مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۵۹/هفته سوم /آذر ماه ۱۳۹۰
مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۹۰/۳/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۰/۸/۱۹

بررسی سطح سرمی عوامل بیوشیمیایی متابولیسم آهن و نسبت تری‌گلیسرید به کلسترول HDL در بیماری شریان کرونری

طیبه ظهرابی[۱]، دکتر احمد موحدیان[۲]، دکتر زمزم پاک نهاد[۳]، دکتر سید محمد هاشمی جزی[۴]، دکتر محمد رضا مراثی[۵]

خلاصه

مقدمه: افزایش میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی- عروقی (Cardio vascular disease یا CVD) به یک معضل اصلی سلامت عمومی تبدیل شده است، به گونه‌ای که هر سال میلیاردها دلار صرف درمان این گونه بیماری‌ها می‌شود. شواهد اپیدمیولوژیکی بسیاری وجود دارند که نشان می‌دهد آهن عامل مهمی در پیشرفت آتروسکلروز است. با این وجود مکانیسم تحریک آتروژنز توسط آهن هنوز مبهم می‌باشد؛ ولی اعتقاد بر این است که ممکن است نقش کاتالیتیک آهن در پراکسیداسیون لیپید عامل مهمی در تشکیل ضایعه آتروسکلروز باشد.

روش‌ها: سطح سرمی فریتین، ترانسفرین و نسبت تری‌گلیسرید به لیپوپروتئین با وزن سنگین (TG/HDL-c)، در ۱۴۰ بیمار مذکر با سن بیشتر یا مساوی ۴۵ سال که جهت انجام آنژیوگرافی مراجعه نموده بودند، اندازه‌گیری شد. افراد بر اساس نتیجه‌ی آنژیوگرافی خود به دوگروه مورد (با گرفتگی بیشتر و مساوی ۷۵ درصد در حداقل یکی از عروق کرونر) و شاهد (با گرفتگی کمتر از ۷۵ درصد) تقسیم شدند.

یافته‌ها: میانگین غلظت ذخایر آهن در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، بالاتر بود. فریتین گروه مورد و شاهد به نرتیب ۹۹ ± ۱۲۹/۸ و ۷۵ ± ۱۰۷/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر و ترانسفرین در دو گروه به ترتیب ۵۳/۹ ± ۲۸۸/۸ در مقابل ۵۸/۹ ± ۲۸۵ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. هر چند تفاوت این دو شاخص از نظر آماری معنی‌دار نبود امّا با تعدیل مشخصات زمینه‌ای این تفاوت در مورد فریتین معنی‌دار گردید ($P < ۰/۰۵$). پس از طبقه‌بندی میزان فریتین در سه Quintile ($Q1 \leq ۱۲۶$، $۲۳۳ < Q2 \leq ۱۲۶,۲۳۳ < Q3$) و کنترل اثر مخدوش کننده‌ها، رابطه‌ی فریتین با تعداد عروق درگیر معنی‌دار نبود. همچنین نسبت TG/HDL-cدر گروه مورد بالاتر بود امّا اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود، ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که فریتین، هموگلوبین و TG/HDL-c می‌توانند شاخص‌های تشخیصی مهمی در میزان پیشرفت آترواسکلروز عروق کرونری باشند، امّا از مقدار فریتین نمی‌توان به عنوان یک شاخص پیش‌آگهی در تعیین تعداد عروق درگیر استفاده نمود.

واژگان کلیدی: آنژیوگرافی، فریتین، TG/HDL-c، بیماری شریان کرونری.

مقدمه

افزایش میزان مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی (Cardiovascular disease یا CVD) به یک معضل اصلی سلامت عمومی تبدیل شده است، به گونه ای که هر سال میلیاردها دلار صرف درمان این گونه بیماری‌ها می‌شود. اگر چه اغلب مرگ‌های ناشی از بیماری های عروق کرونر قلب در افراد بالاتر از ۶۵ سال اتفاق می‌افتد ولی با این حال تعداد زیاد مرگ های ناگهانی بیماری شریان کرونر (CAD یا Coronary artery disease) باعث شده است تا پژوهش‌های جامع و وسیعی در زمینه‌ی جلوگیری از ابتلا به این بیماری ها انجام شود (۱). عوامل خطر، مثل

[۱] کارشناس ارشد، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات علوم دارویی اصفهان، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] استاد، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات علوم دارویی اصفهان، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] دانشیار، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۴] دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۵] دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر احمد موحدیان
Email: movahedian@pharm.mui.ac.ir

دیس لیپیدمی، فشار خون بالا، دیابت و مصرف سیگار که نقش آن‌ها در بیماری‌های قلبی و عروقی ثابت شده است، می‌توانند با تغییر وضعیت اکسیداسیون و احیای سلول در دیواره ی عروق، آغازگر عملکرد نامناسب اندوتلیال شده و منجر به ایجاد آتروسکلروز شوند. استرس اکسیداتیو که باعث التهاب عروق می‌شود مکانیسم شناخته شده‌ای برای آغاز بیماری توسط عوامل است. تولید بیش از حد انواع اکسیژن واکنشگر (Reactive oxygen species یا ROS) بسیاری از شرایط پاتوفیزیولوژیک مثل استرس اکسیداتیو را ایجاد می‌کند (۲). تغییر اکسیداتیو لیپوپروتئین با وزن کم (Low Density Lipoprotein یا LDL-c)، که به طور عمده در دیواره‌ی عروق روی می‌دهد به طور محسوس آتروژنز را افزایش می‌دهد. رسوب LDL-c اکسید شده در دیواره ی عروق، مرکز ایجاد آتروسکلروز می‌باشد (۴-۳).

در سال‌های اخیر مطالعات نشان داده اند که وضعیت آهن بدن نیز با خطر بیماری قلبی عروقی مرتبط می‌باشد. شواهد اپیدمیولوژیکی بسیاری وجود دارند که نشان می‌دهد آهن فاکتور مهمی در پیشرفت آتروسکلروز است. هر چند که مکانیسم تحریک آتروژنز توسط آهن هنوز مبهم است (۶-۵) اما اعتقاد بر این است که نقش کاتالیتیک آهن در پراکسیداسیون لیپید می‌تواند عامل مهمی در تشکیل ضایعه‌ی آتروسکلروز باشد (۸-۷). آهن آزاد واکنش‌های رادیکال آزاد را در سلول‌های اندوتلیال، ماهیچه‌ی صاف، لنفوسیت ها یا ماکروفاژها کاتالیز می کند و طی واکنش Haber-Weiss Fenton and با تولید رادیکال‌های هیدروکسیل باعث اکسیداسیون LDL-c می‌شود.

$$Fe^{3+} + \bullet O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$$
$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$$
$$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow \bullet OH + OH^- + O_2$$

واکنش Haber-Weiss Fenton and

لازم به ذکر است که بیشتر آهن بدن به هموگلوبین و میوگلوبین متصل است که به طور طبیعی غیر سمی هستند (۹). سلول ها با تولید فریتین (شاخص ذخیره ی آهن) که در داخل سلول می‌تواند به هموسیدرین تبدیل شود، در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌شوند. تحت شرایط فیزیولوژیک پروتئین هایی مثل لاکتوفرین و ترانسفرین از سمیت آهن جلوگیری می‌کنند. آهن در بیشتر موارد برای شرکت در واکنش Haber-Weiss باید از این پروتئین ها جدا شود (۱۰، ۷). سوپراکسید (O^{2-}) ایجاد شده طی استرس های اکسیداتیو قادر است آهن را از فریتین و Heme خارج نماید (۱۱).

مطالعاتی با فرض کاهش خطر CVD با کاهش ذخایر آهن بدن انجام شده است اما به نتایج قطعی دست نیافته اند. به همین علت در مطالعه ی حاضر، پیشنهاد بررسی همزمان عوامل بیوشیمیایی متابولیسم آهن و نسبت تری‌گلیسرید به لیپوپروتئین با وزن سنگین (TG/HDL-c)، به عنوان یک شاخص آتروژنیک در یک مطالعه ی مورد-شاهدی در مردان مطرح شد.

روش‌ها

در مطالعه‌ی حاضر ۱۴۰ بیمار مرد با سن بیشتر یا مساوی ۴۵ سال که جهت انجام آنژیوگرافی به بیمارستان سینای اصفهان مراجعه نموده بودند، انتخاب و بر اساس نتیجه ی آنژیوگرافی خود به دو گروه مورد (با گرفتگی بیشتر و مساوی ۷۵ درصد در حداقل یکی از عروق کرونر) و شاهد (با گرفتگی کمتر از

www.mui.ac.ir

۷۵ درصد) تقسیم شدند. افراد مصرف کننده ی الکل، قرص سولفات آهن و ویتامین c، یا مبتلا به بیماری های خاص از جمله سابقه ی ابتلا به انفارکتوس میوکارد، بیماری کبدی، کلیوی، دیابت، هماکروماتوز، بتا تالاسمی، هیپراوریسمی، آمبولی ریه، آسم و به طور کلی هر گونه سابقه ی التهاب و بیماری مزمن، از مطالعه خارج شدند. فرم مشخصات با توجه به معیارهای ورود و خروج و اخذ رضایت‌نامه از بیماران دو گروه تکمیل گردید. قد و وزن بیماران اندازه گیری و شاخص توده ی بدنی (Body mass index یا BMI) بیماران از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه شد و افراد با BMI بالای ۲۹/۹ و کمتر از ۱۸/۵ از مطالعه خارج گردیدند. لازم به ذکر است که نمونه گیری خون ناشتا قبل از انجام آنژیوگرافی صورت گرفت. معیار ابتلا به بیماری ها و مصرف الکل در هر فرد به طور کلی بر اساس اظهارات خود فرد به صورت اولیه و تأیید بر اساس آزمایشات بالینی انجام گرفت. آلانین آمینوترانسفراز بیشتر از ۳۸ واحد در لیتر، آسپارتات آمینوترانسفراز بیشتر از ۴۲ واحد در لیتر، بیلی روبین توتال بیشتر از ۱/۲ میلی گرم در دسی لیتر و بیلی روبین مستقیم بیشتر از ۰/۲ میلی گرم در دسی لیتر معیارهای ابتلا به بیماری کبدی و قند خون ناشتای بالاتر از۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر یا مصرف داروی ضد دیابت نیز معیارهای تشخیص دیابت بودند. آنژیوگرافی کرونری با روش Judkins از طریق Femoral approach انجام گرفت. گروه مورد و شاهد بر اساس تعداد عروق کرونر درگیر به ۴ گروه تقسیم شدند. گرفتگی بیش از ۷۵ درصد در یک رگ در گروه B، گرفتگی بیش از ۷۵ درصد در دو رگ در گروه C، گرفتگی بیش از ۷۵ درصد در سه رگ در گروه D و گرفتگی کمتر از ۷۵ درصد در گروه A قرار گرفتند.

اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL-c، HDL-c، آهن و TIBC (Total iron binding capacity) با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی و اندازه‌گیری فریتین سرم به روش ELISA صورت گرفت.

داده ها به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شد. بررسی‌های آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت. برای مقایسه‌ی تفاوت‌ها از آزمون‌های آماری Student-t و χ^2 و برای تعیین میزان اثر نیز از آزمون رگرسیون لجستیک و مدل Multinomial logistic استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۷/۸ ± ۵۷ و ۸/۴ ± ۵۵ سال بود. در نتیجه گروه مورد و شاهد هر دو از جامعه یکسان انتخاب شده و تفاوتی از نظر سن نداشتند. میزان BMI، سابقه‌ی ابتلا به فشارخون، سابقه ی سیگار کشیدن و مصرف آسپرین در گروه مورد بالاتر بود در حالی که گروه شاهد فعالیت بدنی بالاتری داشتند (جدول ۱).

میانگین غلظت ذخایر آهن در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، بالاتر بود. فریتین در گروه مورد ۹۹ ± ۱۲۹/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه شاهد ۷۵ ± ۱۰۷/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و ترانسفرین گروه مورد و شاهد به ترتیب ۵۳/۹ ± ۲۸۸/۸ و ۵۸/۹ ± ۲۸۵ میکروگروم در دسی لیتر بود. با تعدیل مشخصات زمینه ای مصرف سیگار، BMI، سابقه ی ابتلا به فشارخون، مصرف آسپرین و فعالیت بدنی تفاوت

غـریتین در دو گـروه معنـی‌دار بـود (P < ۰۰/۰۴). میانگین هموگلوبین در گروه مورد، به طـور معنـی داری بـالاتر از گـروه شـاهد بـود (۱ ± ۱۵/۳ در مقابـل ۰/۹ ± ۱۴/۷). با مقایسه‌ی عوامل لیپیدی مشـخص شـد کـه دو گـروه از نظـر LDL-c و HDL-c تفـاوت معنی‌داری داشتند و هر دو این عوامـل در گـروه شـاهد بـالاتر بـود (P < ۰/۰۵). دو گـروه از نظـر میـانگین تری‌گلیسرید و کلسـترول اخـتلاف آمـاری معنـی داری نداشتند هرچند سطح تری گلیسرید در گروه مورد بالاتر و سطح کلسترول در گروه مورد پـایین تـر بـود. نسـبت TG/HDL-cدر گروه مورد بالاتر بود امّا تفـاوت از نظـر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

پس از طبقـه بنـدی میـزان فـریتین در سـه Quintile (Q1 ≤ ۱۲۶، ۱۲۶ < Q2 ≤ ۲۳۳، Q3 > ۲۳۳) و کنتـرل اثر مخدوش‌کنندگی متغیرهـای سـیگار کشـیدن، سـابقه‌ی فشار خون، سابقه ی هیپرلیپیدمی، مصـرف آسپرین،نسـبت TG/HDL-cو BMI، رابطه ی فریتین با تعداد عروق درگیر بـا اسـتفاده از مـدل Multinomial logistic regression بررسی شد امّا ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳).

با مقایسه ی میانگین فریتین سرم بـه تفکیـک گـروه سنی نیز در گروه‌های مورد و شاهد اختلاف معنـی‌داری مشاهده نشد (جدول ۴).

جدول ۱. مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک و سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌ها در دو گروه

متغیر	گروه مورد ۷۰ نفر	گروه شاهد ۷۰ نفر	مقدار P
سن(سال)*	۵۷ ± ۷/۸	۵۵ ± ۸/۴	۰/۳۱۹
سابقه‌ی CAD**	۴۴/۹	۴۵/۷	۰/۹۲۶
BMI*	۲۵/۳ ± ۲/۶	۲۳/۶ ± ۲/۶	۰/۰۰۰
سابقه‌ی سیگارکشیدن**	۴۸/۶	۳۷/۱	۰/۱۷۲
سابقه‌ی فشارخون**	۱۸/۸	۷/۱	۰/۰۴
فعالیت بدنی کافی**	۵۳/۶	۶۲/۹	۰/۲۷
مصرف آسپرین**	۳۵	۱۹	۰/۰۰۴

*: انحراف معیار ± میانگین، **: درصد

جدول ۲. مقایسه‌ی عوامل بیوشیمیایی متابولیسم آهن و عوامل لیپیدی در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه مورد	گروه کنترل	P
هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)	۱ ± ۱۵/۳	۰/۹ ± ۱۴/۷	۰/۰۰۱
TIBC (میکروگرم در دسی‌لیتر)	۲۸۸ ± ۵۳/۹	۲۸۵ ± ۵۸/۹	۰/۷۵۶
آهن سرم (میکروگرم در دسی‌لیتر)	۴۴ ± ۷۴/۸	۴۲ ± ۷۶/۷	۰/۷۹۹
فریتین (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۲۹/۸ ± ۹۹	۱۰۷/۷ ± ۷۵	۰/۱۴۲
HDL-c(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۷۲ ± ۲۱/۴	۸۰/۸ ± ۲۳/۴	۰/۰۲۲
LDL-c(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۵۴/۷ ± ۱۷/۳	۶۳/۹ ± ۲۴	۰/۰۱
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۸ ± ۱۰۴/۹	۱۸۶ ± ۷۹	۰/۴۶۸
کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۵ ± ۴۹	۱۹۷ ± ۵۹/۵	۰/۱۹۴
TG/HDL-c	۲/۰۶ ± ۳/۰۶	۱/۵ ± ۲/۶	۰/۱۴۶

www.mui.ac.ir

جدول ۳. رگرسیون تعداد عروق درگیر با فریتین

متغیر	گروه B		گروه C		گروه D	
	OR	مقدار P	OR	مقدار P	OR	مقدار P
سیگار کشیدن	۱/۵	۰/۵	۴/۶	۰/۰۱	۲/۵	۰/۰۶
سابقه‌ی فشار خون	۴	۰/۰۹	۰/۳۵	۰/۳	۲/۶	۰/۱
سابقه‌ی هیپرلیپیدمی	۰/۹	۰/۸	۱/۲	۰/۲	۰/۹	۰/۷
مصرف آسپرین	۱/۳	۴/۹	۰/۰۱	۰/۸۵۱	۱/۸	۰/۲
BMI	۱/۴	۱/۳	۰/۰۱	۰/۰۰۶	۱/۲	۰/۰۳
TG/HDL-c	۰/۹	۱/۰۱۳	۰/۹	۰/۶۴۰	۱/۰۷	۰/۵۸
فریتین (Q1 ≤ ۱۲۶)	۱		۱		۱	
فریتین (۱۲۶ < Q2 ≤ ۲۳۳)	۱	۱	۰/۴۷	۰/۴	۰/۶	۰/۵
فریتین(Q3 > ۲۳۳)	۱/۳	۰/۸	۱/۱۴۲	۰/۹	۱/۴	۰/۶

گروه A و فریتین Q1 ≤ ۱۲۶ به عنوان گروه رفرانس انتخاب شدند.

جدول ۴. مقایسه‌ی میانگین فریتین سرم به تفکیک گروه سنی در گروه‌های مورد و شاهد

گروه سنی	تعداد	گروه مورد	گروه شاهد	(P)
۵۰-۴۶ سال	۳۸	۱۳۷/۹ ± ۹۳	۱۰۳ ± ۷۹	
۶۰-۵۱ سال	۶۴	۱۳۱ ± ۱۱۹	۱۱۴ ± ۸۰	۰/۸۸۷
۷۵-۶۱ سال	۳۸	۱۱۴ ± ۶۶	۹۹/۷ ± ۵۹/۷	

بحث

در این مطالعه ارتباط بین فریتین و CAD در جمعیت مردان ایرانی مبتلا به CAD ثابت شده توسط آنژیوگرافی معنی‌دار نبود، در حالی که بعد از تعدیل عواملی مانند سیگار، BMI، سابقه‌ی فشارخون، مصرف آسپرین و فعالیت بدنی، این ارتباط معنی دار شد. با توجه به این که سطح فریتین سرم در ۸۸/۴ درصد از افراد گروه مورد و ۹۴/۳ درصد از افراد گروه شاهد در محدوده ی طبیعی (۳۲۵-۲۵ نانوگرم در میلی لیتر) (۱۲) قرار داشت، به نظر می‌رسد فریتین سرم در محدوده‌ی طبیعی نیز می‌تواند با فرایند پاتولوژیک درگیری عروق کرونر مرتبط باشد. ارتباط معنی‌دار بین سطح فریتین سرم با شدت آترواسکلروز در گروه مردان ممکن است ناشی از تشدید اثرات آن به واسطه ی افزایش استرس اکسیداتیو در این گروه مستعد به آترواسکلروز باشد. در مطالعه ی حیدری و همکاران در ایران میزان فریتین سرم در مردان مبتلا به CADبه طور معنی داری افزایش داشت (۱۳). همچنین نوذری و نباتی در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسیدند که در زمینه ی رابطه ی علت و معلولی میزان فریتین و ایجاد تنگی عروق نیاز به مطالعات دیگری است و فریتین را به عنوان شاخص قابل بحث در تشدید بیماری ایسکمیک قلبی در جنس مذکر مطرح نمودند (۱۴).

نتایج به دست آمده از بررسی ما نیز با نتایج این دو مطالعه همخوانی داشت با این تفاوت که در این دو مطالعه بیماران دیابتی نیز وارد مطالعه شدند، در حالی که در مطالعه‌ی ما عدم ابتلا به دیابت به عنوان معیار ورود در نظر گرفته شد. بنابراین دیابت به عنوان یک

www.mui.ac.ir

عامل خطرساز مؤثر در بیماری قلبی–عروقی (۱۷–۱۵) از مطالعه‌ی ما حذف شده بود. از طرفی در مطالعه‌ی ما فقط مردان مورد مطالعه قرار گرفتند و اثر جنس نیز حذف گردید و این از نقاط قوت مطالعه‌ی ما در مقایسه با دو مطالعه ی قبلی محسوب می‌گردد. از سوی دیگر با مقایسه‌ی میانگین فریتین سرم به تفکیک گروه سنی در گروه‌های مورد و شاهد در مطالعه‌ی ما تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد، در حالی که حیدری و همکاران گزارش نمودند که رابطه ی بین فریتین و CAD در گروه سنی کمتر یا مساوی ۵۰ سال نسبت به گروه سنی بالای ۵۰ سال مشهودتر است. شاید دلیل عدم همخوانی مطالعه‌ی ما با مطالعه ی گفته شده ناشی از کم بودن جمعیت گروه سنی زیر ۵۰ سال باشد (۳۸ نفر).

در مطالعه‌ی Shi و همکاران ارتباط فریتین سرم، هموگلوبین و دریافت آهن با دیابت در چینی ها مورد بررسی قرار گرفت، سطح فریتین در گروهی که قند خون ناشتای بالاتری داشتند، افزایش نشان داد و نتایج حاکی از آن بود که وضعیت آهن و دریافت رژیمی آهن با خطر دیابت در زنان چینی همراه است (۱۶). مطالعات دیگری در این راستا صورت گرفت و مشاهده شد که میانگین سطح فریتین سرم در زنان دیابتی از همه‌ی گروه‌های قومی و در مردان اصیل آمریکایی مبتلا به دیابت بالاتر و در مردان آسیایی مبتلا به دیابت نسبت به گروه غیر دیابتی به طور معنی داری پایین تر بود. در مطالعه ی Ford و همکاران نیز گزارش شد که بعد از تعدیل عواملی مانند سن، جنس، قومیت، میزان تحصیلات، BMI، مصرف الکل، غلظت آلانین آمینوترانسفراز و CRP، افزایش غلظت فریتین سرم با افزایش خطر دیابت همراه است (۱۷، ۱۵). با توجه به این مطالعات به نظر می‌رسد که لازم است عدم ابتلا به دیابت به عنوان یک معیار ورود در مطالعات مرتبط با بررسی سطح فریتین منظور گردد.

نتایج مطالعه ی ما همچنین نشان داد که هیچ ارتباط معنی داری بین سطح فریتین با تعداد عروق درگیر در بیماران وجود ندارد. این یافته مشابهت قابل توجهی با مطالعات قبلی دارد (۱۸، ۸)

به نظر می‌رسد آسیب اکسیداتیو به عروق عامل بسیاری از بیماری ها در انسان از جمله آترواسکلروز باشد. افزایش محتوی آهن در اندوتلیوم، می‌تواند اندوتلیوم را به اکسیدان‌هایی مثل H_2O_2 یا دیگر اکسیدان های حاصل از سلول های التهابی حساس نماید. ممکن است پروتئین‌های Heme جدا شده از اریتروسیت ها که در تماس نزدیک با اندوتلیوم هستند به عنوان منبع آهن در اندوتلیوم عمل نمایند (۱۹). اکسیداسیون فروهموگلوبین به فری هموگلوبین برای ایجاد این آسیب ضروری است زیرا مت هموگلوبین به سرعت Heme های خود را در محلول آزاد می‌نماید (۲۱–۲۰).

با توجه به این نکته که اکسیداسیون هموگلوبین به مت‌هموگلوبین برای ایجاد اختلال در اندوتلیوم ضروری است، مطالعاتی صورت گرفت و مشخص شد که سلول های التهابی فعال شده (پلی مورفونوکلئرها و منوسیت ها) می‌توانند به طور مؤثر، هموگلوبین موجود در گلبول های قرمز را اکسید نمایند (۲۳–۲۲). نتایج بررسی‌ها به روشنی نشان داد که هموگلوبین آزاد، تشکیل رادیکال هیدروکسیل را کاتالیز می‌نماید. مکانیسم واکنش فوق، بسیار شبیه واکنش فنتون است که در آن Fe^{+2} ماده‌ی Heme، H_2O_2 را تجزیه و MetHb و OH و OH^- ایجاد می‌نماید. مشاهده شد که هموگلوبین آزاد حتی به مقدار جزئی، پراکسیداسیون

www.mui.ac.ir

آراشیدونیک اسید و لیپید ها را در غشاء گلبول قرمز تسریع نموده و آسیب سلولی را در محل التهاب شدت می‌بخشد (۲۵-۲۴).

در مطالعه‌ی ما سطح هموگلوبین در گروه مورد به طور معنی‌داری ($P < ۰/۰۰۱$) بالاتر از گروه شاهد بود. از سوی دیگر، آترواسکلروز یک بیماری مزمن است که از شروع تا مراحل نهایی آن سلول‌های التهابی، پروتئین‌های التهابی و پاسخ‌های التهابی سلول‌های عروقی درگیر می‌باشند (۲۶). بنابراین می‌توان استدلال نمود که در افراد گروه مورد به لحاظ فعال شدن سلول‌های التهابی از جمله منوسیت‌ها، هموگلوبین به مت هموگلوبین اکسید شده و با شرکت در واکنش های تولید رادیکال هیدروکسیل آسیب سلولی را در محل ضایعه تشدید نموده است. با توجه به مطالب فوق می‌توان بیان نمود که هموگلوبین عامل مستقلی در تشدید آترواسکلروز در گروه مورد بود.

پس از مقایسه‌ی لیپیدهای سرم در دو گروه مورد و شاهد در مطالعه‌ی ما مشخص شد که میانگین HDL-c و LDL-c در گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر از گروه مورد بود. دو گروه از نظر میانگین تری گلیسرید و کلسترول اختلاف آماری معنی داری نداشتند هر چند سطح تری‌گلیسرید در گروه مورد بالاتر ($P = ۰/۴۶۸$) و سطح کلسترول در گروه مورد پایین‌تر ($P = ۰/۱۹۴$) بود. نسبت TG/HDL-c درگروه مورد بالاتر بود امّا تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۴۶۸$).

در یک مطالعه‌ی اپیدمولوژیک و آینده‌نگر ثابت شد که بین میزان توتال کلسترول، LDL-c، کاهش HDL-c و بروز آترواسکلروز رابطه‌ی قوی وجود دارد و مشخص شد که نسبت ذرات لیپیدی نیز در تعیین پروسه‌های آتروژنیک مفید است (۲۷). اولین بار Gaziano و همکاران پیشنهاد کردند که نسبت TG/HDL-c یک شاخص آتروژنیک است که در پیش‌بینی انفارکتوس میوکارد اهمیت دارد و ارزش این نسبت حتی از نسبت‌های LDL-c/HDL-c و TC/HDL-c نیز بالاتر است (۲۸). Hein و همکاران در یک مطالعه‌ی دیگر در مردان نشان دادند که TG خود به تنهایی عامل خطر دیگری است که در صورت تعیین نسبت آن با HDL-c نتیجه دقیق‌تری برای ارزیابی افزایش خطر بیماری کرونر به دست می‌آید (۲۹).

ارتباط آتروژنیک بین تری‌گلیسرید بالا و HDL-c ناشی از آن است که در غلظت پلاسمایی بالاتر تری‌گلیسرید و VLDL، پس از لیپولیز و تبادل لیپید، LDL-c متراکم و کوچک ایجاد می‌شود که از LDL-c بزرگ و سبک آتروژنیک‌تر است (۳۱-۳۰). مشاهده شده است که قوی‌ترین شاخص در تعیین پیشرفت CAD، نسبت‌های بالاتر از ۴ از TG/HDL-c است. به هر حال در ارتباط با نسبت TG/HDL-c و وجود و شدت ضایعه در بیماری کرونر اطلاعات کمی وجود دارد (۳۲). در مطالعه‌ی حاضر بین سطح فریتین، سابقه‌ی سیگارکشیدن، LDL-c، تری گلیسرید و نسبت TG/HDL-c با CAD رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشد. در حالی که در مطالعه‌ی Kiechl و همکاران بین سطح فریتین، سابقه‌ی سیگارکشیدن و LDL-C با CAD رابطه‌ی معنی‌داری گزارش شد (۳۳).

در مطالعه‌ی ما نسبت TG/HDL-c در گروه مورد بالاتر ازگروه شاهد بود، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که با وجود این که میانگین LDL-c در گروه شاهد بالاتر بود امّا با توجه به بالاتر بودن نسبت TG/HDL-c در گروه مورد، میزان LDL-c متراکم و کوچک درگروه مورد افزایش داشت و با توجه به این عامل می‌توان

پیش‌بینی نمود که در گروه مورد، میزان گرفتگی عروق بیشتر بوده است.

نتیجه‌گیری

افزایش هم‌زمان سطح فریتین، هموگلوبین و TG/HDL-c را می‌توان به عنوان شاخص تشخیصی مهمی در زمینه ی میزان پیشرفت آترواسکلروز عروق کرونری در آزمایشات بالینی مد نظر قرار داد؛ هرچند ضروری است تا مطالعات بیشتری جهت شفاف سازی نقش این عوامل در تعیین تعداد عروق کرونر درگیر صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل اجرای پایان‌نامه ی تحقیقاتی به شماره ی ۳۸۹۱۷۴ بود که تحت حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت.

References

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113(6): e85-151.
2. Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(9): 1786-95.
3. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest 1991; 88(6): 1785-92.
4. Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. Free Radic Biol Med 1996; 20(5): 707-27.
5. de VB, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. Arch Intern Med 1999; 159(14): 1542-8.
6. Balagopalakrishna C, Paka L, Pillarisetti S, Goldberg IJ. Lipolysis-induced iron release from diferric transferrin: Possible role of lipoprotein lipase in LDL-Coxidation. J Lipid Res 1999; 40(7): 1347-56.
7. Smith C, Mitchinson MJ, Aruoma OI, Halliwell B. Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl-radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. Biochem J 1992; 286(Pt 3): 901-5.
8. Eichner JE, Qi H, Moore WE, Schechter E. Iron measures in coronary angiography patients. Atherosclerosis 1998; 136(2): 241-5.
9. Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. J Clin Invest 1984; 74(5): 1890-4.
10. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. Am J Clin Nutr 1993; 57(5): 715-24.
11. Zheng H, Cable R, Spencer B, Votto N, Katz SD. Iron Stores and Vascular Function in Voluntary Blood Donors. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2005; 25: 1577-83.
12. Tietz NB. Clinical guide to laboratory tests. W B Saunders Co 1995.
13. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. Clin Chem 2001; 47(9): 1666-72.
14. Nozari Y, Nabati M. Assessment of iron stores in candidates for coronary angiography. Tehran University Medical Journal 2007; 65(7): 47-51.
15. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. Diabetes Care December 1999; 22(12): 1978-83.
16. Shi Z, Hu X, Yuan B, Pan X, Meyer HE, Holmboe-Ottesen G. Association between serum ferritin, hemoglobin, iron intake, and diabetes in adults in Jiangsu, China. Diabetes Care 2006; 29(8): 1878-83.
17. Acton RT, Barton JC, Passmore LV, Adams PC, Speechley MR, Dawkins FW, et al. Relationships of serum ferritin, transferrin saturation, and HFE mutations and self-reported diabetes in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study. Diabetes Care 2006; 29(9): 2084-9.
18. Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Body iron stores and coronary atherosclerosis assessed by coronary angiography. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002; 12(5): 285-90.
19. Balla G, Vercellotti GM, Eaton JW, Jacob HS. Iron loading of endothelial cells augments oxidant damage. J Lab Clin Med 1990; 116(4): 546-54.
20. Balla G, Vercellotti GM, Muller-Eberhard U, Eaton J, Jacob HS. Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocytes and toxic oxygen species. Lab Invest 1991; 64(5): 648-55.
21. Bunn HF, Jandl JH. Exchange of heme among

www.mui.ac.ir

hemoglobins and between hemoglobin and albumin. J Biol Chem 1968; 243(3): 465-75.
22. Vercellotti GM, Asbeck BSV, Jacob HS. Oxygen radical-induced erythrocyte hemolysis by neutrophils. Critical role of iron and lactoferrin. J Clin Invest 1985; 76(3): 956-62.
23. Dallegri F, Ballestrero A, Frumento G, Patrone F. Augmentation of neutrophil-mediated erythrocyte lysis by cells derived in vitro from human monocytes. Blood 1987; 70(6): 1743-9.
24. Sadrzadeh SM, Graf E, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. A biologic fenton reagent. The Journal of Biological Chemistry 1984; 259: 14354-6.
25. Javid J. Human haptoglobins. Current topics in hematology 1978; 1: 151-92.
26. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104(3): 365-72.
27. Robinson D, Ferns GA, Bevan EA, Stocks J, Williams PT, Galton DJ. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1987; 7: 341-6.
28. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. Circulation 1997; 96(8): 2520-5.
29. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Circulation 1998; 97(11): 1029-36.
30. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(12): 3542-56.
31. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1991; 87(2): 536-44.
32. da Luz PL, Cesena FH, Favarato D, Cerqueira ES. Comparison of serum lipid values in patients with coronary artery disease at <50, 50 to 59, 60 to 69, and >70 years of age. Am J Cardiol 2005; 96(12): 1640-3.
33. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body Iron Stores and the Risk of Carotid Atherosclerosis. Circulation 1997; 96: 3300-7.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol 29, No 159, 3rd week, December 2011 Received: 12.6.2011 Accepted: 10.11.2011

Biochemical Parameters of Iron Metabolism and TG/HDL-C Ratio in Patients with Coronary Artery Disease

Tayebeh Zohrabi MSc[1], Ahmad Movahedian PhD[2], Zamzam Paknahad MD[3], Sayed Mohammad Hashemi Jazi PhD[4], Mohammad Reza Maracy PhD[5]

Abstract

Background: The morbidity and mortality associated with coronary artery diseases (CVD) make it a main public health problem and every year billions of Dollars are spent on treating such disease. There are many epidemiological evidences indicate that iron is an essential factor in the development of atherosclerosis. However, the mechanisms stimulating atherogenesis by iron is still unclear; but it is believed that the likely catalytic role of iron in lipid peroxidation could be an important factor in formation of atherosclerosis lesion.

Methods: Serum level of ferritin, transferring and TG/HDL-C ratio were measured in a total of 140 male patients (age ≥ 45 years) who referred to have a diagnostic coronary angiography. Subjects were divided into two groups according to their angiographic results (case group with ≥ 75% and control group < 75% stenosis in one of the coronary arteries).

Findings: Mean iron stores concentration were higher in cases (ferritin: 129.8 ± 99 vs 107.7 ± 75 ng/ml and transferrin: 288.8 ± 53.9 vs 285 ± 58.9 µg/dl); however these differences were not statistically significant, but after adjusting basic characteristics, the difference for ferritin was significant ($P < 0.05$). By grouping ferritin levels in 3 quintile ($Q1 \leq 126$, $126 < Q2 \leq 233$, and $Q3 > 233$) and control of confounding factors, the relationship of ferritin and the number of involved vessels was not significant. Although, the ratio of TG/HDL-C in the case group was higher than controls, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion: Our findings showed that ferritin, hemoglobin, and TG/HDL-C ratio can be important diagnostic indicators of coronary atherosclerosis progression. But applying the level of ferritin, as a prognostic indicator, in determining the number of involved vessels may be unreliable.

Keywords: Angiography, Ferritin, Transferring, TG/HDL-C ratio.

[1] Department of Clinical Biochemistry, Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2] Professor, Department of Clinical Biochemistry, Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[3] Associate Professor, Department of Nutrition, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[4] Associate Professor, Department of Cardiovascular Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences Isfahan, Iran.
[5] Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Ahmad Movahedian PhD, Email: movahedian@pharm.mui.ac.ir