

## بررسی شیوع اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی (FMD مختل) در خانم‌های مبتلا به لوپوس و عوامل خطر ساز آن

دکتر زهرا سیده بنگدار\*، دکتر بیژن احمدی\*\*، دکتر سید محمد هاشمی\*\*\*

\*استادیار گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.  
 \*\*دستیار گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.  
 \*\*\*دانشیار گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۵

تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۱۳

### چکیده

**مقدمه:** باتوجه به این که اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی، بالقوه قابل برگشت است و اصلاح آن می‌تواند پیش‌آگهی بیماران لوپوس را بهبود بخشد، در این مطالعه شیوع اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی (با توجه به اندکس FMD) در خانم‌های مبتلا به لوپوس (SLE) و عوامل خطر ساز (ریسک فاکتورهای آن و در درجه‌ی بعدی ارتباط این اختلال با طول دوره‌ی بیماری، درجه‌ی فعالیت بیماری، بیماری‌ها و وضعیت‌های همراه مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۸۴ خانم مبتلا به لوپوس و ۱۸ خانم سالم جوان انجام گرفت. عملکرد اندوتلیوم عروقی توسط اندکس‌های FMD و PFG (PTD-FMD Gradient) و به وسیله‌ی انجام سونوداپلر شریان براکیال، مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق تعریف، مقادیر FMD پایین‌تر از یک انحراف معیار از میانگین FMD افراد طبیعی، غیر طبیعی و مقادیر PFG بالاتر از یک انحراف معیار از میانگین PFG افراد طبیعی، غیر طبیعی (مختل) در نظر گرفته شد. به عبارت دیگر FMD کمتر از ۸/۹۶٪ PFG بالاتر از ۱۹/۷۹٪ غیر طبیعی محسوب شد.

**یافته‌ها:** در کل، ۴۱ بیمار معادل ۴۸/۸ درصد بیماران FMD مختل و ۲۱ بیمار، معادل ۲۵ درصد بیماران PFG مختل داشتند (با ۵/۵ درصد FMD و PFG مختل در گروه شاهد). از طرف دیگر، FMD و PFG مختل، هیچ ارتباط معنی‌داری با طول دوره‌ی بیماری، فعالیت بیماری، وجود سندرم آنتی فسفولیپید، وجود آنتی‌بادی‌های Anti dsDNA و Anti Cardiolipin، وجود فشار خون، هیپرلیپیدمی، دیابت، هیپوتیروئیدی، سابقه‌ی نفروپاتی لوپوس و سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید نداشت.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان می‌دهد که در SLE، اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی شیوع بالایی دارد و علت این اختلال، چند عاملی است.

**واژگان کلیدی:** اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی، آترواسکلروز، لوپوس اریتماتوی سیستمیک.

تعداد صفحات: ۱۵  
 تعداد جدول‌ها: ۳  
 تعداد نمودارها: ۳  
 تعداد منابع: ۲۹

آدرس نویسندهٔ مسئول:

دکتر بیژن احمدی، دستیار داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

E-mail: ay\_bijan@yahoo.Com

## مقدمه

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری التهابی سیستمیک مزمن است که اولین بار در سال ۱۸۰۰ توصیف شد. ظهور کورتن در سال ۱۹۵۰ به طور چشم‌گیری پیش‌آگهی کوتاه مدت بیماران SLE را بهبود بخشید و طول عمر (survival) ۵ ساله‌ی بیماران را از کمتر از ۵۰٪ به ۹۳٪ رسانید و طول عمر ۱۰ ساله‌ی آنها را به ۸۵٪ ارتقاء داد (۱). تشخیص اولیه و استفاده از سایر ایمونوساپرسیوها و ایمونومودیل‌تورها و همچنین اداره‌ی بهتر عوارض بیماری مانند عفونت و نارسایی کلیه، باعث کاهش مرگ و میر زودرس در بیماران SLE شده است. با افزایش طول عمر طولانی مدت بیماران SLE، مطالعات آینده‌نگر، سعی در شناخت پیش‌آگهی (prognosis) و عاقبت بیماری در عصر کورتن نموده‌اند. الگوی دو مدلی (bimodal) از مرگ و میر بیماران SLE در مطالعات آینده‌نگر اثبات شده است. به علاوه نشان داده شده است آن دسته از بیماران SLE که از خطر عفونت و نارسایی عضوی (Organ failure) نجات پیدا می‌کنند، بعدها درگیر پدیده‌ی بیماری عروق کرونر زودرس (CAD) می‌شوند (۲-۴). لذا با افزایش طول عمر بیماران SLE، توجه به آترواسکلروز و بیماری عروق کرونر نیز اهمیت پیدا می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در خانم‌های مبتلا به SLE، CAD شیوع بالایی دارد، به طوری که در خانم‌های جوان (۳۵-۴۴ ساله) مبتلا به لوپوس، بروز انفارکتوس قلبی (MI) ۵۲ برابر نسبت به خانم‌های همسن سالم خود بیشتر است (۵). عوامل مختلفی در پاتوژنز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی ایسکمیک در بیماران SLE نقش دارند. شناخته شده‌ترین این ریسک

فاکتورها، ریسک فاکتورهای کلاسیک فرامینگهام می‌باشند که البته به صورت بارزی شیوع فشارخون شریانی، دیابت، دیس لیپیدمی (TG، VLDL بالا)، هموسیستین بالای خون، زندگی بدون تحرک، مونوپوز زودرس و چاقی در بیماران SLE نسبت به جمعیت عادی بالاتر می‌باشد (۶). با این وجود، حتی بعد از حذف این ریسک فاکتورها، ریسک CAD در بیماران SLE، ۱۰-۸ برابر نرمال خواهد بود (۷). بنابراین ریسک فاکتورهای دیگری مرتبط با بیماری لوپوس می‌تواند در فرآیند ایجاد آترواسکلروز دخیل باشد. ریسک فاکتورهای آترواسکلروز وابسته به SLE دقیقاً شناخته نشده‌اند ولی مکانیسم‌های احتمالی دخیل در این قضیه می‌تواند شامل مصرف مزمن کورتن، واسکولیت، اسپاسم عروق کرونری و انسداد حاد شریانی به علت ترمبوز باشند (۸-۹).

به نظر می‌رسد که آندوتلیوم نقش محوری در پاتوژنز آترواسکلروز داشته باشد و اختلال عملکرد آندوتلیوم عروقی به عنوان مرحله‌ی اولیه ایجاد آترواسکلروز پیشرفته در مراحل بعدی محسوب شود (۱۰). اختلال عملکرد آندوتلیوم عروق را می‌توان به عنوان یک مسیر مشترک و حاصل جمع جبری تمامی ریسک فاکتورهای شناخته شده و شناخته نشده‌ی قلبی و نیز فاکتورهای محافظت‌کننده‌ی قلبی در نظر گرفت. تمامی این فاکتورها، اولین تظاهرات خود را بر روی سیستم قلبی-عروقی ابتدا از تغییر در فیزیولوژی آندوتلیوم عروق شروع می‌کنند (۱۰، ۳) و این فیزیولوژی مختل شده‌ی آندوتلیوم عروقی می‌تواند در ادامه‌ی مسیر خود به بیماری عروق کرونر غیر انسدادی (که توسط میوکاردیال پروفیوژن اسکن مختل، نشان داده می‌شود) و سپس به بیماری عروق

## روش ها

مطالعه‌ی انجام گرفته، یک مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی از نوع مقطعی است. روش نمونه‌گیری به صورت نمونه‌گیری غیراحتمالی متوالی بود. با توجه به فراوانی نسبی FMD مختل در بیماران لوپوس که حدود ۲۳٪ گزارش شده‌است (۲۰)، در کل ۸۴ خانم مبتلا به لوپوس قبل از سن منوپوز و ۱۸ خانم سالم جهت گروه شاهد انتخاب شدند. این مطالعه در فاصله‌ی زمانی اول خرداد تا آخر مردادماه سال ۱۳۸۶ انجام گرفت. بیماران لوپوس از درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان جهت انجام سونوداپلر شریان براکیال به مرکز سونوداپلر وابسته به کلینیک فرهنگیان اصفهان ارجاع می‌شدند. افراد گروه شاهد نیز شامل پرسنل بیمارستان الزهرا (س)، کارورزها و دستیاران داخلی بیمارستان الزهرا (س) بودند. بیماران خانم که ۴ معیار یا بیشتر از معیارهای کالج آمریکایی روماتولوژی ۱۹۹۷ (ACR) جهت طبقه‌بندی لوپوس را تکمیل کرده باشند و رضایت به انجام سونوداپلر داده باشند، جهت انجام آزمون معرفی می‌شدند.

همچنین در مورد تمامی بیماران، اطلاعات لازم که شامل سن بیمار، طول دوره‌ی بیماری، ارگان‌های بدنی درگیر در بیماری، وضعیت کنونی بیمار، بیماری‌های همراه، داروهای مصرفی توسط بیمار و اطلاعات آزمایشگاهی مثل CBC و U/A، آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولیپین و آنتی dsDNA که در آزمایشگاه پارک اصفهان انجام گرفته بود، از شرح حال بیمار و پرونده‌ی پزشکی او، استخراج گردید و در یک فرم مخصوص ثبت شد. همچنین میزان فعالیت بیماری لوپوس (activity of disease) بر اساس معیار BILAG 2004 (British Isles lupus Assessment Group 2004) در

کرونر انسدادی (که توسط آنژیوگرافی عروق کرونر نشان داده می‌شود) پیشرفت نماید (۱۲-۱۱). نکته‌ی جالب توجه این که اختلال عملکرد اندوتلیوم عروق یک اختلال بالقوه‌ی قابل برگشت است (۱۳) و می‌توان آن را با اصلاح ریسک فاکتورهای قلبی عروقی و همچنین برخی داروها (استاتین‌ها، آملودیپین و انالاپریل) تا اندازه‌ای اصلاح کرد (۱۶-۱۴) و با این کار سیر پیشرفت آترواسکلروز را آهسته کرد (۳). از طرف دیگر، اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی یک فرآیند سیستمیک است و محدود به شرایینی که آترواسکلروز در آنها رخ می‌دهد نیست و در سایر شریان‌های بدن نیز رخ می‌دهد (۱۷). به نظر می‌رسد بین اختلال عملکرد اندوتلیوم عروق در شریان براکیال و یا فمورال (شریان‌های قابل دسترسی) با شریان کرونر رابطه وجود داشته باشد (۱۸). لذا می‌توان به وسیله‌ی بررسی عملکرد اندوتلیوم عروقی در شریان برایکال، در مورد سلامت عملکرد اندوتلیوم در شریان‌های کرونری به یک پیش‌بینی قابل اطمینان دست یافت (۱۹).

با توجه به نقش عمده و مرکزی اندوتلیوم عروقی در گسترش آترواسکلروز و ایجاد (CAD) و همچنین نظر به شیوع بالای آترواسکلروز عروقی و مرگ و میر ناشی از آن در بیماران لوپوس و از طرف دیگر با توجه به این که اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی، بالقوه قابل برگشت و اصلاح است و اصلاح آن می‌تواند پیش‌آگهی بیماران لوپوس را بهبود بخشد. در مطالعه‌ی حاضر شیوع نسبی اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی در بیماران لوپوس تحت بررسی سنجیده شد و مکانیسم‌های دخیل در ایجاد آن بررسی گردید، لذا این مطالعه می‌تواند مبنایی جهت مطالعات درمانی و تحقیقاتی بیشتر قرار گیرد.

مطالعه نیز مورد استفاده قرار گرفت، اولتراسونوگرافی داپلر شریان براکیال است. این تکنیک که اولین بار توسط Celemajer در سال ۱۹۹۲ شرح داده شد (۲۴)، اتساع وابسته به اندوتلیوم شریان براکیال را در پاسخ به افزایش جریان خون، بعد از ایسکمی ایجاد شده توسط باد کردن یک کاف فشارسنج در قسمت میانی ساعد بررسی می‌کند (۲۵).

در مطالعه‌ی حاضر، بعد از این که بیمار ده دقیقه در وضعیت استراحت بر روی یک تخت در حالت طاق باز (supine) قرار می‌گرفت، ابتدا به وسیله‌ی پروب سونو داپلر (پروب ۵/۷ مگاهرتز غده تیروئید یا پروب شماره ۲) قطر قدامی خلفی شریان براکیال دست راست بیمار ۱۰-۵ سانتی‌متر بالاتر از حفره‌ی آرنج (بر اساس قطر قدامی - خلفی شریان براکیال در سطح اندوتلیوم) اندازه‌گیری و محل اندازه‌گیری، روی پوست علامت‌گذاری می‌شد. در مرحله‌ی بعد، یک کاف فشارسنج به مدت ۵ دقیقه با فشار ۲۵۰ mmHg به دور ساعد (پایین‌تر از محل اسکن شریانی) بسته می‌شد تا ایسکمی انتهای اندام ایجاد شود، سپس کاف باز و در فاصله‌ی ۹۰ ثانیه بعد از خالی کردن کاف فشارسنج، اولتراسونو داپلر شریان براکیال در همان محل اندازه‌گیری شده‌ی قبلی جهت تعیین قطر قدامی خلفی شریان براکیال انجام می‌شد. در پاسخ به افزایش جریان خون بعد از ایسکمی ایجاد شده توسط کاف فشارسنج، شریان براکیال متسع می‌شود؛ این اتساع وابسته به اندوتلیوم شریان است و هر چه درصد اتساع شریان بیشتر باشد، اندوتلیوم سلامت بیشتری دارد. این درصد اتساع وابسته به اندوتلیوم (FMD) از فرمول زیر به دست می‌آید.

هر بیمار محاسبه و ثبت گردید (۲۲-۲۱). BILAG index فعالیت بیماری لوپوس را برحسب عدد از عدد حداقل ۰ تا حداکثر ۸۱ محاسبه می‌کند.

تمامی افراد مورد مطالعه توسط یک متخصص قلب و در ساعت ۱۰-۱۲ صبح سونوداپلر شدند. هیچ محدودیتی در مورد ناشتا بودن یا نبودن، ادامه‌ی مصرف داروهایی که از قبل توسط بیماران مصرف می‌شد و یا به طور کلی سبک زندگی بیماران و افراد گروه شاهد اعمال نشد. همچنین بیماران لوپوس مبتلا به سایر بیماری‌ها مثل دیابت ملیتوس، فشارخون شریانی، هیپوتیروئیدی، هیپرلیپیدمی و سندرم آنتی‌فسفولیپید از مطالعه حذف نشدند.

سپس اعداد PFD، FMD و PTD برای هر فرد مورد مطالعه محاسبه گردید و در فرم مخصوص جمع‌آوری اطلاعات ثبت گردید. سپس میانگین و انحراف معیار FMD ۱۸ نفر گروه شاهد محاسبه گردید. طبق تعریف در این مطالعه در صورتی FMD بیماران، مختل در نظر گرفته می‌شد که از میانگین FMD گروه شاهد یک انحراف معیار (SD) کمتر باشد. همچنین به طور مشابه در صورتی PTD بیماران، مختل در نظر گرفته می‌شد که از میانگین PTD افراد گروه شاهد یک انحراف معیار کمتر باشد. در مورد PFD در صورتی که این مقدار از میانگین PFD افراد گروه شاهد، یک انحراف معیار بیشتر بود، مختل در نظر گرفته می‌شد.

روش‌های متعددی جهت ارزیابی عملکرد اندوتلیوم عروقی موجود است. یک روش تهاجمی و دقیق، اولتراسونوداپلر داخل شریان کرونری و ارزیابی جریان خون کرونری در پاسخ به استیل‌کولین است (۲۳)، اما یک روش غیر تهاجمی و شایع‌تر که در این

دایامتر شریان در حالت استراحت - دایامتر شریان ۹۰ ثانیه بعد از خالی کردن کاف = Flow Mediated Dilation (FMD)  $\times 100$

دایامتر شریان در حالت استراحت

دایامتر شریان در حالت استراحت - دایامتر شریان ۳ دقیقه پس از مصرف TNG = Post TNG Dilation (PTD)  $\times 100$

دایامتر شریان در حالت استراحت

تست FMD، ۶/۳ درصد برای مشاهده گر شماره یک و ۳/۸ درصد برای مشاهده گر شماره ۲ بود (۲۰). جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ (SPSS Inc., Chicago, IL) و t-student و آزمون دقیق فیشر و آزمون مجذور کای استفاده گردید. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

#### یافته‌ها

در کل ۱۰۲ نفر خانم (۸۴ بیمار و ۱۸ نفر سالم) تحت بررسی قرار گرفتند. افراد گروه شاهد ۱۸ شامل نفر خانم بود که از هر جهت سالم بودند، میانگین سنی آنها ۲۶/۵ سال با انحراف معیار ۳/۴ سال بود. حداقل سن در این گروه ۲۰ سال (یک نفر) و حداکثر سن ۳۲ سال (یک نفر) بود. در افراد گروه بیمار حداقل سن ۱۷ سال (یک نفر) و حداکثر سن ۵۳ سال (یک نفر) بود و میانگین سنی آنها نیز ۲۹/۶ سال با انحراف معیار ۸/۲ سال بود.

میانگین ابتلاء به بیماری لوپوس ۵/۷ سال با انحراف معیار ۱/۴ بود. ۵ نفر از بیماران کمترین زمان ابتلاء به بیماری (یک سال) را و یک نفر بیشترین زمان ابتلاء (۲۳ سال) را داشت. بیشترین شیوع زمان ابتلاء به بیماری ۶ سال بود (۱۵ نفر معادل ۱۷/۸ بیماران). در مورد فعالیت بیماری لوپوس بر اساس اندکس (BILAG 2004) میانگین عدد فعالیت بیماری در افراد مورد مطالعه ۶/۱۵ با انحراف معیار ۴/۳۷ بود.

ده دقیقه پس از اتمام این مرحله یک پاف از اسپری TNG زیر زبانی معادل ۴۰۰ به بیمار تجویز گردید و سه دقیقه بعد از انجام این کار، بار دیگر سونوداپلر شریان براکیال جهت تعیین قطر قدامی خلفی شریان در این وضعیت نیز انجام شد. با این کار یک اتساع شریانی وابسته به عضله‌ی صاف جدار شریانی (غیر وابسته به اندوتلیوم) به دست آمد. این میزان اتساع (PTD) به وسیله فرمول بالا محاسبه گردید (۲۷-۲۶، ۱۹).

عدد PTD، به طور معمول از عدد FMD بالاتر است و می‌توان انتظار داشت که هر چه عملکرد اندوتلیوم شریان براکیال در حد مطلوب‌تری باشد، اختلال عملکرد اندوتلیوم کمتر و هر چه این مقدار بیشتر باشد اختلال عملکرد اندوتلیوم بیشتر است. پس به عنوان یک فرمول جدید می‌توان اختلال عملکرد اندوتلیوم را بر حسب درصد، از عدد PFG به دست آورد.

$$TD-FMD \text{ Gap (PFG)} = PTD - FMD$$

این اندکس برای اولین بار در مطالعه‌ی ما محاسبه و مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه از اندکس‌های PFG و FMD جهت بررسی عملکرد اندوتلیوم عروقی و از اندکس PTD جهت بررسی عملکرد بافت عضلانی شریانی استفاده شده است.

در آنالیزی که توسط Hijmering و همکاران در ۱۱۲ فرد طبیعی انجام گرفت، (Intrasession variability) تست FMD ۱/۱ درصد (با حداقل ۰/۰۶ و حداکثر ۲ درصد) بود. در حالی که (Intersession variability)

جدول ۱. مشخصات بیماران و گروه شاهد

تعداد	سن: میانگین (حداقل - حداکثر)	FMD: میانگین	PTD: میانگین	PFG: میانگین	عدد فعالیت بیماری: میانگین (حداقل - حداکثر)	طول دوره‌ی بیماری: میانگین (حداقل - حداکثر)
بیماران ۸۴	۲۹/۶ (۱۷-۵۳)	۸/۵	۷/۹۶	۱۶/۴	۶/۱۵ (۱-۱۸)	۵/۷ (۱-۲۳)
گروه شاهد ۱۸	۲۶/۵ (۲۰-۳۲)	۱۵/۸۴	۲۴/۷	۱۲/۱۲	—	—

(FMD: Flow Mediated Dilation, PTD: Post TNG Dilation PFG: PTD – FMD Gap)

جدول ۲. توزیع فراوانی وضعیت‌های همراه در بیماران مورد بررسی (SLE: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، Anti ds DNA: آنتی بادی ضد DNA دو رشته‌ای، Acl Ab: آنتی بادی آنتی کاردیولیپین، APS: سندروم آنتی فسفولیپید، HTN: فشارخون شریانی، HLP: هیپرلیپیدمی، DM: دیابت ملیتوس)

سابقه‌ی	DM	HTN	HLP	هیپوتیروئیدی	APS	anti dsDNA Ab	Acl Ab	سابقه درگیری کلیوی	دریافت پالس	سابقه‌ی
بیماران SLE	۲	۲۲	۲۶	۸	۲۲	۸۰	۴۲	۴۳	۱۷	سیکلو فسفامید
با وضعیت همراه	۳/۶ درصد	۲۶/۲	۳۱	۹/۵	۲۶/۲	۹۵/۲	۵۰	۵۱	۲۰/۳	سابقه‌ی

همراه آورده شده است. FMD مختل برابر است با مقادیر کمتر از عدد میانگین FMD در افراد گروه. شاهد منهای یک انحراف معیار FMD در این گروه. میانگین و انحراف معیار FMD افراد گروه شاهد به ترتیب ۱۵/۸۴ و ۶/۸۸ درصد به دست آمد. پس به این ترتیب مقادیر FMD کمتر از ۸/۹۶ (۶/۸۸-۱۵/۸۴) درصد، به عنوان FMD مختل در نظر گرفته می‌شد.

مطابق تعریف در مورد PTD مقادیر کمتر از ۱۸/۴ (۹/۴۲-۲۷/۹۶) درصد و در مورد PFG مقادیر بالاتر از ۱۹/۷۹ (۷/۶/۷ ± ۱۲/۱۲) درصد به عنوان PTD و PFG مختل در نظر گرفته می‌شود. به این ترتیب ۴۱ بیمار (معادل ۴۸/۸ بیماران) اختلال FMD و ۱۵ بیمار (معادل ۱۷/۹ بیماران) اختلال PTD و ۲۱ بیمار (معادل ۲۵ درصد بیماران) اختلال PFG داشتند. در افراد گروه شاهد یک نفر FMD مختل یک نفر PTD مختل و یک نفر PFG مختل داشتند (هر کدام ۵/۵ درصد).

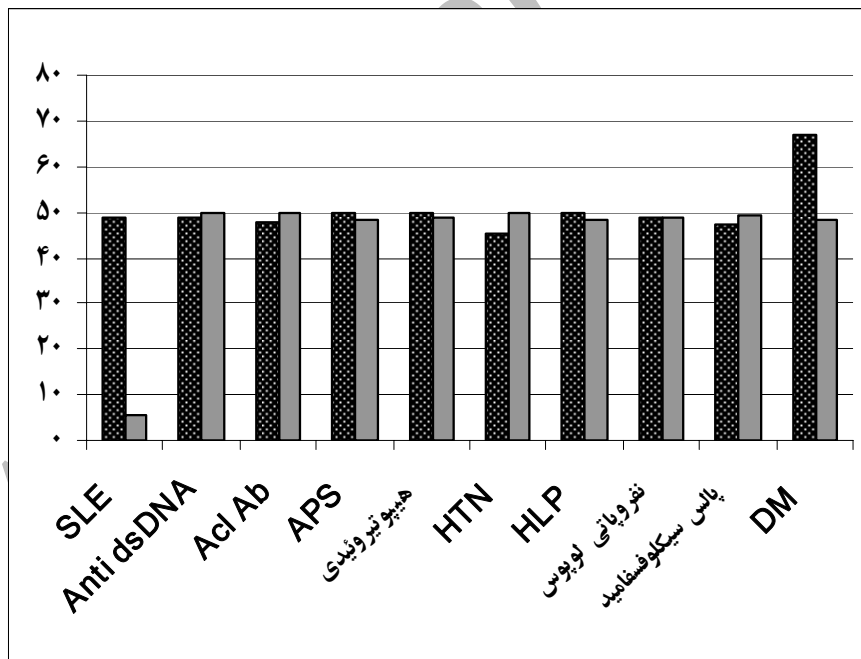
کمترین میزان عدد فعالیت بیماری ۱ (در ۱۷ بیمار معادل ۲۰/۲ درصد) و بیشترین میزان عدد فعالیت بیماری ۱۸ بود (در یک بیمار معادل ۱/۲٪). بیشترین شیوع عدد فعالیت بیماری به ترتیب ۴، ۶ و ۱ بود که ۲۳/۸، ۲۰/۲ و ۱۳/۱ درصد بیماران دارای این اعداد فعالیت بیماری بودند. میزان متوسط FMD، PTD، PFG در افراد بیمار به ترتیب ۸/۵، ۷/۹۶ و ۱۶/۴ درصد به دست آمد و این مقادیر در افراد گروه شاهد به ترتیب ۱۵/۸۴، ۲۴/۷ و ۱۲/۱۲ درصد بود (جدول ۱).

شیوع بیماری‌های همراه نظیر دیابت ملیتوس (DM)، فشارخون (HTN)، هیپرلیپیدمی (HLP)، هیپوتیروئیدی، سندرم آنتی فسفولیپید (APS)، همچنین شیوع سابقه‌ی گرفتاری‌های کلیوی (نفروپاتی لوپوس) و سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید و وجود آنتی بادی‌های Anti ds DNA و anti cardiolipon IgG نیز بررسی شد که در جدول ۲ با عنوان وضعیت‌های

جدول ۳. جدول مقایسه‌ی اختلال FMD، PTD و PFG بیماران لوپوس با وضعیت همراه مورد نظر و بودن وضعیت همراه

وضعیت همراه تعداد(درصد)	FMD مختل: تعداد (درصد)		PTD مختل: تعداد (درصد)		PFG مختل: تعداد (درصد)	
	دارد	ندارد	P value	دارد	ندارد	P value
DM	۲(۶۶/۷)	۳۹(۴۸/۱)	۰/۴۸	۰(۰)	۱۵(۱۸/۵)	۰/۵۵
HTN	۱۰(۴۵/۵)	۳۱(۵۰)	۰/۷۱	۴(۱۸/۲۱)	۱۱(۱۷/۷)	۰/۵۹
Hlp	۱۳(۵۰)	۲۸(۴۸/۳)	۰/۸۸	۲(۷/۷)	۱۳(۲۲/۴)	۰/۰۸۹
Aps	۱۱(۵۰)	۳۰(۴۸/۴)	۰/۸۹	۶(۱۱/۵)	۹(۱۴/۵)	۰/۱۵
هیپوتیروئیدی	۴(۵۰)	۳۷(۴۸/۸)	۰/۶۱	۱(۱۷/۵)	۱۴(۱۸/۴)	۰/۵۶
Anti ds DNA	۳۹(۴۸/۸)	۲(۵۰)	۰/۶۷	۱۴(۱۷/۵)	۱(۲۵)	۰/۵۵
Anticl Ab	۲۰(۴۷/۶)	۲۱(۵۰)	۰/۸۲	۸(۱۹)	۷(۱۶/۷)	۰/۷۷
نفریاتی لوپوس	۲۱(۴۸/۸)	۲۰(۴۸/۸)	۰/۹۹	۵(۱۱/۶)	۱۰(۲۴/۳۱)	۰/۱۲
دریافت پالس سیکلوفسفامید	۸(۴۷/۱)	۳۳(۴۹/۳)	۰/۸۷	۱(۵/۸)	۱۴(۲۰/۹)	۰/۱۳

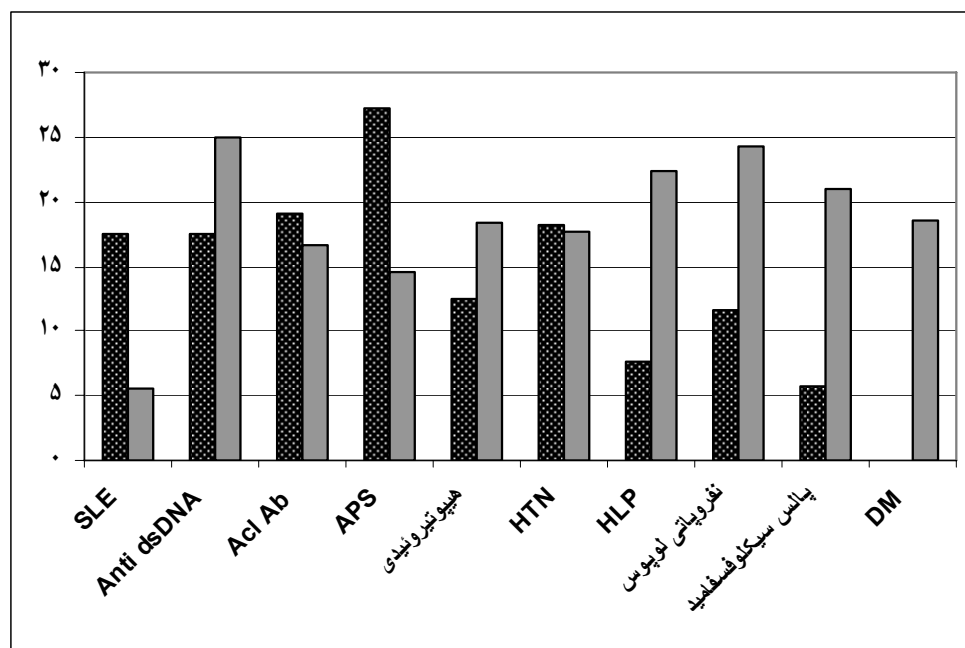
(DM: دیابت ملیتوس، HTN: فشار خون شریانی، HLP: هیپرلیپیدمی، APS: سندروم آنتی فسفولیپید، Anti ds DNA: آنتی بادی آنتی کاردیولپین، ds DNA Anti: آنتی بادی ضد DNA دو رشته است)



نمودار ۱. توزیع فراوانی اختلال FMD در بیماران SLE برحسب داشتن وضعیت همراه

ستون‌های پررنگ در هر وضعیت دارا بودن آن وضعیت و ستون‌های کم رنگ دارا نبودن آن وضعیت را در بیماران SLE نشان می‌دهد.

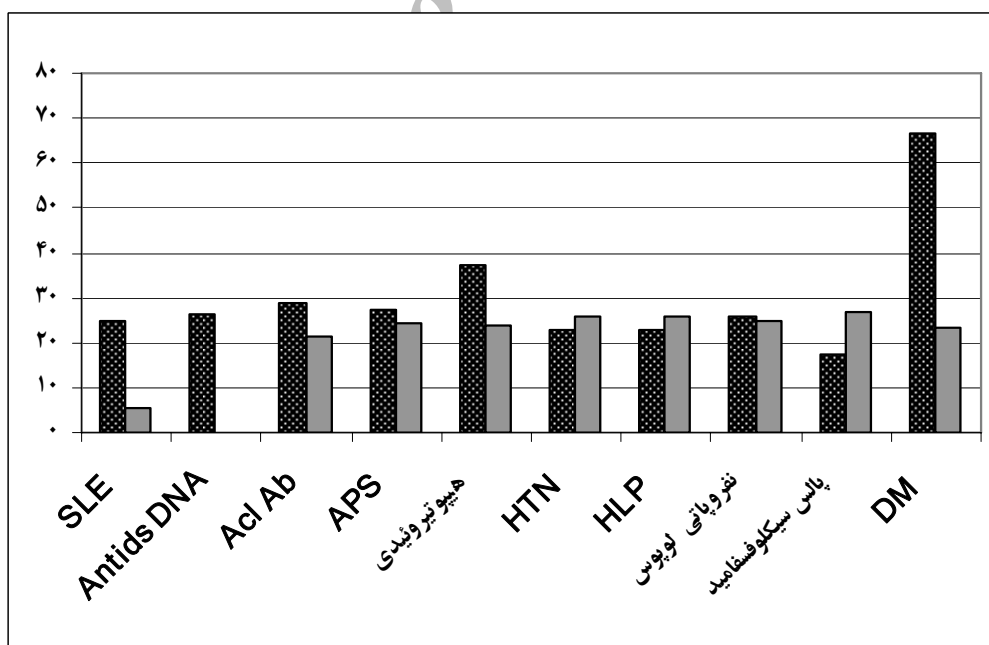
SLE: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، Anti ds DNA: آنتی بادی ضد DNA دو رشته‌ای، Acl Ab: آنتی بادی آنتی کاردیولپین، APS: سندروم آنتی فسفولیپید، HTN: فشارخون شریانی، HLP: هیپرلیپیدمی، DM: دیابت ملیتوس



نمودار ۲. توزیع فراوانی در حد اختلال PTD در بیماران SLE برحسب وضعیت‌های همراه

ستون‌های پررنگ نشان‌دهنده‌ی دارا بودن وضعیت مورد نظر و ستون‌های کم‌رنگ نشان‌دهنده‌ی دارا نبودن آن وضعیت است.

SLE: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، Anti ds DNA: آنتی‌بادی ضد DNA دو رشته‌ای، Acl Ab: آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین، APS: سندروم آنتی‌فسفولیپید، HTN: فشار خون شریانی، HLP: هیپرلیپیدمی، DM: دیابت ملیتوس



نمودار ۳. توزیع فراوانی اختلال PEG و بیماران SLE برحسب وضعیت‌های همراه

ستون‌های پررنگ نشان‌دهنده‌ی دارا بودن وضعیت مورد نظر و ستون‌های کم‌رنگ نشان‌دهنده‌ی دارا نبودن آن وضعیت است.

SLE: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، Anti ds DNA: آنتی‌بادی ضد DNA دو رشته‌ای، Acl Ab: آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین، APS: سندروم آنتی‌فسفولیپید، HTN: فشار خون شریانی، HLP: هیپرلیپیدمی، DM: دیابت ملیتوس



PFG (با P-value به ترتیب ۰/۳، ۰/۴۵، ۰/۷۷، ۰/۳۱، ۰/۵، ۰/۸۷، ۰/۱۵، ۰/۹ و ۰/۳۳) ارتباط معنی‌داری یافت نشد (جدول ۳).

همچنین بیماران لوپوسی که هیچ ریسک فاکتور شناخته شده‌ی قلبی عروقی کلاسیک فرامینگهام (مثل فشارخون، چربی خون، دیابت و سیگار کشیدن) را نداشتند (n = ۴۵) در مقایسه با بیمارانی که دارای یک یا چند عدد از این ریسک فاکتورها بودند (n = ۳۹) اختلاف معنی‌داری در شیوع اختلال FMD و PTD و PFG نداشتند (P-value به ترتیب ۰/۸۳، ۰/۷۹ و ۰/۵۳). نمودارهای ۱، ۲، و ۳ به ترتیب توزیع فراوانی اختلال FMD و PTD و PFG را در بیماران مورد بررسی بر حسب وضعیت‌های همراه (مثل DM، HTN، HLP و ...) نشان می‌دهند.

### بحث

در مطالعات گذشته (۲۱-۲۰، ۱۰) از اندکس FMD جهت ارزیابی عملکرد اندوتلیوم عروق و از اندکس PTD جهت ارزیابی عملکرد عضله‌ی صاف عروقی استفاده شده است. اندکس FMD بیانگر درصد اتساع شریان در پاسخ به افزایش جریان خون می‌باشد. این اتساع وابسته به عملکرد اندوتلیوم است، زیرا در پاسخ به افزایش جریان خون در شریان، اندوتلیوم تحریک می‌شود و مواد وازودیلاتور مثل (NO) از خود آزاد می‌کند که باعث اتساع شریان می‌شود و هر چه اندوتلیوم عملکرد بهتری داشته باشد، درصد اتساع شریانی بیشتر خواهد بود. اندکس PTD نشانگر اتساع شریان در پاسخ به استفاده از TNG زیربانی است، این اتساع وابسته به عضله‌ی صاف شریانی و نه اندوتلیوم است زیرا TNG باعث شل شدن عضله

با استفاده از آزمون آماری t-student، سن و مدت ابتلا به بیماری و عدد فعالیت بیماری در افراد بیمار با اختلال FMD در مقایسه با افراد بیمار بدون اختلال FMD اختلاف معنی‌داری نداشت (با P-value به ترتیب ۰/۵۹ و ۰/۷۸ و ۰/۴۲). همچنین سن و مدت ابتلاء و عدد فعالیت بیماری در بیماران با اختلال PTD در مقایسه با بیماران بدون اختلال PTD اختلاف معنی‌داری نداشت (P-value به ترتیب ۰/۸۳ و ۰/۹۲ و ۰/۷۶). سن و مدت ابتلاء و عدد فعالیت بیماری در بیماران با اختلال PFG در مقایسه با بیماران بدون اختلال PFG نیز اختلاف معنی‌داری نداشت (P-value به ترتیب ۰/۶۴ و ۰/۲۹ و ۰/۷۲).

همچنین ضریب همبستگی پیرسون نشان می‌دهد که بین عدد سن بیمار و مقادیر FMD (P = ۰/۴۶ و  $r = -0/08$ ) و بین مدت ابتلاء به بیماری و مقادیر FMD (P = ۰/۵۶ و  $r = 0/065$ ) و بین عدد فعالیت بیمار و مقادیر FMD (P = ۰/۶۷ و  $r = -0/046$ ) ارتباطی وجود ندارد. با استفاده از آزمون‌های آماری مجذورکای و آزمون دقیق فیشر بین وجود یا عدم وجود آنتی‌بادی Anti ds DNA، آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین (acL)، سندرم آنتی‌فسفولیپید، درمان برای هیپوتیروئیدی، درمان برای فشارخون، درمان برای هیپرلیپیدمی، درمان برای دیابت ملتیوس، سابقه‌ی نفروپاتی لوپوس و سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید در بیماران مورد بررسی و اختلال FMD رابطه‌ی معنی‌داری یافت نشد (با P-value به ترتیب ۰/۶۷، ۰/۸۲، ۰/۸۹، ۰/۶۱، ۰/۷۱، ۰/۸۸، ۰/۴۸، ۰/۹۹ و ۰/۸۷). همچنین بین موارد فوق و اختلال PTD (با P-value به ترتیب ۰/۵۵، ۰/۷۷، ۰/۱۵، ۰/۵۶، ۰/۵۹، ۰/۸۹، ۰/۵۵، ۰/۱۲ و ۰/۱۳) و نیز اختلال

صاف عروق می‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر علاوه بر اندکس FMD از اندکس PFG نیز جهت ارزیابی عملکرد اندوتلیوم استفاده شده است. این اندکس عملکرد اندوتلیوم را در ارتباط با عملکرد عضله‌ی صاف عروق می‌سنجد و نسبت به FMD اندکس دقیق‌تری می‌باشد، زیرا FMD تنها درصد اتساع شریان را در پاسخ به افزایش جریان خون (وابسته به عملکرد اندوتلیوم) نشان می‌دهد، در این اندکس صحتی از توانایی بالقوه‌ی شریان در حداکثر اتساع ممکن نمی‌شود، ممکن است در یک شریان، سیستم عضلانی همبندی شریان به قدر کافی به اندوتلیوم اجازه بدهد که در حد کارکرد خود، شریان را متسع کند ولی در یک شریان با دیواره‌ی سخت و غیرقابل اتساع ممکن است FMD مختل در واقع نشانگر اختلال عملکرد اندوتلیوم نباشد، بلکه این دیواره‌ی سخت عضلانی است که اجازه‌ی اتساع شریانی را به اندوتلیوم نمی‌دهد. لذا برای حذف این مسأله از اندکس PFG که برابر است با PTD منهای FMD استفاده کردیم. لذا هر چه فاصله‌ی عدد FMD از PTD بیشتر باشد، PFG بیشتر و عملکرد اندوتلیوم مختل‌تر است و هر چه PFG کمتر باشد عملکرد اندوتلیوم سالم‌تر است.

متوسط FMD در افراد این مطالعه ۸/۵ درصد در بیماران و ۱۵/۸ درصد در افراد گروه شاهد در مقایسه‌ی با مطالعات گذشته عدد بالاتری به دست آمد. در مطالعه‌ی Lima (۲۶) متوسط FMD در ۶۲ بیمار ۵ درصد و در ۳۵ فرد سالم ۱۴/۶ درصد به دست آمد و در مطالعه‌ی EI-magandi (۱۰) متوسط FMD در ۶۲ بیمار ۶/۹ درصد در ۳۸ فرد سالم ۱۳/۷ درصد به دست آمد. علت این تفاوت چند عامل می‌تواند باشد،

الف) در مطالعه‌ی فعلی FMD را بر حسب دیامتر شریانی ۹۰ ثانیه بعد از خالی کردن کاف فشارسنج محاسبه کردیم؛ در صورتی که در دو تحقیق گذشته FMD را بر حسب دیامتر شریان براکیال ۶۰ ثانیه پس از خالی کردن کاف به دست آوردند و این زمان بیشتر در مطالعه‌ی ما، فرصت طولانی‌تری به شریان براکیال برای اتساع می‌دهد؛ ب) افراد تحت بررسی این مطالعه هیچ محدودیتی در مورد داروهای مصرفی، ناشتا بودن یا نبودن و داشتن بیماری‌های همراه مثل دیابت، فشارخون و ... نداشتند. در صورتی که در مطالعه‌ی Lima افراد تحت مطالعه هیچ داروی ضد فشار خون، ضد چربی، ضد دیابت را حداقل در ۳ ماه گذشته مصرف نکرده بودند و علاوه بر این بیماری همراه دیگری نیز نداشتند. در مطالعه‌ی EI-magandi تمامی افراد ناشتا بودند و از ۲۴ ساعت قبل از مطالعه نیز داروی ضد فشارخونشان قطع شده بود؛ ج) افراد طبیعی مورد بررسی، همگی در سنین ۱۸-۳۲ سال بودند و تعداد آنها نیز محدود (۱۸ نفر) بود که این می‌تواند توضیح دهنده‌ی عدد بالاتر FMD در افراد گروه شاهد نسبت به مطالعات گذشته باشند؛ د) شاید بتوان نژاد جمعیت مورد مطالعه را در علت این تفاوت دخیل دانست، به‌طوری‌که دو مطالعه‌ی گذشته در جمعیت غربی (آمریکا و انگلیس) انجام گرفت و مطالعه‌ی ما در جمعیت ایرانی صورت گرفت.

در این مطالعه طبق تعریف، FMD مختل مقادیر کمتر از ۸/۹۶ درصد در نظر گرفته شد و به این ترتیب ۴۱ بیمار از ۸۴ بیمار (۴۸/۸ درصد بیماران) اختلال FMD داشتند. در مطالعه‌ی نیکپور (۳) (۹۲ بیمار و ۱۵ فرد سالم) با همین تعریف از اختلال FMD مقادیر FMD کمتر از ۶/۶ درصد به عنوان اختلال FMD

نظر گرفته شد و با این حساب ۲۲/۸ درصد بیماران اختلال FMD داشتند که به وضوح این درصد کمتر از درصد به دست آمد از مطالعه ما می باشد.

علت این تفاوت می تواند به خاطر نوع انتخاب بیماران باشد، زیرا بیماران لوپوس مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا (س) بیشتر بیماران با بیماری های پیشرفته و با درگیری های چند عضو و با بیماری های هم زمان متعدد بودند.

طبق آنالیزهای صورت گرفته FMD مختل ارتباط معنی داری با سن بیمار، طول دوره ی بیماری، فعالیت بیماری، درمان برای HTN، HLP، DM و APS هیپوترئیدی، وجود آنتی بادی های آنتی کاردیو لپین و anti ds DNA و سابقه ی نفروپاتی لوپوس و همچنین سابقه ی دریافت پالس سیکلوفسفامید نداشت. در زیر گروه های تحت بررسی (مثل گروه DM، HTN و ...) درصد اختلال FMD در محدوده ی ۴۸/۸ درصد کل افراد SLE بود. این نتایج مشابه نتایج مطالعات Lima، EI-magandi و تا حدی مطالعه ی نیکپور بود با این تفاوت که در مطالعه ی نیکپور تنها سن بالاتر بیماران و استفاده از داروهای ضد فشارخون با اختلال FMD ارتباط معنی داری داشت.

همچنین در جمعیت بیمار مورد بررسی، اگر بیماران با ریسک فاکتورهای شناخته ی شده ی قلبی و عروقی (فشارخون شریانی، هیپرلیپیدمی، دیابت، سیگار کشیدن) را از مطالعه خارج کنیم، بازهم در بیماران باقی مانده، FMD و PTD و PFG مختل درصد بالایی خواهد داشت، که نشان دهنده ی آن است که خود لوپوس نهایی، یک عامل مهم در ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیوم می باشد و این نتیجه، شبیه نتیجه ی مطالعه EI-Magandi می باشد (۱۰).

چنین، به نظر می رسد که بیماری لوپوس به خاطر وضعیت التهابی که در بدن ایجاد می کند و به واسطه ی واسطه های التهابی همانند (۲۸، ۳) و افزایش سطح PAI1 (۲۹) و همچنین وجود کمپلکس های ایمنی، می تواند به اندوتلیوم عروقی آسیب برساند و اندکس FMD را مختل کند. پس با این استدلال منطقی خواهد بود، اگر در نظر بگیریم که در صورت شعله ور شدن بیماری لوپوس و Bilag score بالاتر که در آن سیستم ایمنی و التهابی به شدت فعال می شود در مقایسه با حالت خاموش بیماری و Bilag score پایین تر، FMD اختلال بیشتری داشته باشد. ولی در مطالعه ی ما، چنین نتیجه ای که حاکی از تأثیر Bilag score بر عدد FMD باشد به دست نیامد. علت این امر به خاطر ماهیت مطالعه ی ما (مقطعی) و مقایسه ی بین دو گروه مختلف از بیماران است. به طوری که اگر در یک مطالعه ی آینده نگر و در یک گروه از بیماران، FMD را در حالت افزایش فعالیت بیماری در مقایسه با حالت خاموش بیماری مقایسه کنیم، نتایج مفید به دست خواهد آمد.

در کل به نظر می رسد که اختلال FMD نشان دهنده ی یک مسیر مشترک انتهایی یا جمع جبری تمام ریسک فاکتورهای شناخته شده و شناخته نشده و همچنین فاکتورهای محافظت کننده قلبی عروقی بر روی عملکرد اندوتلیوم عروقی باشد، به طوری که هر یک از فاکتورها، از جمله فاکتورهای مربوط به لوپوس (مثل طول دوره ی بیماری، میزان فعالیت بیماری، وجود سندرم آنتی فسفولیپید، سابقه ی نفروپاتی لوپوس و سابقه ی دریافت پالس سیکلوفسفامید) به تنهایی قادر به توجیه کردن FMD مختل نیستند و لذا مجموع تمام ریسک فاکتورها مثل ریسک فاکتورهای فرامینگهام که

در بیماران SLE تحت بررسی ما (جدول ۱) نیز شیوع بالایی دارند و ریسک فاکتورهای مرتبط با لوپوس در ایجاد اختلال FMD نقش دارند.

شیوع زندگی بدون تحریک طبق استانداردهای پذیرفته شده اگر چه به طور دقیق در بیماران تحت بررسی به دست نیامد، ولی می توان انتظار داشت که در بیماران لوپوس به علت فعالیت بیماری و تلاش در جهت در معرض نور خورشید قرار نگرفتن (به علت فتوسنسیتیوی) و مشکلات طبی متعددی که دارند، زندگی کم تحرک بیشتری داشته باشند.

علاوه بر این، عوامل دیگری نیز می توانند بر عملکرد اندوتلیوم عروقی مؤثر باشند، همانند تأثیر هورمون‌ها، سطح هموسیستین خون و سطح نیتریک اکسید سنتتاز اینهیبیتور خون (NOS) (۳) که در بیماران لوپوس و ارتباط آنها با اختلال FMD، قابل بررسی می باشد و خود نیازمند یک مطالعه جداگانه است.

متوسط PTD در ۸۴ بیمار تحت مطالعه‌ی ما ۲۴/۷ درصد در مقایسه با ۷/۶ درصد افراد گروه شاهد به دست آمد، این تعداد در مطالعه‌ی Lima ۱۴ درصد در افراد بیمار و ۱۶ درصد در افراد گروه شاهد بود که نشان دهنده‌ی PTD بالاتر در افراد تحت این مطالعه می باشد.

طبق تعریف PTD مختل، ۱۷/۹ درصد بیماران ما و ۵/۵ درصد افراد گروه شاهد PTD مختل داشتند. همچنین PTD مختل ارتباط معنی داری با هیچ کدام از وضعیت‌های همراه مورد بررسی نداشت ولی در میان زیر گروه‌های لوپوس تحت بررسی افراد با سندرم آنتی فسفولیپید، با ۲۷/۴ درصد اختلال PTD نسبت به کل افراد SLE، PTD مختل تری داشتند، اگرچه

اختلاف معنی دار نبود، این نتیجه تا حدودی مشابه با نتیجه‌ی مطالعه‌ی Lima است. این درصد به نسبت بالای اختلال PTD در افراد لوپوس تحت بررسی، به خصوص در زیر گروه با سندرم آنتی فسفولیپید، نشان دهنده‌ی سختی و قابلیت اتساع کمتر جدار عضلانی شریان در اثر فرآیندهای مربوط به لوپوس می باشد که به نظر می رسد ارتباطی با عملکرد آندوتلیوم عروقی نداشته باشد.

متوسط PFG در افراد بیمار مورد بررسی ۱۶/۴ درصد و افراد گروه شاهد ۱۲/۱۲ درصد به دست آمد و در مجموع ۲۵ درصد بیماران PFG مختل داشتند (در مقایسه با ۵/۵ درصد افراد گروه طبیعی با PFG مختل). PFG مختل نیز همانند FMD مختل ارتباط معنی داری با سن، طول دوره‌ی بیماری، فعالیت بیماری، وجود سندرم آنتی فسفولیپید، وجود آنتی بادی‌های آنتی کاردیولیپین و Anti ds DNA و بیماری‌های همراه مثل DM، HTN، HLP، هیپوتیروئیدی و سابقه‌ی نفروپاتی لوپوس و دریافت پالس سیکلوفسفامید نداشت. تمام زیر گروه‌های تحت بررسی نیز درصد اختلال تقریباً مشابهی از اختلال PFG (حدود ۲۵ درصد) داشتند. PFG نیز همانند PMD اختلال عملکرد اندوتلیوم را (البته با دقت بیشتری) نشان می دهد و همانند FMD نشان دهنده‌ی مجموع جبری اثرات مختل کننده و محافظت کننده‌ی قلبی عروقی بر روی عملکرد اندوتلیوم می باشد.

سونوداپلر شریان براکیال جهت محاسبه‌ی FMD، PTD و PFG یک اقدام راحت و غیر تهاجمی، ارزان و قابل تکرار برای ارزیابی عملکرد اندوتلیوم می باشد و در صورتی که توسط یک فرد با تجربه صورت بگیرد می تواند وسیله‌ای مناسب جهت اسکرین مراحل

(۳)، توصیه می‌شود که در بیماران SLE با اختلال عملکرد اندوتلیوم، با اصلاح ریسک فاکتورهای شناخته شده‌ی قلبی عروقی، سعی در بهبود آن صورت بگیرد؛ با انجام سونوداپلر شریان براکیال آن را پیگیری نمود و با این وسیله حتی الامکان از گسترش آترواسکلروز در بیماران SLE پیشگیری کرد.

اولیه‌ی آترواسکلروز در نظر گرفته شود. لذا توصیه ما بر این است که در بیماران SLE و شاید سایر افراد، از سونوگرافی داپلر شریان براکیال به‌عنوان یک تست اسکرین برای بررسی سلامت عملکرد اندوتلیوم استفاده گردد و با توجه به این که اختلال عملکرد اندوتلیوم بالقوه قابل برگشت است

## References

1. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22(7): 1259-64.
2. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. London: McGraw-Hill Professional; 2001. P. 1960-7.
3. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(2): 329-viii.
4. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60(2): 221-5.
5. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(5): 408-15.
6. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3159-67.
7. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation* 2000; 102(13): 1470-2.
8. Heibel RH, O'Toole JD, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Reddy SP, Shaver JA. Coronary arteritis in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1976; 69(5): 700-3.
9. Homcy CJ, Liberthson RR, Fallon JT, Gross S, Miller LM. Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus in the young patient: report of six cases. *Am J Cardiol* 1982; 49(2): 478-84.
10. El Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004; 110(4): 399-404.
11. Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3168-75.
12. Nikpur M, Urowitz MB, Gladman DD. Relationship between scintigraphic myocardial perfusion defects and coronary angiographic findings in patients with SLE [Abstract F 28]. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (12): 4090.
13. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 505-10.
14. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 540-56.
15. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, Takahashi T, Kitadai M, Hatanaka Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32(7): 1539-45.
16. Koshiyama H, Tanaka S, Minamikawa J. Effect of calcium channel blocker amlodipine on the intimal-medial thickness of carotid arterial wall in type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6): 894-6.
17. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39(4): 287-324.
18. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the

- human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5): 1235-41.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(6): 1468-74.
  20. Hijmering ML, Stroes ES, Pasterkamp G, Sierevogel M, Banga JD, Rabelink TJ. Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis* 2001; 157(2): 369-373.
  21. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86(7): 447-58.
  22. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(7): 902-6.
  23. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84(5): 1984-92.
  24. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111-5.
  25. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2): H1397-404.
  26. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F, Jr., Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 292-7.
  27. Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, Harel F, Tardif JC. Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1999; 84(8): 952-4, A8.
  28. Sitges M, Roig E, Morales M, Azqueta M, Perez VF, Pare C, et al. [Impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in idiopathic dilated cardiomyopathy is related to severe left ventricular dysfunction and elevated serum tumor necrosis factor levels]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(5): 477-83.
  29. Somers EC, Marder W, Kaplan MJ, Brook RD, McCune WJ. Plasminogen activator inhibitor-1 is associated with impaired endothelial function in women with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 271-80.

Received: 25.5.2008

Accepted: 3.11.2008

## The Prevalence of Endothelial Dysfunction in Female SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Patients and its Risk Factors

Zahra Seyyedbonakdar MD<sup>\*</sup>, Bijan Ahmadi MD<sup>\*\*</sup>, Sayyed Mohammad Hashemi MD<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Assistant Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>\*\*</sup>Resident of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>\*\*\*</sup>Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

### Background:

#### Abstract

Atherosclerosis has a high prevalence in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and the vascular endothelial dysfunction is the earliest stage of the atherosclerosis. The aim of this study was to evaluate the prevalence of vascular endothelial dysfunction and its risk factors in SLE women and then to identify its correlation with the disease activity, duration and concomitant conditions in these patients.

### Methods:

Eighty four female SLE patients and 18 healthy young female were included in the study. The vascular endothelial function was evaluated via ultrasonographic assessment of the brachial artery diameter to determine flow mediated dilation (FMD) and Post TNG dilation-FMD gap (PFG) indexes. The FMD index, one standard deviation lower than mean FMD of the control group was considered as impaired FMD and PFG index one standard deviation more than mean PFG of the control group was defined as impaired PFG.

### Findings:

SLE patients had higher prevalence of impaired FMD than healthy subjects (48.8 vs. 5.5%). The prevalence of impaired PFG in SLE cases and healthy subjects was 25 and 5.5%, respectively. FMD and PFG impairment did not have any significant correlation with disease activity, duration, the presence of the anti-dsDNA, anticardiolipin antibodies, antiphospholipid syndrome, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypothyroidism, history of lupus nephropathy, and history of receiving cyclophosphamid pulses.

### Conclusion:

The vascular endothelial dysfunction is very prevalent in SLE patients and no specific factor alone can explain this finding.

### Key words:

**Vascular endothelial dysfunction, Atherosclerosis, Systemic lupus erythematosus.**

### Page count:

15

### Tables:

3

### Figures:

3

### References:

29

### Address of Correspondence:

Bijan Ahmadi, Resident of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

E-mail: ay\_bijan@yahoo.com