

## اندازه گیری سطح لیپوپروتئین (a) در رابطه با یافته‌های آنژیوگرافی عروق کرونر

دکتر منصور شعله‌ور\*، دکتر یگانه ساطعی\*\*، دکتر حمیدرضا صانعی\*\*\*

### چکیده مقاله

**مقدمه.** لیپوپروتئین (a) {LP(a)} به عنوان یکی از عوامل خطر ساز مستقل برای بروز بیماریهای عروق کرونر شناخته شده است. مطالعات متعددی در بررسی مقدار LP(a) پلاسما در رابطه با شدت و وسعت ضایعات مشاهده شده بر روی آنژیوگرافی کرونر انجام گردیده که نتایج آنها با هم متفاوت است لذا هدف از انجام این مطالعه، بررسی اهمیت سطح LP(a) و رابطه آن با یافته‌های آنژیوگرافی عروق کرونر می‌باشد.

**روشها.** مطالعه با در نظر گرفتن علایم کلینیکی، سطح لیپیدهای سرم و نیز مقدار LP(a) بر روی ۹۲ بیمار که به علت آنژین صدری مزمن پایدار مورد آنژیوگرافی قرار گرفته‌اند انجام گردید.

بیماران از نظر سن، جنس و ریسک فاکتورهای شناخته شده، همخوانی داشتند. خون وریدی در حالت ناشتا برای اندازه گیری LP(a) قبل از انجام آنژیوگرافی گرفته شد. آنژیوگرافی بطور استاندارد در نماهای معمول گرفته شده و حداقل توسط دو نفر متخصص قلب تفسیر گردیده است.

**نتایج.** مقدار LP(a) بطور قابل ملاحظه‌ای در گروه با ضایعه کرونر دورگ، بالاتر از بیماران با بیماری یک رگ و یا سه رگ بوده است. مقدار LP(a) در گروه با ضایعه دورگ  $55 \pm 45$  mg/dl بود در حالی که در گروه با ضایعه یک رگ،  $30 \pm 27$  mg/dl و در گروه با ضایعه سه رگ  $26/9 \pm 15$  اندازه گیری گردید. بررسی آماری نتایج در سه گروه نشان داد که رابطه‌ای بین مقدار LP(a) پلاسما و شدت ضایعات مشاهده شده بر روی آنژیو کرونر وجود ندارد.

**بحث.** نتایج این مطالعه با نتایج اکثر پژوهشهایی که در این زمینه صورت گرفته، شباهت دارد اگرچه در معدودی از مطالعات رابطه آماری بین مقدار LP(a) پلاسما و شدت ضایعات مشاهده شده بر روی آنژیو کرونر عنوان شده است ولی در مطالعه فعلی چنین رابطه‌ای مشاهده نمی‌گردد.

بررسی کل یافته‌ها در این مطالعه مؤید این نکته است که LP(a) به عنوان یک عامل خطر ساز در بروز بیماری زودرس عروق کرونر بایستی در نظر گرفته شود.

**کلید واژه‌ها.** لیپوپروتئین (a)، آنژیوگرافی عروق کرونر، آنژین صدری مزمن پایدار، عوامل خطر ساز

### مقدمه

بیماریهای عروق کرونر یکی از علل مهم مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (۱). چالش بهداشتی در تشخیص، پیشگیری، درمان و بازتوانی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، توجه به غربالگری بیماران بدون علامت و تعیین فاکتورهای مرتبط با شدت بروز بیماری عروق کرونر را مورد توجه قرار داده است (۲). در این بین، لیپوپروتئین (a) [LP(a)] در سالهای اخیر به عنوان فاکتور خطر مستقل بیماریهای قلبی-عروقی مطرح شده است (۱).

باید توجه داشت که لیپوپروتئین (a) به خاطر شباهت مولکول شیمیایی که با پلاسمینوژن دارد مستقیماً به محللهای اتصال پلاسمینوژن می‌چسبد و در چرخه فیبرینولیز مداخله می‌کند که در نهایت منجر به ایجاد ترومبوز می‌شود لذا با این مکانیسم تصور می‌شود که در ایجاد سکتة قلبی

و آنژین صدری ناپایدار نقش داشته باشد (۳). به اضافه مشاهده شده است بیمارانی که با بیماری عروق کرونر مسلم، دارای پروفیل چربی طبیعی می‌باشند، بعضاً در اکثر آنان سطح سرمی LP(a) بیش از نرمال بوده است (۴). گذشته از این موضوع، سطح LP(a) با شدت آنرواسکلروز مطرح می‌باشد که در این زمینه، پژوهشهای متعددی در ارتباط با یافته‌های آنژیوگرافی کرونر از نظر شدت، وسعت و مقدار LP(a) پلاسما انجام شده که هر کدام به نتایج مختلفی منجر گردیده است (۵، ۶). لذا، جا دارد که این نوع پژوهش تکرار شود. مطالعه حاضر هم در این زمینه طراحی گردیده است.

\* دانشیار بیماریهای قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
 \*\* دستیار بیماریهای قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
 \*\*\* استادیار بیماریهای قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

## روشها

درگیری عروق کرونر افراد بی‌اطلاع بود. پس از تکمیل نمونه‌ها، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ۱۰ با آزمون‌های کروسکال-والیس و آنالیز واریانس یک طرفه و رگرسیون چند متغیر تحلیل و گزارش شد.

## نتایج

میان LP(a) در گروه‌های مختلف اندازه‌گیری گردید که مقدار آن در گروه اول با درگیری یک رگ  $19/7 \text{ mg/dl}$ ، در گروه دوم با درگیری دو رگ  $45/7 \text{ mg/dl}$  و در گروه سوم با درگیری سه رگ  $15/4 \text{ mg/dl}$  بود. همانطور که مشاهده می‌شود مقدار LP(a) در گروه دوم به طور قابل ملاحظه‌ای بیش از دو گروه دیگر می‌باشد، در حالی که در گروه سوم مقدار LP(a) از دو گروه دیگر کمتر است.

هیچ یک از عوامل خطر شامل سن زیر ۵۵ سال، دیابت، سیگار، سابقه سکته قلبی و همزمانی آنها اثر پیشگویی کننده معنی‌داری بر سطح LP(a) اندازه‌گیری شده نداشت.

در این بررسی، همچنین تنها درگیری همزمان دو رگ براساس مدل پلکانی رگرسیون چند متغیر، برآورد کننده سطح LP(a) بود که ضریب  $\beta$  و انحراف معیار برآورد LP(a)  $26/3 \pm 7/8$  بود. سطح LP(a) سرم در درگیری تنه اصلی کرونر چپ  $38/8 \pm 23/3$  (LMCAD)  $\text{mg/dl}$  در مقابل  $40/3 \pm 36/1 \text{ mg/dl}$  در صورت نرمال بودن تنه اصلی کرونر چپ بود.

در درگیری انسدادی کامل (Total Occlusion) رگ کرونر اختلاف معنی‌داری در سطح LP(a) نسبت به افراد بدون درگیری انسدادی کامل رگ کرونر وجود نداشت،  $41/7 \pm 36/2 \text{ mg/dl}$  در مقابل  $36 \pm 29/9 \text{ mg/dl}$ .

در درگیری انسدادی عروق کرونر  $43/2$  درصد بیماران، سطح LP(a) بالاتر از  $35 \text{ mg/dl}$  داشتند که تفاوت معنی‌داری با درگیری غیرانسدادی کامل عروق کرونر نداشت (جدول ۲). همبستگی منفی ضعیفی بین سطح

در این مطالعه مقطعی تحلیلی همبستگی، جمعیت مورد مطالعه از بین بیماران انتخاب شدند که براساس شرح حال بیماری عروق کرونر شامل آنزیم صدری پایدار یا معادله‌های آن، تست ورزش مثبت یا بدون تغییرات ایسکمی در الکتروکاردیوگرام حین استراحت، بین فروردین تا اسفند سال ۸۲ در آزمایشگاه کاردیولوژی بیمارستان چمران مورد آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته بودند. به اضافه، بیماران از نظر سن-جنس و عوامل خطر ساز هم خوانی داشتند (جدول ۱).

معیارهای خروج از مطالعه، سابقه بیماری کبدی مثل سیروز، بیماری پیشرفته کلیوی، حاملگی، شرح حال توپلاسما می پیشرفته بدخیم، دریافت هورمون‌های جنسی زنانه و مردانه از جمله استروژن خوراکی، سکته قلبی حاد و دریافت داروهای نئوماپسین و نیکوتینیک اسید بود (۷).

تعداد نمونه با ضریب اطمینان ۹۹٪ و برآورد کمترین اختلاف بین سطح LP(a) در گروه‌های با درگیری عروق کرونر به صورت درگیری یک، دو و سه رگ ۳۰ نفر در هر گروه محاسبه شد. در این مطالعه، ۹۲ نفر از بیماران شرایط ورود به مطالعه را داشتند که شامل سه گروه سی نفری بود و گروه اول با بیماری یک رگ، گروه دوم بیماری دو رگ و گروه سوم بیماری سه رگ می‌باشد. معیار تشخیص در آنژیوگرافی کرونر و نحوه برداشت آن که توسط دو متخصص قلب بررسی شده بر حسب تقسیم‌بندی استاندارد بوده است (۸).

قبل از انجام آنژیوگرافی کرونر، در حالت ناشتا خون وریدی گرفته شد و پس از جداسازی سرم، در دمای  $-70^\circ\text{C}$  نگهداری و به آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان ارسال می‌گردید.

اندازه‌گیری سطح سرمی LP(a) به روش ELISA انجام شد و محدوده سطح آن  $150-3 \text{ mg/dl}$  بود. در این بررسی، آزمایشگاه از وضعیت

جدول ۱. مقایسه فاکتورهای خطر و سطح LP(a) براساس شدت درگیری عروق کرونر

فاکتورهای خطر	درگیری یک رگ	درگیری دو رگ	درگیری سه رگ
Age	$56 \pm 10/7$	$57/3 \pm 8/96$	$60 \pm 8/4$
Male gender	۱۸(۶۰)	۱۸(۵۲/۹)	۱۹(۶۷/۹)
HTN	۱۱(۳۶/۷)	۱۱(۳۲/۴)	۸(۲۶/۶)
DM	۳(۱۰)	۳(۶/۸)	۵(۱۷/۹)
Hyperlipidemia	۱۰(۳۳/۳)	۱۶(۴۷/۱)	۱۷(۶۰/۷)
Smoking	۳(۱۰)	۹(۲۶/۵)	۱۵(۵۲/۶)
History of familial premature CAD	۳(۱۰)	۶(۱۷/۶)	۳(۱۰/۷)
History of myocardial infarction	۱۰ (۳۳/۳)	۱۳ (۳۸/۲)	۱۵ (۵۳/۶)
LP(a) $\text{mg/dl}$	$30/38 \pm 27/3$	$55 \pm 45/7$	$26/9 \pm 15/4$
LP(a) level $< 35 \text{ mg/dl}$ n(%)	۲۰ (۶۶/۷)	۱۵ (۴۴/۱)	۲۰ (۷۱/۶)
$\geq 35 \text{ n}(\%)$	۱۰ (۳۳/۳)	۱۹ (۵۵/۹)	۸ (۲۸/۶)

جدول ۲. فراوانی سطح LP(a) در سطوح مختلف درگیری عروق کرونر

LP(a) mg/dl	≤۵	۵-۱۸	۱۹-۴۰	>۴۰
<b>شدت درگیری عروق کرونر</b>				
درگیری یک رگ	۲ (۶/۷)	۱۳ (۴۳/۳)	۷ (۲۳/۳)	۸ (۲۶/۷)
درگیری دو رگ	۳ (۸/۸)	۷ (۲۰/۶)	۶ (۱۷/۴)	۱۸ (۵۲/۹)
درگیری سه رگ	۴ (۱۴/۳)	۱۳ (۴۶/۴)	۵ (۱۷/۹)	۶ (۲۱/۴)
<b>شدت درگیری عروق کرونر</b>				
درگیری یک رگ	۲ (۶/۷)	۱۳ (۴۳/۳)	۷ (۲۳/۳)	۸ (۲۶/۷)
درگیری دو رگ و سه رگ	۷ (۱۱/۳)	۲۰ (۳۲/۳)	۱۱ (۱۷/۷)	۲۴ (۳۸/۷)

مشابه اختلاف در این دو گروه معنی‌دار نبود.

در مطالعه ما، سطح LP(a) سرم به طور معنی‌داری در جمعیت زیر ۵۵ سال بالاتر از گروه بالای ۵۵ سال بود که شاید بتواند نشانگر اثر آتروژنیک این فاکتور در درگیری زودرس عروق کرونر باشد.

در بررسی Gambhir نیز سطح LP(a) در بیماران با سن کمتر از ۴۰ سال به طور معنی‌داری بالاتر بود (۴). در این زمینه، مطالعه دیگری هم بالاتر بودن سطح LP(a) را در درگیری زودرس عروق کرونر به خصوص در مردان نشان می‌دهد (۱۲). با توجه به یافته‌های این مطالعه و مطالعات مشابه، اگرچه بالا بودن سطح LP(a)، امروز به عنوان یک فاکتور مستقل ایجاد بیماریهای عروق کرونر شناخته شده است اما هنوز یافته‌های محکمی از ارتباط افزایش سطح LP(a) با شدت درگیری عروق کرونر به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده قوی حمایت نمی‌کند. به نظر می‌رسد ادامه مطالعات در زیر گروههای خاص دچار بیماریهای عروق کرونر با سطوح مختلف فاکتورهای خطر بتواند امکان استفاده از این مارکر بیولوژیک را در پیش‌بینی حوادث قلبی مشخص سازد.

در هر حال بالاتر بودن سطح LP(a) در درگیری زودرس عروق کرونر در این مطالعه و مطالعات مشابه، توجه بیشتر به شناخت فیزیوپاتولوژی این تغییر را در درگیری زودرس عروق کرونر ضروری می‌سازد.

LP(a) سرم و سن دیده شد که اختلاف معنی‌داری نداشت.

همچنین، تعیین شدت درگیری عروق براساس تعیین تعداد رگ اصلی کرونر درگیری نیز نتایج یکسانی را در این بررسی نشان داد.

## بحث

این بررسی با هدف تعیین ارتباط سطح LP(a) سرم و شدت درگیری عروق کرونر در بیماران مبتلا به این بیماری که تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار می‌گرفتند انجام شد. در مطالعات مختلف LP(a) به عنوان یک فاکتور آتروژنیک و ترومبوژنیک شناخته شده (۳، ۴) و افزایش آن به جز در نژاد سیاه به عنوان فاکتور خطر بیماریهای قلبی-عروقی قلمداد شده است (۹)، اما هنوز در جمعیت‌های خاص از قبیل زنان بعد از سن منوپوز و بیماران دیابتی وجود چنین ارتباطهایی مورد اختلاف نظر است (۱۰، ۱۱).

در بررسی حاضر، گرچه سطح LP(a) در درگیری انسداد کامل عروق کرونر، درگیری تنه اصلی کرونر چپ و در جنس مرد بالاتر بود اما اختلاف معنی‌داری در هیچ یک از این موارد دیده نشد. یافته‌های سایر مطالعات نیز از روند یکسانی در مورد اختلاف سطح LP(a) در بیماران با درگیری انسداد کامل رگ کرونر و اختلاف جنسیتی حمایت نمی‌کند (۲، ۳).

در این بررسی، گرچه سطح LP(a) در بیماران با درگیری متعدد عروق کرونر بالاتر از جمعیت نرمال بود اما تنها در درگیری همزمان دو رگ سطح LP(a) بالاتر از درگیری یک رگ و درگیری همزمان هر سه رگ اصلی کرونر بود.

در بررسیهای مشابه نیز، ارتباط معنی‌داری بین سطح LP(a) در بیماران با درگیری عروق کرونر وجود نداشت (۱۳، ۱۴).

در بررسی دیگری نیز، اگر چه سطح LP(a) در بیماران با درگیری عروق کرونر بالاتر بود اما ارتباط معنی‌داری با شدت درگیری عروق کرونر نداشت (۲). البته مطالعه Sposito از بالاتر بودن سطح LP(a) در درگیری همزمان چند رگ نسبت به درگیری یک رگ کرونر در زنان پس از منوپوز حمایت می‌کند (۱۰).

در مطالعه حاضر نیز با وجود بالاتر بودن سطح LP(a) در درگیری همزمان چند رگ کرونر نسبت به درگیری یک رگ، اما مانند مطالعات

## منابع

- 1- Mohan V., Deepa R., et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for coronary artery disease in NIDDM patients in South India. *Diabetes Care*, 1998; 21 (11): 1819-23.
- 2- Uusimaa P., Kervinen K., et al. Serum lipoprotein (a) level in relation to severity of coronary artery disease and coronary artery patency in acute myocardial infarction. *Heart vessels*, 2002; 16: 37-41.
- 3- Dangas G., Ambrose A.J. Correlation of serum lipoprotein (a) with the angiographic and clinical presentation of coronary artery disease. *Am.J. Cardiology*, 1999; 83 (15): 583-5.
- 4- Gambhir J.K., Kaur H. Lipoprotein (a) as an independent risk factor for coronary artery disease in patients below of age. *Indian Heart J.*, 2000; 52(4): 411-5.
- 5- Glader, A.C., birgander S.L. Is lipoprotein (a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease the results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *Journal of Internal Medicine*, 2002; 252: 27-35.
- 6- Terres W., Tetsis E. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein (a). *Circulation*, 1995; 91: 948-950.
- 7- Marcovina M.S., Koshinsky L.M. Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am. J. Cardiology*, 1998; 32: 57-66.
- 8- Batalla A., Reguero J.R. Plasma Lipoprotein (a) and severity of angiographic coronary artery disease. *J. Am. C. Cardiology*, 1999; 33(2): 589-592.
- 9- Moliterno D.J., Jokinen E.V., et al. No association between plasma Lipoprotein (a) concentration and the presence or absence of coronary atherosclerosis in African- Americans. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995; 15: 850-5.
- 10- Sposito C.A., Mansur P.A., et al. Triglyceride and lipoprotein (a) are marker of coronary artery disease severity among post menopausal women. *Maturitas*, 2001; 39: 203-8.
- 11- Gazzaruso C., Garzaniti A. Association of lipoprotein (a) level and apolipoprotein (a) phenotype with coronary artery disease in type 2 diabetic patients and non-diabetic subjects. *Diabet. Med.*, 2001; 18(7): 589-94.
- 12- Hahmann H.W., Scharzter- Koltz D., et al. The significance of high level of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: difference between man and woman. *Atherosclerosis*, 1999; 144 (1): 221-8.
- 13- Schwartzman A.R., poloniecki J., Crook R., et al. Elevated plasma lipoprotein (a) is associated with coronary artery disease in Patients with chronic stable angina pectoris. *JACC*, 1998; 31 (6): 1260-6.
- 14- Matsumoto Y., Diada H. High level of lipoprotein (a) is a strong predictor for progression of coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*, 1998; 5(2): 47-53.