. **بررسی مقایسه‌ای سطوح سرمی آپولیپروتئین (a) و لیپوپروتئین با**

ظرفیت بالا در بیماران آنژیوگرافی شده با تنگی انسدادی و غیر انسدادی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۴۷): ۱۰۹۶-۱۱۰۳

مقدمه

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD (Cardiovascular disease، این بیماری همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بیماری‌های عروق کرونری همچنان در رده‌ی اول علت مرگ سالانه در دنیا بوده و مسئول یک سوم از مرگ به هر علتی در جهان می‌باشند (۱).

آتروژنز، یک اختلال التهابی مزمن مبتنی بر متابولیسم چربی بوده که یکی از پایه‌های اصلی و مهم در پاتوژنز بیماری عروق کرونری

CAD (Coronary artery disease) محسوب می‌گردد (۲). این پدیده مسئول تشکیل پلاک‌های داخل عروقی، آسیب، فرسایش و نهایتاً پارگی این پلاک‌هاست که در طی این روند، جریان خون میوکارد قطع شده و منجر به آسیب یا مرگ میوسیت می‌باشد که به عنوان سندرم حاد کرونری (ACS (Acute coronary syndrome شناخته می‌شود (۳). مهم‌ترین عوامل خطر CAD عوامل قابل اصلاح هستند که از آن جمله می‌توان به سیگار کشیدن، اضافه وزن، فشارخون بالا، دیابت، عدم تحرک بدنی، رژیم غذایی نامناسب و دیس لیپیدمی اشاره نمود (۴). در این میان پروفایل لیپیدی مهم‌ترین

۱- دستیار قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: شاهین شیرانی؛ دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: dr.shahinshirani@gmail.com

روش‌ها

مطالعه‌ی مقطعی حاضر، بر روی ۳۳۲ بیمار که به منظور انجام آنژیوگرافی عروق کرونری به صورت الکتیو در مرکز آموزشی-درمانی دکتر شریعتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران طی سال‌های ۱۳۹۷ تا ۱۳۹۹ بستری بودند، به انجام رسیده است.

این مطالعه بر اساس و معیارهای اعلامیه هلسینکی طراحی شده، در ابتدا جهت تصویب به کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران ارائه گردید و با کد اخلاق IR.TUMS.THC.REC.1400.038 به تصویب رسید. با توجه به آموزشی بودن این مرکز، تمامی بیماران/قیم قانونی ایشان در مورد استفاده از داده‌های بالینی جهت انجام پروژه‌های علمی و پژوهشی مطلع می‌شدند. به ایشان در مورد محرمانه بودن اطلاعات اطمینان داده شده و می‌توانستند در صورت تمایل در مطالعه شرکت نمایند. بدیهی است عدم شرکت در مطالعه، تأثیری در روند درمان ایشان نداشته لذا فرم کتبی رضات آگاهانه‌ی شرکت در مطالعه را امضا نمودند.

بیماران کاندید انجام آنژیوگرافی عروق کرونری که سابقه‌ی انجام مداخله‌ی کرونری از راه پوست (Percutaneous coronary angioplasty) یا Coronary artery bypass grafting نداشتند وارد مطالعه شدند. ابتلا به اختلالات دیاستولیک قلبی با گرید ۲ و بالاتر، ابتلا به آنمی و اختلالات الکترولیتی، نقص در اطلاعات مدیکال و عدم رضایت به شرکت در مطالعه به عنوان معیار خروج از مطالعه تعریف گردید. افراد شرکت‌کننده در مطالعه به صورت در دسترس تا دستیابی به تعداد بیماران مدنظر وارد مطالعه شدند.

اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنسیت، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index)، سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای (هایپرنتشن، دیابت، هایپرلیپیدمی) و نیز سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری در چک‌لیست مطالعه ثبت گردید.

همچنین اطلاعات مرتبط با داده‌های آنژیوگرافی بیماران از قسمت HIS (Hospital information system) بیمارستان استخراج گردیده و میزان تنگی عروق کرونری بیماران ثبت شد. از این‌رو، بیماران مورد مطالعه در دو گروه ابتلا به بیماری انسدادی و غیرانسدادی عروق کرونری بر اساس تنگی $\leq 50\%$ درصد و $> 50\%$ درصد عروق کرونری تقسیم گردیدند (۲).

پیش از انجام آنژیوگرافی و به صورت سرپایی برای بیماران پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی درخواست بررسی پروفایل چربی صورت گرفت. در این راستا، آزمایش‌های کلسترول تام، تری‌گلیسرید (LDL)، HDL، apolipoprotein (a) و apolipoprotein (b) برای بیماران اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری apolipoprotein (a) و apolipoprotein (b) با استفاده از آنزیم منوکلونال E06 و به روش الایزا انجام گرفت.

نقش را در روند آتروژنز و تشکیل پلاک در لایه‌های عروق کرونری زیر انتیما ایفا می‌کند و بنابراین یک شاخص پیش‌بینی‌کننده‌ی CAD است (۴). با این وجود، تا به امروز، به خوبی شناخته شده است که رویکردهای پیشگیرانه، و از جمله کنترل پروفایل چربی، نکته‌ی کلیدی برای پیشگیری و مبارزه با بیماری عروق کرونری هستند (۵، ۶).

دیسل‌لیپیدمی، به عنوان افزایش سطح سرمی لیپیدها، از جمله تری‌گلیسرید (Triglyceride) TG و کلسترول، و لیپوپروتئین‌های ناقل خون مربوط به آن‌ها، متشکل از لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (Very-low-density lipoprotein) VLDL، لیپوپروتئین با چگالی بالا (Low-density lipoprotein) LDL و لیپوپروتئین با چگالی بالا (High-density lipoprotein) HDL تعریف می‌شود. شواهد قوی نشان‌دهنده‌ی ارتباط مستقیم HDL پایین و LDL بالا با بروز CAD وجود دارد. برخی از مطالعات از نسبت LDL به HDL به عنوان عامل تعیین‌کننده‌ی خطر CAD استفاده کرده‌اند. همچنین، افزایش سطح TG می‌تواند منجر به افزایش سطح ذرات LDL پلاسما شود و به نوبه خود خطر CAD را افزایش دهد (۷، ۸). لذا عمده تلاش‌ها در راستای اصلاح دیسل‌لیپیدمی بصورت اصلاح در سبک زندگی و نیز شروع درمان‌هایی مانند استاتین‌ها بوده است؛ هرچند این اقدامات الزاما منجر به بهترین نتایج نگشته است و لذا تلاش در راستای ارزیابی سایر فاکتورهای مؤثر در پروفایل لیپید ادامه دارد.

لیپوپروتئین‌ها، ترکیباتی شامل دو قسمت اصلی لیپیدی و پروتئینی هستند و از نظر عملکردی وظایفی در متابولیسم چربی و نیز نقل، انتقال و برداشت پارتیکل‌های چربی دارند (۹).

یکی از مهم‌ترین ذرات لیپوپروتئینی که توجه همگان را به خود جلب نموده است، لیپوپروتئین (a) است. این ذره که برای اولین بار در سال ۱۹۶۳ توسط Kåre Berg معرفی گردید، یک ذره کلسترول مانند لیپوپروتئین با چگالی کم است؛ لذا بنظر می‌رسد که همانند LDL نقش آتروژنیک در ایجاد CAD داشته باشد (۱۰). با این وجود، آنچه در مورد این ذره چربی بسیار اهمیت دارد، دامنه‌ی سطح سرمی لیپوپروتئین (a) در نژادهای مختلف و توزیع ژنتیکی متنوع آن است (۱۱). تاکنون مطالعات وسیعی در راستای ارزیابی این ذره در پاتوژنز بیماری‌های قلبی-عروقی به عمل آمده است و حتی دانشمندان به سمت طراحی داروهای کاهنده‌ی این لیپوپروتئین برای کاهش ریسک قلبی-عروقی پیش رفته‌اند (۱۲). با این وجود، تنوع بالای سطوح سرمی براساس جغرافیا، این لیپوپروتئین را همچنان در مرکز توجه علمی قرار داده است. در مطالعه‌ی پیش‌رو، به ارزیابی ارتباط پارتیکل‌های مختلف ذکر شده، از جمله لیپوپروتئین (a) و آپولیپوپروتئین (a) و (b) با بروز بیماری عروق کرونری در جمعیت بیماران تحت آنژیوگرافی عروق کرونری پرداخته شده است.

جدول ۱. مقایسه‌ی ویژگی‌های پایه در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر انسدادی و غیر انسدادی (۳۳۲ نفر)

P	گروه		متغیر
	تنگی انسدادی (۱۶۳ نفر)	تنگی غیر انسدادی (۱۶۹ نفر)	
۰/۶۴	۵۷/۹ ± ۱۰/۶	۷/۵۳ ± ۱۱/۵	میانگین (سال)
۰/۸۳	۱۶۸ ± ۹/۲	۱۶۹ ± ۱۱/۵	میانگین قد (سانتی متر)
۰/۹۲	۸۱ ± ۱۶/۶	۸۱ ± ۱۴/۴	میانگین وزن (کیلوگرم)
۰/۷۱	۲۸/۴۴ ± ۶/۴۲	۲۷/۷۲ ± ۵/۹۱	میانگین BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۰۰۲	۱۰۳ (۶۳/۲)	۶۵ (۳۸/۵)	فراوانی جنسیت مرد
۰/۰۱۴	۳۳ (۲۰/۲)	۴ (۲/۴)	فراوانی ابتلا به دیابت
۰/۰۰۲	۵۸ (۳۵/۶)	۱۹ (۱۱/۲)	فراوانی سابقه‌ی فشارخون بالا
۰/۰۳	۴۷ (۲۸/۸)	۱۷ (۱۰/۱)	فراوانی سابقه‌ی هایپرلیپیدمی
۰/۰۲۴	۴۲ (۲۵/۸)	۱۴ (۸/۳)	فراوانی سابقه‌ی فامیلی بیماری قلبی

۱۶۹ بیمار در گروه بیماری عروق کرونری غیرانسدادی و ۱۶۳ بیمار در گروه مبتلا به تنگی عروق کرونری انسدادی قرار گرفتند. ۶۲ بیمار (۳۸ درصد) از مبتلایان به بیماری تنگی عروق کرونری انسدادی با تشخیص سندرم حاد کرونری تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند.

جدول ۱، به مقایسه‌ی اطلاعات پایه در بیماران دو گروه مورد مطالعه می‌پردازد. طبق جدول، دو گروه مورد ارزیابی از نظر سن ($P = ۰/۶۴$)، قد ($P = ۰/۸۳$)، وزن ($P = ۰/۹۲$)، و BMI ($P = ۰/۷۱$) تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. با این وجود، سایر فاکتورها شامل توزیع جنسیتی ($P = ۰/۰۰۲$)، ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای هایپرنتشن ($P = ۰/۰۰۲$)، دیابت ($P = ۰/۰۱۴$) و هایپرلیپیدمی ($P = ۰/۰۳$) و نیز سابقه‌ی خانوادگی مثبت قلبی-عروقی ($P = ۰/۰۲۴$) به صورت معنی‌داری در دو گروه مورد مطالعه متفاوت بود.

بیماران مورد مطالعه در گروه مبتلا به بیماری انسدادی عروق کرونری به صورت معنی‌داری سطح خونی لیپوپروتئین (a) بالاتری در مقیاسه با افراد غیرمبتلا به بیماری انسدادی عروق کرونری داشتند ($P = ۰/۰۰۱$). سایر پارامترهای پروفایل لیپید در گروه‌های مورد بررسی از نظر آماری تفاوتی نداشتند. یافته‌های آزمایشگاهی بیماران با جزئیات در جدول ۲ نشان داده شده است.

به منظور به حداقل رساندن امکان تورش در خوانش آزمایش‌ها، تمامی آزمایش‌ها توسط یک آزمایشگاه هدف، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسید.

داده‌های بدست آمده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. داده‌های کاتگوریکال به صورت مقدار مطلق و درصد فراوانی گزارش شدند. همچنین داده‌های پیوسته، در قالب میانگین و انحراف بدست آمدند. برای مقایسه‌ی داده‌های کیفی از آزمون Chi-Square و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی از Independent sample T-test استفاده گردید. رگرسیون لجیستیک به منظور ارزیابی فاکتورهای تعیین‌کننده‌ی ابتلا به بیماری انسدادی عروق کرونری و همچنین کنترل عوامل مخدوش‌گر از جمله توزیع سنی و جنسی و ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای انجام گرفت. P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری تعریف شد.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۳۳۲ بیمار با اندیکاسیون انجام آنژیوگرافی عروق کرونری وارد مطالعه شدند. بر اساس نتایج آنژیوگرافی، از این تعداد،

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار سطح پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئین‌ها در دو گروه مبتلا به تنگی عروق کرونر انسدادی و غیر انسدادی

P	گروه		متغیر
	تنگی انسدادی (۱۶۳ نفر)	تنگی غیر انسدادی (۱۶۹ نفر)	
۰/۲۹	۱۶۷ ± ۵۸/۳	۱۸۲ ± ۴۳/۶	کلسترول توتال
۰/۲۷	۱۹۷/۱ ± ۸۱/۹	۱۶۸/۹ ± ۸۴/۷	تری‌گلیسیرید
۰/۷۹	۴۲/۳ ± ۱۱/۳	۴۲/۱ ± ۱۰/۵	لیپوپروتئین با چگالی بالا
۰/۸۸	۹۱/۷ ± ۳۳/۹	۸۶/۶ ± ۳۳/۲	لیپوپروتئین با چگالی پائین
۰/۷۳	۰/۵۴ ± ۰/۲۳	۰/۵۲ ± ۰/۳۵	نسبت HDL/LDL
۰/۰۰۱	۹۵/۸ ± ۸۷/۷	۷۱/۵ ± ۵۷/۱	لیپوپروتئین A
۰/۴۲	۱۴۷۳/۴ ± ۲۷/۹	۱۴۵/۳ ± ۲۷/۶	آپو A
۰/۲۲	۹۰/۹ ± ۳۰/۱	۸۷/۲ ± ۲۸/۹	آپو B
۰/۶۵	۱/۶۹ ± ۰/۵۳	۱/۷۹ ± ۰/۵۸	نسبت ApoA/ApoB

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار سطح فاکتورهای التهابی در دو گروه

P	گروه		متغیر
	تنگی انسدادی (۱۶۳ نفر)	تنگی غیر انسدادی (۱۶۹ نفر)	
۰/۰۳۳	۱۱/۷۷ ± ۸/۳۳	۴/۶۲ ± ۴/۹۱	CBC
۰/۰۴۹	۹/۰۹ ± ۳/۵۷	۸/۳۵ ± ۳/۵۹	WBC (*۱۰۰۰)
۰/۰۰۷	۷۷۵/۸ ± ۴۴۶	۱۱۳۷ ± ۷۱۴	لنفوسیت
۰/۰۰۲	۱۳۹/۲ ± ۶۱/۴	۹۵/۳ ± ۴۰/۹	CRP
۰/۰۱۴	۴۳/۶۷ ± ۱۰/۲۱	۲۹/۶۲ ± ۲۰/۳۳	ESR
۰/۰۰۴	۴۵۳/۲۱ ± ۶۱/۴۶	۲۷۹/۲۵ ± ۶۴/۷۶	CPK-MB

انسدادی عروق کرونری بودند؛ اگرچه آزمایشات پروفایل چربی ایشان به جز در مورد لیپوپروتئین (a)، در سایر فاکتورها تفاوت آماری معنی داری نشان نداد. ارزیابی‌های بیشتر با استفاده از آنالیز رگرسیون، نشان داد که علاوه بر فاکتورهای خطر سنتی دیابت، هایپرنتشن، هایپرلیپیدمی و سابقه‌ی خانوادگی مثبت که پیشگویی‌کننده‌ی استنوز عروق کرونری در بیماران تحت آنژیوگرافی بودند؛ سطح سرمی لیپوپروتئین (a)، شاخص پیشگویی‌کننده برای افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری بود. با این وجود، سایر اندکس‌های پروفایل چربی چنین ارتباطی را نشان ندادند.

بیماری عروق کرونری، اصلی‌ترین علت مورتالیتیه و موربیدیتیه در سراسر دنیا است. با این وجود، عمده فاکتورهای خطر برای بروز این بیماری در دسته‌ی قابل اصلاح قرار می‌گیرند. از آنجا که بیماری عروق کرونری از نظر پاتوفیزیولوژی به علت پدیده‌ای مزمن و وابسته به لیپید تحت عنوان آتروژنز اتفاق می‌افتد؛ اصلاح پروفایل لیپید با استفاده از تغییر در سبک زندگی و مصرف دارو می‌تواند به صورت مؤثری منجر به کاهش بیماری عروق کرونری شود؛ هرچند داده‌ها حاکی از آن بود که اصلاح دیس لیپیدمی بر اساس یکی از اندکس‌های پروفایل چربی که عمدتاً منظور LDL است، نمی‌تواند به تنهایی مؤثر واقع شود و باید سایر اندکس‌های لیپیدی نیز مورد ارزیابی قرار گیرند.

به منظور ارزیابی فاکتور پیش‌گویی‌کننده‌ی متغیرهای مختلف بر روی ابتلا به بیماری انسدادی عروق کرونری از رگرسیون لجیستیک استفاده گردید. بر اساس این آزمون، ابتلا به هایپرنتشن ($P < ۰/۰۰۱$)، $CI: ۴/۹-۹/۱۵$ ، $OR: ۵/۵$ ، $CI: ۳/۵-۹/۵$ ، $P < ۰/۰۰۱$)، دیابت ($OR: ۱۱/۲$ ، $CI: ۳/۵-۱۰/۹$ ، $P < ۰/۰۰۱$)، هایپرلیپیدمی ($OR: ۲/۴۸$)، سابقه‌ی خانوادگی مثبت ابتلا به بیماری عروق کرونری ($OR: ۲/۲$ ، $CI: ۱/۱۲-۱۱/۱۱$ ، $P < ۰/۰۰۱$) و نیز سطح خونی لیپوپروتئین (a) ($OR: ۱/۸۶$ ، $CI: ۱/۱۵-۹/۱$ ، $P < ۰/۰۰۲$) به صورت مستقلی با ابتلا به بیماری انسدادی عروق کرونری مرتبط بودند. اطلاعات با جزئیات در جدول ۳ نمایش داده شده است.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، به بررسی اندکس‌های مختلف پروفایل چربی در کنار سایر فاکتورهای خطر برای بروز بیماری عروق کرونری پرداخته شد تا بدین وسیله بتوان یک بینش جامع از وضعیت این اندکس‌ها در جمعیت بیماران تحت آنژیوگرافی عروقی ایران و نیز ارتباط آن با بیماری عروق کرونری به دست آید. مطالعه‌ی ما نشان داد که آقایان، افراد با سابقه‌ی خانوادگی قلبی-عروقی، افراد مبتلا به دیابت، هایپرنتشن و هایپرلیپیدمی بصورت معنی‌داری بیشتر مبتلا به بیماری

جدول ۴. نسبت شانس، دامنه‌ی اطمینان و سطح معنی‌داری نسبت شانس برای ایجاد تنگی انسدادی عروق کرونری

متغیر	تحلیل تک متغیره		تحلیل چند متغیره	
	نسبت شانس	دامنه اطمینان	P	نسبت شانس
ابتلا به دیابت	۱۰/۴۷	۳/۶۲ - ۳۰/۳۱	<۰/۰۰۱	۱۱/۲
ابتلا به فشارخون بالا	۴/۳۶	۲/۷ - ۴۵/۷۵	<۰/۰۰۱	۵/۵
هایپرلیپیدمی	۲/۸	۳/۱۱ - ۴۲/۷	<۰/۰۰۱	۲/۴۸
سابقه فامیلی	۱/۹	۱/۹ - ۱/۳	۰/۰۰۱	۲/۲
لیپوپروتئین A	۱/۴۵	۱/۳ - ۱۱/۱۹	۰/۰۰۲	۱/۸۶
ESR	۲/۱۹	۱/۱۸ - ۷/۳	۰/۰۰۶	۱/۱۴
CRP	۱/۷۲	۴/۷ - ۱/۱	۰/۰۰۳	*

عنوان endpoint برای ارزیابی ارزش پیش‌گویی کننده‌ی فاکتورهای مختلف بررسی نموده باشند.

لیپوپروتئین (a) یک ذره شبه لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) مملو از کلسترول است که با افزودن یک گلیکوپروتئین بزرگ شبه پلاسمینوژن به نام آپولیپوپروتئین (a) به عنوان یک لیپوپروتئین منحصراً به فرد شناخته می‌شود و به صورت کووالانسی به آپولیپوپروتئین (b) متصل می‌شود. لیپوپروتئین (a) به طور بالقوه از طریق اثرات پروآتروژنیک بخش شبه LDL، اثرات پیش‌تهابی محتوای فسفولیپید اکسید شده و اثرات پروتروموتیک از طریق دامنه‌ی غیرفعال پروتئاز شبه پلاسمینوژن روی آپولیپوپروتئین (a) به بروز بیماری قلبی - عروقی کمک می‌کند (۲۲). در واقع، ساختار مولکولی لیپوپروتئین (a) فرایند پاتوفیزیکی آن در بروز بیماری عروقی کرونری را توجیه می‌نماید (۱۵).

مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده‌اند که لیپوپروتئین (a) در تمامی فرایندهای کلیدی آتروژنیزس، از جمله تشکیل foam cells، تکثیر سلول‌های عضلانی صاف و التهاب و بی‌ثباتی پلاک نقش دارند (۱۳). با این وجود، حتی در افراد با سطوح افزایش یافته لیپوپروتئین (a)، میزان کلسترول آتروژنیک در لیپوپروتئین (a) کمتر از آن چیزی است که توسط LDL در خون حمل می‌شود (۱۵). با این وجود، وجه دیگر مطالعات نشان داده است که تجمع ترجیحی ذرات لیپوپروتئین (a) در دیواره عروق ممکن است پتانسیل آتروژنیک کلسترول لیپوپروتئین (a) را در مقابل کلسترول LDL افزایش دهد (۲۳). فراموش نشود که Tsimikas و همکاران در مطالعه‌ی خود علاوه بر موارد فوق، لیپوپروتئین A را به عنوان حامل اصلی فسفولیپیدهای اکسید شده‌ی شناسایی شده که پیش‌تهابی و پیش آتروژنیک محسوب می‌شوند گزارش کردند (۲۴).

هرچند مطالعات جدیدتر حاکی از آن است که احتمالاً نقش پروتروموتیک لیپوپروتئین (a) برجسته‌تر از مکانیسم آتروژنیک آن از طریق فعال کردن سیستم پلاکتی و یا تشکیل پلاک‌های آترومی است. در نتیجه مطالعات اخیر این بحث وجود دارد که لیپوپروتئین (a) از طریق حالت پیش از ترومبوتیک منجر به آتروتمبوز، به طور بالقوه از طریق همولوژی آن با فیبرینوژن منجر به حوادث قلبی - عروقی می‌شود. البته این مطالعات بیشتر تأکید بر تشدید فرایند آپوتوز سلولی و رویدادهای پس از انفارکتوس میوکارد دارند و نه بروز بیماری عروق کرونری. لذا اینطور به نظر می‌رسد که این لیپوپروتئین در ابتدا و به صورت مزمن فرایند آتروژن را با تشکیل پلاک هدایت می‌کند اما در حین رخداد حوادث عروقی، رفتاری بیشتر بر مبنای حوادث ترومبوتیک دارد (۲۵، ۲۶).

لذا برطبق یافته‌های ما، ابتلا به دیابت، هایپرنتشن، هایپرلیپیدمی و

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، سطح سرمی لیپوپروتئین (a) در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری به صورت معنی‌داری بالاتر از افراد با آنژیوگرافی نرمال بود. همچنین ارزیابی رگرسیون لجستیک در دو مدل تک متغیره و چند متغیره نشان داد که این اندکس بصورت مستقل نقش پیشگویی‌کننده در ابتلا به CAD دارد و می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری را ۱/۵-۲ برابر افزایش دهد.

در مطالعه‌ای که Gilliland و همکاران به ارزیابی ارتباط لیپوپروتئین (a) و حوادث قلبی - عروقی پرداختند نیز همراستا با مطالعه‌ی حاضر بیان داشتند که این پارامتر بصورت مستقل نقش پیشگویی‌کننده برای بروز بیماری عروق کرونری دارد. البته ایشان افزودند که این ارتباط با multivessel CAD بوده و نه بصورت جداگانه با یکی از عروق کرونری؛ این یافته حاکی از ارتباط پاتوفیزیولوژیک این اندکس خونی با بروز بیماری انسدادی عروقی بود. یعنی، افزایش سطح سرمی لیپوپروتئین (a) به صورت سیستمیک، روند پدیده آتروژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۳).

در مطالعه‌ی Lui و همکاران یافته‌هایی همراستا و جالب را در آن گزارش نمودند. بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی ایشان، سطح سرمی لیپوپروتئین (a) بصورت معنی‌داری در بیماران مبتلا به CAD بالاتر بود و هر واحد افزایش در این لیپوپروتئین خطر بروز حوادث قلبی - عروقی را تا ۱۸ درصد افزایش می‌داد. نکته‌ی جالب‌تر یافته‌های آن‌ها حاکی از آن بود که این میزان خطر برای تکرار حوادث قلبی - عروقی حتی تا ۲ برابر در افراد مبتلا به CAD در قیاس با بیمارانی که تاکنون بیماری قلبی - عروقی نداشته‌اند، افزایش می‌یافت (۱۴).

مطالعه‌ی مروری Kamstrup در سال ۲۰۲۱ نیز حاکی از آن بود که افزایش سطح سرمی لیپوپروتئین A با افزایش ۲-۳ برابری در خطر بروز حوادث قلبی - عروقی همراه است (۱۵).

سایر مطالعات در این راستا نیز میزان خطر افزایش یافته بین ۱/۵-۳ برابر را برای ابتلا به بیماری عروق کرونری یا حوادث قلبی - عروقی در افراد با سطح سرمی بالای لیپوپروتئین (a) منتشر نموده‌اند (۱۶-۲۱). البته تعاریف endpoint در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. در این راستا، مطالعه‌ی حاضر، ابتلا به بیماری عروق کرونری (CAD) را به عنوان endpoint تعریف نموده که بر اساس مطالعات درگیری استنوتیک بیش از ۵۰ درصد عروق کرونری تعریف می‌شود (۲). در مطالعه‌ی حاضر، افراد مورد مطالعه، تحت آنژیوگرافی تشخیصی قرار گرفته‌اند و الزاماً مبتلا به بیماری سمپتوماتیک قلبی - عروقی مانند سندرم حاد کرونری نبوده‌اند. درحالی‌که سایر مطالعات ممکن است (۱) رویکردی مشابه داشته، (۲) ابتلا به بیماری قلبی - عروقی به معنای بروز سندرم حاد کرونری و یا (۳) ابتلا به بیماری قلبی - عروقی شامل سندرم حاد کرونری، استروک و مرگ در اثر هر یک از موارد را به

حالی که می‌تواند پروفایل چربی را متأثر سازد.

محدودیت‌ها: نوع طراحی مقطعی و تعداد کم افراد مورد مطالعه، مهم‌ترین محدودیت‌های طرح حاضر است که امکان عمومیت بخشی نتایج را محدود می‌سازد. همچنین با استفاده از آنالیز رگرسیون چند متغیره، بسیاری از فاکتورهای خطر قلبی-عروقی که در رأس ایشان استفاده از داروهای کاهنده‌ی چربی و ضدپلاکت قرار می‌گیرد، نادیده گرفته شده‌اند. مطالعه با طراحی کوهورت چندساله نیز می‌تواند بینش بهتری در اختیار محققین قرار دهد.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، لیپوپروتئین A به صورت مستقل با افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری همراه بوده است. لذا از این شاخص می‌توان برای پیشگویی ابتلا به بیماری عروق کرونری و شروع یا تشدید درمان‌های پیشگیرانه استفاده نمود. مطالعات بیشتری در این زمینه توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع تخصص رشته‌ی قلب و عروق به شماره‌ی ۲۶۳۹۸ می‌باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی تهران به تصویب رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات معاونت مذکور تقدیر و تشکر می‌شود.

سابقه‌ی فامیلی بیماری قلبی-عروقی به ترتیب با افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری به اندازه‌ی ۱/۲، ۵/۵، ۲/۴۸ و ۲/۲ برابر بوده است. مطالعات مختلفی به ارزیابی ارتباط فاکتورهای مختلف با ابتلا به بیماری عروق کرونری پرداخته‌اند و گزارش‌هایی همراستا با مطالعه‌ی حاضر را بیان نموده‌اند (۲۷-۳۰).

آنچه از مجموعه نتایج مطالعه‌ی ما تعجب برانگیز است، عدم وجود ارتباط معنی‌داری آماری بین سایر پارامترهای پروفایل چربی از جمله تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL، LDL، نسبت HDL/LDL، آپولیپوپروتئین (a)، آپولیپوپروتئین (b) و نسبت ApoA/ApoB با بروز بیماری عروق کرونری است. این یافته‌های در سایر مطالعات نیز کنتراورسی هستند؛ هرچند بدنه‌ی اصلی شواهد حاکی از آن بود که هر یکی از این فاکتورهای لیپید مستقلاً می‌تواند پیشگویی‌کننده‌ی بروز بیماری عروق کرونری و نیز حوادث قلبی-عروقی باشد (۱، ۲، ۸، ۳۱، ۳۲).

شاید تعداد کم نمونه و یا نوع انتخاب افراد مورد مطالعه باعث چنین یافته‌ای شده باشد. از آنجایی که افراد مورد مطالعه، تماماً به علت شک به بیماری عروق کرونری تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند؛ درحالی‌که حدود نیمی از ایشان نتایج نرمال داشتند. سایر فاکتورهایی که ممکن است نادیده گرفته شده باشد شامل ارزیابی رژیم غذایی، میزان فعالیت بدنی و یا سابقه‌ی مصرف داروها خصوصاً داروهای کاهنده‌ی چربی خون است که از محدودیت‌های قابل توجه مطالعه‌ی ما بود؛ در

References

- Sadeghi M, Heshmat-Ghahdarjani K, Talaie M, Safaei A, Sarrafzadegan N, Roohafza H. The predictive value of atherogenic index of plasma in the prediction of cardiovascular events; a fifteen-year cohort study. *Adv Med Sc* 2021; 66(2): 418-23.
- Khosravi A, Sadeghi M, Farsani ES, Danesh M, Heshmat-Ghahdarjani K, Roohafza H, et al. Atherogenic index of plasma: A valuable novel index to distinguish patients with unstable atherogenic plaques. *J Res Med Sci* 2022; 27: 45.
- Hashemi M, Ostovan J, Sadeghi M, Safaei A, Sanaei S. Does adjunctive prophylactic intracoronary infusion of low dose Alteplase prevent no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention? *ARYA Atherosclerosis Journal* 2023; 19(6): 36-43.
- Roohafza H, Heidari R, Safaei A, Masoumi G, Soleimani A, Sadeghi M. The role of sense of coherence in the outcomes of acute myocardial infarction survivors; a two-year cohort study [in Persian]. *Mashhad Univ Med Sci* 2021; 57(4): 636-46.
- Kermani-Alghoraisi M, Heshmat-Ghahdarjani K, Sanei H, Sadeghi M, Asadi A, Safaei A. Does allopurinol improve inflammatory biomarkers and post-revascularization coronary blood flow in Non-STEMI patients? *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(Suppl 1): zwac056. 5.
- Morabia A, Abel T. The WHO report "Preventing chronic diseases: a vital investment" and us. *Soz Praventivmed* 2006; 51(2): 74.
- Cai G, Liu W, Lv S, Wang X, Guo Y, Yan Z, et al. Gender-specific associations between atherogenic index of plasma and the presence and severity of acute coronary syndrome in very young adults: a hospital-based observational study. *Lipids Health Dis* 2019; 18(1): 99.
- Shao C, Wang J, Tian J, Tang Yd. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1177: 1-36.
- Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselman LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites* 2021; 11(10): 690.
- Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp (a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(11):2239-45.
- Lau FD, Giugliano RP. Lipoprotein (a) and its

- significance in cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol* 2022; 7(7): 760-9.
12. Jang AY, Han SH, Sohn IS, Oh PC, Koh KK. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases - Revisited. *Circ J* 2020; 84(6): 867-74.
 13. Gilliland TC, Liu Y, Mohebi R, Miksenas H, Haidermota S, Wong M, et al. Lipoprotein (a), oxidized phospholipids, and coronary artery disease severity and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(18): 1780-92.
 14. Liu H-H, Cao Y-X, Jin J-L, Zhang H-W, Hua Q, Li Y-F, et al. Association of lipoprotein (a) levels with recurrent events in patients with coronary artery disease. *Heart* 2020; 106(16): 1228-35.
 15. Kamstrup PR. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2021; 67(1): 154-66.
 16. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102(10): 1082-5.
 17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-88.
 18. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082-e143.
 19. Mitsuda T, Uemura Y, Ishii H, Tanaka A, Takemoto K, Koyasu M, et al. Prognostic impact of lipoprotein (a) levels during lipid management with statins after ST-elevation acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2019; 30(8): 600-7.
 20. Shitara J, Kasai T, Konishi H, Endo H, Wada H, Doi S, et al. Impact of lipoprotein (a) levels on long-term outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction. *Circ J* 2019; 83(5): 1047-53.
 21. Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein (a) isoform size, lipoprotein (a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(7): 524-33.
 22. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016; 57(8): 1339-59.
 23. Papatheanasiou KA, Kazantzis D, Rallidis LS. Lipoprotein (a) is associated with premature coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2023; 34(4): 227-35.
 24. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353(1): 46-57.
 25. Liu HH, Cao YX, Jin JL, Zhang HW, Hua Q, Li YF, et al. Predicting cardiovascular outcomes by baseline lipoprotein (a) concentrations: a large cohort and long-term follow-up study on real-world patients receiving percutaneous coronary intervention. *JAHA* 2020; 9(3): e014581.
 26. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif J-C, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020; 382(3): 244-55.
 27. Zeitouni M, Clare RM, Chiswell K, Abdulrahim J, Shah N, Pagidipati NP, et al. Risk factor burden and long-term prognosis of patients with premature coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(24): e017712.
 28. Van Rosendaal AR, Bax AM, Smit JM, Van Den Hoogen IJ, Ma X, Al'Aref S, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21(5): 479-88.
 29. van Bussel E, Hoevenaer-Blom M, Poortvliet R, Gussekloo J, van Dalen J, van Gool W, et al. Predictive value of traditional risk factors for cardiovascular disease in older people: A systematic review. *Prev Med* 2020; 132: 105986.
 30. Tajmirrahi DM, Saadatnia M, Shemirani H, Sadeghi M, Chamasemani A, Safaei A. The incidence of cardiovascular events in small versus large ischemic stroke; a three-year cohort study. *ARYA Atherosclerosis Journal*. 2023;19(5): 35-42.
 31. Zhao X, Wang D, Qin L. Lipid profile and prognosis in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21: 1-15.
 32. Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(11): e0241993.

Comparative Study of Apo-Lipoprotein(a) and High-Density Lipoprotein Levels in Patients Under Coronary Angiography with Obstructive and Non-Obstructive Stenosis

Arimeh Moradi Masihi¹, [Shahin Shirani](#)², Seyed Abdolhosein Tabatabaei², Abbas Mohagheghi²

Original Article

Abstract

Background: The purpose of this study is to compare the relationship between patients with coronary artery disease and lipid profile changes in Shariati Hospital during the years 2017-2019.

Methods: The present study is a cross-sectional study that was conducted during 2017 -2019 at Dr. Shariati Hospital in Tehran on patients with vascular stenosis. Basic information and history of diseases such as high blood pressure and hyperlipidemia were obtained from patients' records. The lipid profile of the patients was measured, including cholesterol, triglyceride, lipoprotein Apo(a), and HDL, and then compared between the two groups.

Findings: In this study, 332 patients with coronary artery stenosis were included in the study, based on angiography results, 169 patients had non-obstructive coronary artery stenosis and 163 patients had obstructive coronary artery stenosis. There was no significant difference in the mean level of lipid profile, including cholesterol, Low-density lipoprotein (LDL), High-density lipoprotein (HDL), triglycerides, and apolipoproteins Apo (a) and Apo (b) in patients with obstructive and non-obstructive coronary artery stenosis, while the level of lipoprotein (a) was higher in patients with obstructive coronary artery stenosis. ($P = 0.001$).

Conclusion: According to the present study, an independent association was found between lipoprotein A and increased risk of coronary artery disease. Therefore, this index can be used to predict coronary artery disease and start or intensify preventive treatments. More studies in this field are recommended.

Keywords: Apo lipoprotein; Coronary artery stenosis; Obstructive stenosis

Citation: Moradi Masihi A, Shirani S, Tabatabaei SA, Mohagheghi A. **Comparative Study of Apo-Lipoprotein(a) and High-Density Lipoprotein Levels in Patients Under Coronary Angiography with Obstructive and Non-Obstructive Stenosis.** J Isfahan Med Sch 2024; 41(747): 1096-103.

1- Resident of Cardiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Shahin Shirani, Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: dr.shahinshirani@gmail.com