

بررسی ارتباط آپولیپروتئین‌های A، B و اسیدهای چرب ترانس با حوادث قلبی - عروقی: مطالعه‌ی هم‌گروهی برنام‌ه‌ی قلب سالم اصفهان

دکتر نضال صراف زادگان^۱، دکتر صدیقه عسگری^۲، دکتر نفیسه طغیانی فر^۳، دکتر محمد طلایی^۴، دکتر علی اکبر توسلی^۵، مریم بشتام^۶، دکتر معصومه صادقی^۷

خلاصه

مقدمه: مطالعات مختلف نشان داده است که ممکن است عوامل خطر ساز بیوشیمیایی مانند آپولیپروتئین‌های A، B و نیز اسیدهای چرب ترانس در نژادها و یا جمعیت‌های مختلف، خطر نسبی متفاوتی از لحاظ افزایش احتمال وقوع بیماری‌های قلبی - عروقی داشته باشند. بنابراین، این مطالعه به منظور تعیین خطر نسبی آپولیپروتئین‌های A، B و اسیدهای چرب ترانس با وقوع حوادث قلبی - عروقی در یک مطالعه طولی انجام شد.

روش‌ها: یک مطالعه‌ی هم‌گروهی بر روی ۵۳۷۵ نفر با سنی برابر یا بیشتر از ۳۵ سال از افراد شرکت کننده در برنامه‌ی قلب سالم اصفهان که پیشتر با روش نمونه گیری خوشه‌ای چند مرحله‌ای وارد مطالعه شده بودند، انجام شد. آزمایشات آپولیپروتئین‌های A و B بر روی تمام افراد و غلظت خونی اسیدهای چرب ترانس به صورت تصادفی بر روی تعداد ۲۳۸ نفر انجام شد. خطر نسبی این فاکتورها برای وقوع حوادث قلبی - عروقی (CVD یا Cardiovascular disease) بر اساس پی‌گیری‌های انجام شده بر روی این افراد به مدت شش سال تعیین گردید. برای مقایسه‌ی میانگین میزان فاکتورهای بیوشیمیایی در دو گروه از آزمون آماری t-test و برای به دست آوردن خطر نسبی (Hazard ratio) وقوع حوادث قلبی - عروقی از آزمون‌های Logistic regression و Cox regression استفاده شد.

یافته‌ها: نسبت خطر تعدیل شده‌ی نسبت به سن و جنس در مورد ApoB/ApoA ($CI_{۹۵} ۱/۱۵۵-۲/۳۹۳$)، کلسترول تام ($CI_{۹۵} ۱/۰۰۴-۱/۰۰۹$)، تری‌گلیسرید ($CI_{۹۵} ۱/۰۰۷-۱/۰۰۳$)، LDL کلسترول ($CI_{۹۵} ۱/۰۰۲-۱/۰۰۳$)، در مورد وقوع بیماری‌های قلبی - عروقی معنی‌دار بود. پس از حذف اثر عواملی مانند سیگار کشیدن، دیابت، فشار خون بالا و چاقی خطر نسبی کلسترول تام ($CI_{۹۵} ۱/۰۰۳-۱/۰۰۸$) و LDL کلسترول ($CI_{۹۵} ۱/۰۰۴-۱/۰۱۰$) و برای وقوع بیماری‌های قلبی - عروقی معنی‌دار ماند. خطر نسبی اسیدهای چرب ترانس معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد خطر نسبی نسبت ApoB/ApoA برای بروز بیماری‌های قلبی - عروقی مانند خطر نسبی کلسترول تام و LDL کلسترول می‌باشد، ولی پس از حذف سایر عوامل خطر ساز تنها خطر کلسترول تام و LDL کلسترول معنی‌دار می‌ماند. اسیدهای چرب ترانس خطر نسبی معنی‌داری برای بروز بیماری‌های قلبی - عروقی ندارند.

واژگان کلیدی: بیماری قلبی عروقی، آپولیپروتئین، اسیدهای چرب ترانس، مطالعات طولی.

مقدمه

خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی نقش مهمی در

بیماری‌های قلبی عروقی از علل مهم مرگ و میر در

یکی از عوامل خطر سازی که در سال‌های گذشته

سراسر جهان می‌باشد (۱). شناسایی و کنترل عوامل

^۱ استاد، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دکترای فارماکولوژی، واحد علوم پایه، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ پزشک، واحد کنترل کیفی، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ پزشک، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۶ فوق لیسانس فیزیولوژی، آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۷ دانشیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

در ایران ۹/۳ درصد می‌باشد (۲۰). بر اساس مطالعه‌ی جامعه‌نگری در مورد فراوانی عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در سال ۱۳۸۶، شیوع دیابت ۶/۳ درصد و مصرف سیگار ۲۱/۶ درصد بود. در ۶۱ درصد افراد سطح کلسترول $< 200 \text{ mg/dl}$ ، در ۳۲ درصد تری‌گلیسرید $< 200 \text{ mg/dl}$ ، در ۴۷/۵ درصد $\text{LDL} < 130 \text{ mg/dl}$ ، در ۵/۴ درصد $\text{HDL} > 35 \text{ mg/dl}$ ، در ۱۳/۷ درصد فشار خون سیستمیک $< 140 \text{ mmHg}$ ، در ۹/۱ درصد فشار خون دیاستولیک $< 90 \text{ mmHg}$ و ۸۷ درصد فاقد فعالیت فیزیکی لازم بودند (۲۱).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ممکن است این عوامل خطر ساز در نژادها و یا جمعیت‌های مختلف، خطر نسبی متفاوت داشته باشند. از این‌رو، این مطالعه بر اساس مطالعه‌ی کوهورت اصفهان که بخشی از برنامه‌ی قلب سالم اصفهان است (۲۲) و اولین مطالعه‌ی طولی در ایران که به بررسی رخداد حوادث قلبی عروقی و عوامل خطر مربوط به این بیماری‌ها در سه شهرستان می‌پردازد، با هدف تعیین خطر نسبی آپولیپوپروتئین‌های A، B و اسیدهای چرب ترانس با وقوع حوادث قلبی عروقی در نمونه‌ای از جامعه‌ی ایران انجام شده است.

روش‌ها

"برنامه‌ی قلب سالم اصفهان" در سال ۱۳۸۰ آغاز شد و حدود ۱۲۶۰۰ زن و مرد در سنین ۱۹ سالگی به بالا از سه شهرستان اصفهان، نجف‌آباد و اراک مورد مطالعه قرار گرفتند (۲۲-۲۳). مبنای مداخلات در زمینه‌ی کنترل دخانیات تغذیه‌ی صحیح، ورزش و فعالیت فیزیکی و نحوه‌ی مقابله با استرس‌ها بود. ارزشیابی این برنامه‌ی وسیع مداخلاتی علاوه بر مطالعات مراحل اول

مورد توجه قرار گرفته است و خطر نسبی به نسبت بالایی برای بروز بیماری‌های قلبی عروقی دارد، افزایش آپولیپوپروتئین B و به ویژه نسبت آن به آپولیپوپروتئین A می‌باشد (۳-۶). مطالعات فراوانی به تازگی نشان داده است که خطر نسبی آن حتی بالاتر از کلسترول تام یا LDL کلسترول در برخی جوامع از جمله آسیایی‌ها می‌باشد (۷-۱۰). اهمیت خطر نسبی افزایش آپولیپوپروتئین B و نسبت آن به آپولیپوپروتئین A، برای بروز بیماری‌های قلبی عروقی در مطالعات قلبی با خطر نسبی سایر عوامل خطر ساز مقایسه شده است. مطالعه‌ی Meisinger و همکاران برای اولین بار خطر نسبی نسبت ApoB/ApoA را بالاتر از خطر نسبی LDL یا کلسترول تام نشان داد (۱۱). مطالعات دیگری در سوئد، نروژ، کانادا، انگلیس و هندوستان نیز نتایج مشابهی گزارش دادند (۶). یک مطالعه‌ی مقطعی در ایران نشان داد آپولیپوپروتئین B به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بالاتر است. همچنین این مطالعه نشان داد آپولیپوپروتئین B بهترین پیش‌بینی کننده‌ی بیماری عروق کرونر در افراد زیر ۴۰ سال می‌باشد (۱۲).

یکی دیگر از عوامل مهم، اسیدهای چرب ترانس می‌باشد که خطر نسبی بالایی برای بروز بیماری‌های قلبی عروقی دارند (۱۳-۱۶). مصرف اسیدهای چرب ترانس در افراد ایرانی بسیار بالا است؛ به طوری که ۳۹-۸ درصد بیماری‌های عروق کرونر در افراد ایرانی ناشی از مصرف اسیدهای چرب ترانس می‌باشد (۱۷). در ایران بر اساس مطالعه‌ای در سال ۱۳۷۴، مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی ۴۷/۳ درصد بود (۱۸). مطالعه‌ی دیگری در اصفهان نشان داد مرگ و میر ۲۸ روزه‌ی متعاقب سکته‌ی قلبی حاد ۱۶/۴۱ درصد است (۱۹). شیوع کلی بیماری علامت‌دار عروق کرونر

طریق مطالعه‌ی کلیه‌ی مدارک پزشکی، پرونده‌ی بیمارستانی و پرسشگری از خود فرد یا خانواده‌ی ایشان در صورت فوت انجام می‌شد. سرم فریز شده‌ی کلیه‌ی افراد شرکت کننده در مطالعه‌ی هم گروهی برای انجام آزمایشات آپولیپوپروتئین‌های A و B استفاده شد. آزمایشات اسیدهای چرب مختلف مانند اسیدهای چرب ترانس بر روی تعداد ۲۳۸ نفر به صورت تصادفی از نمونه خون اصلی انجام شد.

خصوصیات دموگرافیک شامل سن، جنس، وضعیت تأهل (مجرد، متأهل)، تحصیلات (۵-۰ سال، ۱۲-۶ سال، < ۱۲ سال)، درآمد (> ۱۰۰۰۰۰۰ ریال و < ۱۰۰۰۰۰۰ ریال) ثبت گردید. هر فردی که در زمان انجام مطالعه حداقل ۱ نخ سیگار در روز مصرف می‌کرد به عنوان سیگاری و در غیر این صورت به عنوان غیر سیگاری طبقه بندی و برای ارزیابی وضعیت تغذیه از شاخص کلی تغذیه (Global Dietary Index یا GDI) استفاده شد (۲۵).

جهت اندازه گیری لیپیدهای خون شامل کلسترول تام و HDL کلسترول و تری‌گلیسرید سرم از نمونه‌ی خون تازه استفاده و توسط دستگاه اتوآنالایزر Elan و کیت‌های تجارتي شرکت پارس آزمون و بر اساس روش کلریمتریک استفاده شد. در مواردی که سطح تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ mg/dl بود، LDL کلسترول با استفاده از فرمول فریدوالد محاسبه و در بقیه‌ی موارد از روش مستقیم اندازه گیری استفاده گردید. اندازه گیری ApoA و ApoB بر اساس واکنش بین آنتی‌ژن و آنتی بادی و با روش فتومتریک با استفاده از دستگاه هیتاچی مدل ۹۰۲ انجام شد. همچنین اندازه گیری میزان اسیدهای چرب ترانس با استفاده از دستگاه گاز کروماتوگرافی Young-Lin (G.C) ساخت کره مدل

و سوم، در قالب چهار مطالعه‌ی مقطعی سالیانه به منظور بررسی تغییرات رفتاری افراد انجام گرفت (۲۳). نحوه‌ی انتخاب نمونه‌ی مرحله‌ی اول برنامه‌ی قلب سالم از سطح جامعه با روش چند مرحله‌ای تصادفی با تعیین خوشه‌ها به صورت تصادفی و سپس انتخاب افراد از این خوشه‌ها به صورت تصادفی بود. شرایط ورود عبارت از حضور افراد سالم ۱۹ سال به بالا، عدم وجود حاملگی یا مشکل روحی روانی و سکونت در اصفهان، نجف‌آباد و اراک حداقل به مدت پنج سال گذشته بود. با استفاده از پرسش‌نامه‌ی استاندارد سن، جنس، وضعیت تأهل و نیز عوامل خطر ساز اصلی بیماری‌های قلبی عروقی مورد بررسی قرار گرفت. وزن، قد، فشار خون و محیط شکم و لگن و همچنین قند خون و لیپیدهای سرم به صورت ناشتا برای افراد اندازه گیری شد (۲۳).

هم‌زمان با این مطالعات مقطعی، یک مطالعه‌ی هم گروهی آینده‌نگر بر روی کلیه‌ی افراد ۳۵ سال به بالا که در فاز اول شرکت کردند با هدف پی‌گیری ۱۰ ساله جهت تعیین خطر نسبی عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی آغاز شد. بیماری‌های قلبی عروقی شامل سکته‌های قلبی یا مغزی که منجر به مرگ یا زنده ماندن افراد می‌شد، مرگ ناگهانی و بستری شدن به علل بیماری‌های قلبی عروقی بود. این مطالعه از سال ۱۳۸۱ آغاز شد و تعداد افراد شرکت کننده ۶۲۰۰ نفر بودند. پی‌گیری هر ۲ سال یک‌بار به صورت تماس تلفنی انجام می‌شد و در صورت بروز سکته‌های قلبی، مغزی و مرگ ناگهانی یا بستری شدن به علل قلبی عروقی یا هر علت دیگری که این موارد به عنوان حوادث قلبی عروقی (Events) تلقی می‌شدند با مراجعه به این افراد مورد بررسی قرار می‌گرفت (۲۴). بررسی این افراد از

Cox regression استفاده گردید.

یافته‌ها

تعداد کل افرادی که در طول پی‌گیری شش ساله به حوادث قلبی عروقی مبتلا شدند، ۲۷۶ نفر بود که ۱۲۳ نفر زن (۴۴/۶ درصد) و ۱۵۳ نفر مرد (۵۵/۴ درصد) بودند. بنابراین تعداد ۵۰۹۹ نفر در طول پی‌گیری شش ساله به حوادث قلبی عروقی مبتلا نشده‌اند که ۲۶۳۵ نفر زن (۵۱/۷ درصد) و ۲۴۶۴ نفر مرد (۴۸/۳ درصد) بودند. در این مطالعه بین افراد مبتلا و غیر مبتلا از نظر توزیع جنسی و سن تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($P = ۰/۰۲۱$).

Acme 6000MGC انجام و استخراج لیپید پلاسما توسط روش Kolarovic و Fournier انجام شد. آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان با آزمایشگاه‌های معتبر داخلی و خارجی بین‌المللی استاندارد می‌شود. برای مقایسه‌ی میانگین لیپیدها، آپولیپروتئین‌های A، B و اسیدهای چرب ترانس بین دو گروه دچار حوادث قلبی عروقی و آن‌هایی که دچار نشده بودند، از آزمون T-test استفاده شد. همچنین از آنالیز Logistic regression برای به دست آوردن Hazard ratio هر کدام از شاخص‌های مورد بررسی استفاده و جهت محاسبه‌ی Hazard Ratio هر کدام از عوامل خطر ساز از

جدول ۱. خصوصیات جمعیت مورد مطالعه به تفکیک رخداد حوادث قلبی عروقی

P value	جمع	بدون حادثه‌ی قلبی عروقی		سن (سال) ^۲	
		با حادثه‌ی قلبی عروقی n = ۲۷۶	بدون حادثه‌ی قلبی عروقی n = ۵۰۹۹		
< ۰/۰۰۱	۵۰/۶۷ ± ۱۱/۶۳	۵۸/۸۱ ± ۱۱/۲۰	۵۰/۲۳ ± ۱۱/۴۹	زن	جنس ^۱
۰/۰۲۱	۲۶۵۸ (۵۱/۳)	۱۲۳ (۴۴/۶)	۲۶۳۵ (۵۱/۷)	مرد	
	۲۶۱۷ (۴۸/۷)	۱۵۳ (۵۵/۴)	۲۴۶۴ (۴۸/۳)	۰-۵ سال	تحصیلات ^۳
۰/۰۴۱	۳۸۲۰ (۷۱/۲)	۲۱۵ (۷۷/۹)	۳۶۰۵ (۷۰/۸)	۶-۱۲ سال	
	۱۲۲۰ (۲۲/۷)	۴۸ (۱۷/۴)	۱۱۷۲ (۲۳/۰)	< ۱۲ سال	وضعیت تأهل ^۱
۰/۰۰۱	۳۲۷ (۶/۱)	۱۳ (۴/۷)	۳۱۴ (۶/۲)	متأهل	
	۴۹۰۵ (۹۱/۳)	۲۳۷ (۸۵/۹)	۴۶۶۸ (۹۱/۵)	مجرد	درآمد ^۱
۰/۰۱	۴۷۰ (۸/۷)	۳۹ (۱۴/۱)	۴۳۱ (۸/۵)	> ۱۰۰۰۰۰۰ ریال	
	۳۹۲۸ (۷۴/۳)	۲۲۰ (۸۰/۹)	۳۷۰۸ (۷۳/۹)	≤ ۱۰۰۰۰۰۰ ریال	مصرف سیگار ^{*۱}
۰/۰۴۱	۱۳۶۱ (۲۵/۷)	۵۲ (۱۹/۱)	۱۳۰۹ (۲۶/۱)	غیر سیگاری	
	۴۲۵۴ (۷۹/۱)	۲۰۵ (۷۴/۳)	۴۰۴۹ (۷۹/۴)	سیگاری	فعالیت بدنی
۰/۰۴۱	۱۱۲۱ (۲۰/۹)	۷۱ (۲۵/۷)	۱۰۵۰ (۲۰/۶)		
< ۰/۰۰۱	۸۷۳/۳۳ ± ۵۴۹/۴۴	۶۹۰/۸۶ ± ۴۸۷/۲۹	۸۸۳/۲۱ ± ۵۵۰/۹۳		تغذیه ^{**۲}
< ۰/۰۰۱	۱/۰۲ ± ۰/۲۷	۰/۹۵ ± ۰/۲۹	۱/۰۳ ± ۰/۲۶		

۱- داده‌ها به صورت عدد (درصد) و P از آزمون χ^2 محاسبه شده است.

۲- داده‌ها به صورت Mean \pm SD و P از آزمون χ^2 محاسبه شده است.

۳- تحصیلات با آزمون Mann-Whitney مقایسه شده است.

* فرد سیگاری: مصرف حداقل ۱ نخ سیگار در روز

** شاخص کلی عادت غذایی است. عدد کوچک‌تر به معنای تغذیه‌ی بهتر است.

(=، سیگار کشیدن ($P = 0/041$)، فعالیت فیزیکی روزانه و روش تغذیه که توسط اندیکس GDI ($P = 0/001$) محاسبه شده است، با یکدیگر تفاوت معنی‌دار آماری دارند.

جدول ۲، میانگین \pm انحراف معیار Mean \pm SD فاکتورهای بیوشیمیایی اندازه‌گیری شده را در کل جمعیت هم‌گروهی مورد مطالعه و به تفکیک رخداد یا عدم رخداد حوادث قلبی عروقی نشان می‌دهد. همان‌طور که در جدول شماره ۲ آمده است میانگین کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL کلسترول ($P < 0/001$) و نیز ApoB/ ApoA ($P = 0/016$) در دو گروه با و بدون حوادث قلبی عروقی تفاوت معنی‌دار داشت، در حالی که اسیدهای چرب ترانس تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($P > 0/05$).

همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است در این مطالعه، میانگین سنی در کل افراد $11/63 \pm$ سال بود که در مورد افراد بدون حوادث قلبی عروقی $11/49 \pm 50/23$ سال ($11/15 \pm 49/77$) در زنان و $11/83 \pm 50/72$ (در مردان) و در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی $11/20 \pm 58/81$ سال ($10/96 \pm 59/03$ در زنان و $11/49 \pm 58/64$ در مردان) بود. در مورد تفاوت سنی بین دو گروه مبتلا و غیر مبتلا بر اساس جنس تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($P < 0/05$)، در حالی که تفاوت سن بین زنان و مردان مبتلا معنی‌دار نبود. همچنین نتایج جدول ۱ مشخص کرده است که دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به حوادث قلبی عروقی از نظر سطح تحصیلات ($0/041$ $P =$ وضعیت تأهل ($P = 0/001$)، درآمد ($P = 0/01$ P

جدول ۲. میانگین لیپیدها، آپولیپروتئین‌ها و اسیدهای چرب ترانس در جمعیت مورد مطالعه به تفکیک رخداد حوادث قلبی عروقی

P value*	جمع	با حادثه‌ی قلبی عروقی		بدون حادثه‌ی قلبی عروقی	
		n = 276	n = 599	n = 276	n = 599
		Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD
0/28	152/94 \pm 38/03	149/53 \pm 39/89	153/48 \pm 37/73	آپولیپروتئین A (mg/dl)	
0/11	121/364 \pm 31/43	125/95 \pm 35/15	120/63 \pm 30/75	آپولیپروتئین B (mg/dl)	
0/016	0/82 \pm 0/22	0/87 \pm 0/26	0/81 \pm 0/21	B/A آپولیپروتئین	
0/47	1/56 \pm 0/77	1/51 \pm 0/81	1/59 \pm 0/74	اسیدهای چرب ترانس (ng/dl)	
<0/001	212/10 \pm 49/38	227/47 \pm 52/33	211/27 \pm 49/08	کلسترول (mg/dl)	
<0/001	190/39 \pm 103/50	218/28 \pm 118/39	188/88 \pm 102/43	تری‌گلیسرید (mg/dl)	
<0/001	128/01 \pm 42/21	139/84 \pm 45/91	127/39 \pm 41/93	LDL-C (mg/dl)	
0/53	46/89 \pm 10/36	46/51 \pm 10/35	46/91 \pm 10/36	HDL-C (mg/dl)	

*P از آزمون-T محاسبه شده است.

جدول ۳. نسبت خطر خام و تعدیل شده‌ی لیپیدها، آپولیپروتئین‌ها و اسیدهای چرب ترانس برای بروز حوادث قلبی عروقی

P value	تعدیل شده***		P value	تعدیل شده**		P value	نسبت خطر خام ۹۵% CI		
	95% CI	Hazard Ratio		95% CI	Hazard Ratio		95% CI	Hazard Ratio	
۰/۰۹۸	۰/۹۹۰، ۱/۰۰۱	۰/۹۹۶	۰/۰۳	۰/۹۸۹، ۰/۹۹۹	۰/۹۹۴	۰/۰۸۰	۰/۹۹۰، ۱/۰۰۱	۰/۹۹۵	آپولیپروتئین A (mg/dl)
۰/۸۸۸	۰/۹۹۴، ۱/۰۰۵	۱/۰۰۰	۰/۷۹	۰/۹۹۵، ۱/۰۰۶	۱/۰۰۱	۰/۱۴	۰/۹۹۹، ۱/۰۰۹	۱/۰۰۴	آپولیپروتئین B (mg/dl)
۰/۱۴۹	۰/۸۲، ۳/۶۸	۱/۷۴	۰/۰۱۹	۱/۱۵۵، ۴/۹۶۱	۲/۳۹۳	۰/۰۰۲	۱/۴۸، ۶/۱۳	۳/۰۱۵	آپولیپروتئین B/A
۰/۴۴	۰/۶۶، ۱/۲۰	۰/۸۹	۰/۲۹	۰/۶۳، ۱/۱۵	۰/۸۵	۰/۱۳	۰/۵۹، ۱/۰۷	۰/۷۹	اسیدهای چرب ترانس (ng/dl)
<۰/۰۰۱	۱/۰۰۳، ۱/۰۰۸	۱/۰۰۶	<۰/۰۰۱	۱/۰۰۴، ۱/۰۰۹	۱/۰۰۷	<۰/۰۰۱	۱/۰۰۵، ۱/۰۱	۱/۰۰۸	کلسترول (mg/dl)
۰/۱۴۰	۱/۰۰۰، ۱/۰۰۲	۱/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۱/۰۰۱، ۱/۰۰۳	۱/۰۰۲	<۰/۰۰۱	۱/۰۰۱، ۱/۰۰۳	۱/۰۰۲	تری گلیسرید (mg/dl)
<۰/۰۰۱	۱/۰۰۴، ۱/۰۱	۱/۰۰۷	<۰/۰۰۱	۱/۰۰۵، ۱/۰۱۰	۱/۰۰۸	<۰/۰۰۱	۱/۰۰۶، ۱/۰۱۱	۱/۰۰۹	LDL-C (mg/dl)
۰/۳۲	۰/۹۸۱، ۱/۰۰۶	۰/۹۹۴	۰/۱۵	۰/۹۷۹، ۱/۰۰۳	۰/۹۹۱	۰/۴۳	۰/۹۸، ۱/۰۰۷	۰/۹۹۵	HDL-C (mg/dl)

* خطر نسبی خام و تعدیل شده برای سن و جنس

** خطر نسبی خام و تعدیل شده برای سن، جنس، مصرف سیگار، دیابت، پر فشاری خون و چاقی شکمی

سیگار کشیدن، دیابت، فشار خون بالا و چاقی، خطر نسبی کلسترول تام (۱/۰۰۸-۱/۰۰۳ CI ۹۵٪؛ ۱/۰۰۶) و LDL کلسترول (۱/۰۱۰-۱/۰۰۴ CI ۹۵٪؛ ۱/۰۰۷) برای وقوع بیماری‌های قلبی عروقی معنی‌دار شد. همچنین خطر نسبی اسیدهای چرب ترانس تعدیل شده یا نشده و خطر نسبی تعدیل شده برای سیگار کشیدن، دیابت، فشار خون بالا و چاقی در مورد ApoB/ApoA معنی‌دار نبود.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر خطر نسبی خام و تعدیل شده از نظر سن و جنس برای وقوع حوادث قلبی عروقی در پی‌گیری شش ساله‌ی یک جمعیت ایرانی در مورد

جدول ۳ خطر نسبی خام و تعدیل شده (Adjusted) از نظر سن و جنس و همچنین در مدل دیگر تعدیل شده با سن، جنس، وجود دیابت، فشار خون، سابقه‌ی سیگار کشیدن و چاقی شکمی برای هر کدام از لیپیدها، لیپوپروتئین‌های A، B و اسیدهای چرب ترانس را در پی‌گیری شش ساله برای وقوع حوادث قلبی عروقی بر اساس تعریف انجام شده در مطالعه نشان می‌دهد. خطر نسبی نسبت ApoB/ApoA از خطر نسبی کلسترول تام، LDL کلسترول یا تری‌گلیسرید سرم برای وقوع بیماری‌های قلبی عروقی بوده است. خطر نسبی ApoB/ApoA تقریباً سه برابر سایر فاکتورهای ذکر شده بود. پس از حذف اثر عواملی مانند

به شاخص‌های کلسترول بوده است (۳-۵). بنابراین پیشنهاد شده است که جوامع آمریکای شمالی، آن‌ها را در راهکارهای بالینی (Guidelines) تشخیص و درمان هیپرلیپیدمی مورد توجه قرار دهند. با وجود تفاوت‌های به دست آمده از مطالعات قبلی با نتایج مطالعه‌ی حاضر در مورد مستقل نبودن ApoB یا نسبت ApoB/ApoA، به دلیل هم‌گروهی نوع مطالعه‌ی حاضر، انتخاب نمونه‌ها از سه شهرستان و داشتن کلیه‌ی اطلاعات لازم برای این نمونه‌ها که از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر می‌باشند، احتمال می‌رود این فاکتور با وجود این که می‌تواند به عنوان عامل خطر ساز به حساب آید، مستقل نباشد.

در مطالعه‌ی هم‌گروهی سلامتی پرستاران آمریکا (Nurses healthy study) که از سال‌های ۹۰-۱۹۸۹ آغاز شد، پس از پی‌گیری ۶ ساله مشخص شد که از تعداد کل افراد مورد مطالعه یعنی ۳۲۸۲۶ نفر، تعداد ۲۸۸ نفر بعد از ۶ سال دچار انفارکتوس قلبی غیر کشنده (Nonfatal MI) شده‌اند. میزان اسیدهای چرب موجود در نمونه‌ی خونی اولیه‌ی افراد بررسی شده در این مطالعه نشان داده است که غلظت‌های بیشتر پلاسمایی ایکوزاپنتاکوئیک اسید (EPA) و دیکوزاپنتاکوئیک اسید (DPA) با خطر کمتر برای وقوع انفارکتوس غیر کشنده در بین خانم‌ها بوده است (۱۴).

در این مطالعه آزمایشات بیوشیمیایی در مورد آپولیپوپروتئین‌ها و اسیدهای چرب ترانس بر روی نمونه‌های فریز شده انجام شد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند فریز کردن در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ ماه تا ۳ سال باعث تغییرات معنی‌داری در میزان ApoA نخواهد شد (۲۷). همچنین در مورد ApoB نیز نشان داده شده است که فریز کردن نمونه‌ها در دمای

نسبت ApoB/ApoA، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL کلسترول معنی‌دار بود، ولی برای اسیدهای چرب ترانس معنی‌دار نبود. از آن جایی که خطر نسبی تعدیل شده‌ی ApoB/ApoA برای سایر عوامل خطر ساز معنی‌دار نمی‌شود در حالی که برای سایر لیپیدها همچنان معنی‌دار است می‌تواند بیانگر این باشد که عوامل خطر ساز تعدیل شده یعنی دیابت، فشارخون، چاقی شکمی و سیگار خود به نوعی بر تأثیر نسبت ApoB/ApoA به عنوان یک عامل خطر ساز تأثیر گذار بوده است. بنابراین به نظر نمی‌رسد نسبت ApoB/ApoA به عنوان یک عامل خطر ساز مستقل در جامعه‌ی ایران بتواند عمل کند. یکی از مطالعات انجام شده در آمریکا نشان داده است که خطر نسبی ApoB و ApoA به ترتیب ۱/۹۸ و ۰/۴۸ و در مورد کلسترول تام ۱/۷۱ و همچنین هر دو نسبت (HR: ۲/۱۴) و ApoB/ApoA و HDL-C (HR: ۱/۱۰) کلسترول تام به طور معنی‌داری با مرگ ناشی از بیماری‌های عروق کرونر ارتباط داشته‌اند (۲۶). پس از تعدیل کردن خطر نسبی برای سایر فاکتورهای قلبی عروقی (سیگار کشیدن، دیس‌لیپیدمی، فشار خون، چاقی، دیابت و CRP یا Conservation Reserve Program) تنها ApoB/ApoA ارتباط معنی‌دار خود را حفظ نموده است (۲۶).

مطالعات آینده‌نگر نشان داده است که نسبت ApoB/ApoA برای انفارکتوس حاد قلبی و سایر بیماری‌های ایسکمیک قلبی عروقی فاکتور پیش‌گویی کننده‌ی مناسب و مفیدی است. همچنین در چندین مطالعه‌ی کلینیکی نسبت ApoB/ApoA که بیانگر تعادل کلسترول در بین لیپوپروتئین‌های بالقوه آتروژن و غیر آتروژن می‌باشد، پیش‌گویی کننده‌ی مناسب‌تری نسبت

حاصل از آن و یا حتی نتایج حاصل از مطالعه‌ی نمونه‌ی تصادفی کوچک‌تر از آن، طرح قابل تعمیم به کل جامعه باشد ولی به هر حال از آن جا که اندازه گیری‌ها بر روی تعداد نمونه‌ی کمتر انجام شده است، احتمال می‌رود مطالعه با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر می‌تواند نتایج دیگری را ارائه نماید. در مطالعه‌ی ما خطر نسبی اسیدهای چرب ترانس برای بروز بیماری‌های قلبی عروقی معنی‌دار نبود که شاید مربوط به تعداد حجم نمونه بوده است به ویژه تعداد افرادی که دچار حوادث قلبی عروقی شده‌اند. از دیگر محدودیت‌های مطالعه می‌توان به بیان خطر نسبی در دوره‌ی زمانی شش ساله اشاره کرد، در حالی که در اغلب مطالعات مشابه، خطر نسبی ده سال یا بیشتر ارزیابی شده است.

با توجه به اهمیت تعیین خطر نسبی عوامل خطر ساز در جوامع مختلف به دلیل تفاوت‌های نژادی، ژنتیکی، محیطی، اقتصادی، تعیین فلوجارت ارزیابی خطر هر کدام یا ترکیبی از عوامل خطر ساز برای بروز بیماری‌های قلبی عروقی در هر کشور توصیه شده است. بنابراین اجرای این گونه مطالعات آن هم تنها مطالعات طولی آینده‌نگر که حداقل پی‌گیری ده ساله دارد، امکان پذیر است. در صورت انجام طرح هم گروهی اصفهان به مدت ده سال، فلوجارت ارزیابی خطر که در حال حاضر شش ساله‌ی آن گزارش می‌شود، برای اهداف تشخیصی و درمانی علاوه برای ارزیابی خطر فردی به کار برده خواهد شد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۱۸۵۱۵۷ معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی

۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا ۶ ماه و یا فریز کردن به مدت بیشتر در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد، تأثیری بر مقادیر ApoB نخواهد داشت (۲۸). در مطالعه‌ی McNamara و همکاران نیز جهت اندازه گیری ApoA، ApoB از نمونه‌های فریز شده در ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶-۴ سال استفاده شده است. به طور کلی مطالعات مختلف نشان داده است که استفاده از سرم‌های فریز شده شاید تأثیری بر مقادیر ApoA نداشته باشد و تأثیر آن بر کاهش مقادیر ApoB نیز ناچیز باشد (۲۹).

مطالعات مختلف ارتباط مصرف اسیدهای چرب ترانس را با بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده‌اند (۳۰). اسیدهای چرب ترانس موجب افزایش LDL کلسترول و نسبت HDL کلسترول/ کلسترول تام، تری‌گلیسرید، Lpa و کاهش میزان HDL کلسترول و اندازه‌ی ذرات LDL کلسترول می‌شود که همگی موجب افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌شوند. اسیدهای چرب ترانس موجب افزایش فاکتورهای التهابی و اختلال در عملکرد اندوتلیوم نیز می‌گردند. مطالعات اخیر نشان داده است مصرف اسیدهای چرب ترانس در افراد ایرانی بسیار بالا است؛ به طوری که ۳۹-۸ درصد بیماری‌های عروق کرونر در افراد ایرانی ناشی از مصرف اسیدهای چرب ترانس می‌باشد (۱۷). در مطالعه‌ی هم گروهی شش ساله انجام شده در افراد سیگاری ۶۹-۵۰ سال در فنلاند مشخص گردید که بین دریافت اسیدهای چرب ترانس و خطر مرگ ناشی از بیماری‌های کرونری ارتباط معنی‌دار وجود داشته است (۳۱).

اگر چه طراحی و نمونه‌گیری مطالعه‌ی برنامه‌ی قلب سالم اصفهان به گونه‌ای بوده است که نتایج

سورویالانس و کمیته‌ی ارزشیابی کمال تشکر را دارند.

اصفهان می‌باشد. نویسندگان مقاله از پرسنل پژوهشکده‌ی قلب و عروق به خصوص واحد

References

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104(23): 2855-64.
2. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994; 309(6946): 23-7.
3. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004; 255(2): 188-205.
4. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358(9298): 2026-33.
5. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J* 2005; 26(3): 271-8.
6. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 361(9359): 777-80.
7. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(12): 1355-63.
8. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke* 2004; 35(10): 2248-52.
9. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 2005; 26(3): 210-2.
10. Lichtenstein AH. Trans fatty acids, plasma lipid levels, and risk of developing cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 95(11): 2588-90.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
12. Haidari M, Moghadam M, Chinicar M, Ahmadih A, Doosti M. Apolipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients. *Clin Biochem* 2001; 34(2): 149-55.
13. Arab L, Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr* 2002; 5(6A): 86571.
14. Sun Q, Ma J, Campos H, Rexrode KM, Albert CM, Mozaffarian D, et al. Blood concentrations of individual long-chain n-3 fatty acids and risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 216-23.
15. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Sotoodehnia N, Rea TD, Kuller LH, et al. Plasma phospholipid trans fatty acids, fatal ischemic heart disease, and sudden cardiac death in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2006; 114(3): 209-15.
16. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Manson JE, Stampfer MJ, et al. A prospective study of trans fatty acids in erythrocytes and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115(14): 1858-65.
17. Mozaffarian D, Abdollahi M, Campos H, Houshiarrad A, Willett WC. Consumption of trans fats and estimated effects on coronary heart disease in Iran. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(8): 1004-10.
18. Sarraf-Zadegan N, Boshtam M, Malekafzali H, Bashardoost N, Sayed-Tabatabaei FA, Rafiei M, et al. Secular trends in cardiovascular mortality in Iran, with special reference to Isfahan. *Acta Cardiol* 1999; 54(6): 327-33.
19. Sarrafzadegan N, Oveisgharan SH, Toghianifar N, Hosseini SH, Rabiei K. Acute myocardial infarction in Isfahan, Iran: Hospitalization and 28th day case-fatality rate. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2009; 5(3): 132-7.
20. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999; 54(5): 257-63.
21. Hatmi ZN, Tahvildari S, Gafarzadeh MA, Sabori KA. Prevalence of coronary artery disease

- risk factors in Iran: a population based survey. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 32.
22. Sarraf-Zadegan N, Sadri G, Malek AH, Baghaei M, Mohammadi FN, Shahrokhi S, et al. Isfahan Healthy Heart Programme: a comprehensive integrated community-based programme for cardiovascular disease prevention and control. Design, methods and initial experience. *Acta Cardiol* 2003; 58(4): 309-20.
 23. Sarrafzadegan N, Baghaei AM, Sadri GH, Kelishadi R, Malekafzali H, Boshtam M, et al. Isfahan healthy heart program: Evaluation of comprehensive, community-based interventions for non-communicable disease prevention. *Prevention and Control* 2006; 2(2): 73-84.
 24. Sarrafzadegan N, Talaei M, Sadeghi M, Kelishadi R, Oveisgharan S, Mohammadifard N, et al. The Isfahan cohort study: Rationale, methods and main findings. *J Hum Hypertens* 2010. [Epub ahead of print].
 25. Mohammadifard N, Kelishadi R, Safavi M, Sarrafzadegan N, Sajadi F, Sadri GH, et al. Effect of a community-based intervention on nutritional behaviour in a developing country setting: the Isfahan Healthy Heart Programme. *Public Health Nutr* 2009; 12(9): 1422-30.
 26. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers v, Lopez-Jimenez F, Ohrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *European Heart Journal* 2011; 30(6): 710-7.
 27. Edelstein C, Hinman J, Marcovina S, Scanu AM. Properties of human free apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) after either freezing or lyophilization in the presence and absence of cryopreservatives. *Anal Biochem* 2001; 288(2): 201-8.
 28. Brown SA, Epps DF, Dunn JK, Sharrett AR, Patsch JR, Gotto AM, et al. Effect of blood collection and processing on radioimmunoassay results for apolipoprotein B in plasma. *Clin Chem* 1990; 36(9): 1662-6.
 29. McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PW, Schaefer EJ. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis* 1987; 7(5): 483-90.
 30. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1601-13.
 31. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(10): 876-87.

Association of Apolipoprotein-A, B and Trans Fatty Acids with Cardiovascular Events: Isfahan Cohort Study

Nizal Sarrafzadegan MD¹, Sedigheh Asgari PhD², Nafiseh Toghianifar MD³,
Mohammad Talaei MD, MPH⁴, Aliakbar Tavassoli MD⁵, Maryam Boshtam MSc⁶,
Masoumeh Sadeghi MD⁷

Abstract

Background: Various studies have shown that the risk of apolipoprotein-A (apo-A), B (apo-B), and trans fatty acids may be different for cardiovascular disease (CVD) events in different populations. This study aimed to estimate the relative risk of apo-A, apo-B, and trans fatty acids for the occurrence of cardiovascular disease events in a cohort study.

Methods: A cohort study was performed on 5375 subjects aged ≥ 35 years old participating in the Isfahan Healthy Heart Program (IHHP) that had been recruited with multistage cluster random sampling method. Apo-A and apo-B were measured in all subjects while trans fatty acids were measured on a random sample of 238 subjects. The relative risk of these factors for CVD events was defined in a 6-year period. T-test was used to compare means. Logistic regression and Cox regression were used to calculate Hazard ratio of cardiovascular disease events.

Finding: After adjustment for age and sex, the relative risk for cardiovascular disease events was 2.393 (95% CI 1.155-4.961) for apo-B/A, 1.007 (95% CI 1.004-1.009) for total cholesterol, 1.002 (95% CI 1.001-1.003) for triglycerides, and 1.008 (95% CI 1.005-1.010) for LDL-cholesterol. After adjustment for smoking, diabetes, hypertension, and obesity, the relative risk for total cholesterol (1.006, 95% CI 1.003-1.008) and LDL-cholesterol (1.007, 95% CI 1.004-1.010) was significant while insignificant for trans fatty acids.

Conclusion: This study showed that relative risk of apo-B/A for cardiovascular disease events is similar to total cholesterol and LDL-cholesterol. However, after adjustment for other risk factors, the association remained significant only for total cholesterol and LDL-cholesterol. Trans fatty acids did not show significant risk for cardiovascular disease event.

Keywords: Cardiovascular disease, Apolipoproteins, Trans fatty acids, Cohort studies.

¹ Professor, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Pharmacognosist, Basic Sciences, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ General Practitioner, Quality Control Unit, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ General Practitioner, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Cardiologist, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁶ MSc in Physiology, Laboratory of Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁷ Associate Professor, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Sedigheh Asgari MD, Email: s_asgari@crc.mui.ac.ir