مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۲۸/هفته دوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱/۷

رابطه‌ی میزان پروتئین واکنشی C (CRP) موجود در خون وریدی با میزان آن در پلاک آتروسکلروز و شدت پلاک در بیماران مبتلا به دیابت تحت عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر

دکتر شقایق حق‌جوی جوانمرد[۱]، دکتر سید محسن میرمحمدصادقی[۲]، دکتر سید محمد هاشمی جزی[۳]، حوریا سیدحسینی قهه[۴]، اعظم مسیبی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آتروسکلروز به عنوان یک بیماری التهابی مزمن شناسایی شده است که مولکول‌های متعدد التهابی در فرایند پیشرفت آن دخیل می‌باشند. پروتئین واکنشی C (C-reactive protein یا CRP) به عنوان شناخته شده‌ترین بیومارکر قابل اندازه‌گیری برای پیشرفت بیماری، ناپایداری و شکنندگی پلاک مورد توجه است. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین میزان CRP خون وریدی با میزان CRP در پلاک در بیماران کاندید عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر (CABG یا Coronary artery bypass graft surgery) طراحی شد.

روش‌ها: این مطالعه روی ۲۲ بیمار مرد مبتلا به دیابت کاندید انجام عمل جراحی CABG انجام گرفت. نمونه‌ی خون وریدی بیماران قبل از عمل برای تعیین CRPگرفته شد. نمونه‌ی پلاک آتروسکلروتیک عروق کرونر نیز طی عمل جراحی از جدار رگ خارج شد و از نظر میزان بیان CRP و نسبت اینتیما به مدیا (IMR) مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفت و غلظت hsCRP در خون وریدی با روش ELISA تعیین گردید.

یافته‌ها: بین شدت بیان CRP در پلاک آتروسکلروز و غلظت hsCRP در خون وریدی رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت؛ اما بین غلظت hsCRP در نمونه‌ی خون وریدی و شدت آتروسکلروز (میزان IMR) رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: افزایش CRP نشانگر وجود التهاب سیستمیک در بدن است و با شدت آتروسکلروز ارتباط معنی‌داری دارد؛ این یافته می‌تواند یک بیومارکر قابل اعتماد از وضعیت پیشرفت بیماری باشد؛ اما با وجود CRP در پلاک، رابطه‌ای بین بیان CRP در پلاک و غلظت hsCRP در نمونه‌ی خون وریدی و شدت آتروسکلروز دیده نشد.

واژگان کلیدی: پروتئین واکنشی C، آتروسکلروز کرونر، جراحی عروق کرونر

ارجاع: حق‌جوی جوانمرد شقایق، میرمحمدصادقی سید محسن، هاشمی جزی سید محمد، سیدحسینی قهه حوریا، مسیبی اعظم. **رابطه‌ی میزان پروتئین واکنشی C (CRP) موجود در خون وریدی با میزان آن در پلاک آتروسکلروز و شدت پلاک در بیماران مبتلا به دیابت تحت عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۸): ۲۵۴-۲۴۷

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استاد، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- کارشناس ارشد زیست‌شناسی- بیوشیمی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۵- کارشناس ارشد، گروه پرستاری، بیمارستان کاشانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شقایق حق‌جوی جوانمرد
Email: shaghayeghhaghjoo@yahoo.com

www.SID.ir

مقدمه

آترواسکلروز عروق کرونر قلب، شایع‌ترین علت عوارض و مرگ و میر قلبی در دنیا است (۱). پیدا کردن بیومارکرهای قابل اندازه‌گیری در خون که بیانگر وضعیت پلاک آتروسکلروز در رگ بیمار باشد، بسیار مطلوب است. بیومارکرها به طور معمول مولکول‌هایی از جنس پروتئین و قابل اندازه‌گیری در پلاسما هستند که در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی بیماری‌ها ارزشمند می‌باشند. بیومارکرهای هر بیماری، نظیر آرتروسکلروز، باید نشان دهنده‌ی وضعیت پاتولوژیک بیماری باشند و اطلاعاتی در مورد پیشرفت بیماری بدهند (۲).

هم‌اکنون، بسیاری از شواهد به دست آمده نشان می‌دهد که واکنش‌های التهابی نقشی اساسی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی- عروقی دارند؛ به نحوی که، می‌توان آترواسکروز را نوعی التهاب کنترل نشده و مزمن اینتیمای شریان‌ها در نظر گرفت (۳). در طی سال‌های گذشته، تلاش بسیاری برای کشف و کنترل عوامل مؤثر در این واکنش‌ها صورت گرفته که منجر به روشن شدن بسیاری از ابهامات در مورد چگونگی شکل گیری و پیشرفت پلاک‌های آترواسکلروزی گردیده است؛ از جمله‌ی مولکول‌هایی که به نظر می رسد در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشد، C-reactive protein (CRP) است. این پروتئین با وزن مولکولی ۲۳ کیلودالتون متعلق به دسته‌ای از پروتئین‌ها به نام Pentraxinها است و در حالت عادی، به صورت پنتامر در گردش خون وجود دارد (۴).

اولین بار، این پروتئین توسط William S. Tillett و Thomas Francis در سال ۱۹۳۰ در طی بررسی پاسخ ایمنی بیماران به عفونت Pneumococcal Pneumonia کشف گردید (۶-۵). CRP یکی از پروتئین‌های فاز حاد می‌باشد که در پاسخ به واکنش‌های التهابی (مانند عفونت‌ها، سرطان‌ها و بیماری‌های مزمن التهابی) توسط هپاتوسیت‌ها تولید و به داخل خون آزاد می‌گردد (۷).

تولید این پروتئین توسط سلول‌های کبد، به طور کلی توسط سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ (IL-1)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و Tumor necrosis factor (TNF-α) تنظیم می‌شود؛ به طوری که، در طی یک واکنش التهابی غلظت آن از ۰/۸ mg/l با یک افزایش ۱۰۰۰ برابری در ظرف ۴۸ ساعت، به غلظتی حدود ۱۰ mg/l می‌رسد (۷-۵). از آن جایی که، CRP به عنوان یک واسطه‌ی التهابی از حساسیت بالایی برخوردار است و با در نظر گرفتن ماهیت التهابی آترواسکروز، از غلظت خونی این ماده به عنوان یک نشانگر برای تعیین شدت و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی استفاده می‌شود (۹-۸).

با توجه به این که، ارتباط بین میزان CRP موجود در پلاک با CRP خون وریدی تا کنون بررسی نشده است، این تحقیق با هدف تعیین رابطه‌ی میزان CRP در خون وریدی بیماران مبتلا به آترواسکلروز با میزان CRP موجود در پلاک انجام شد.

روش‌ها

بیماران

این مطالعه با روش نمونه‌گیری آسان بر روی ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت کاندید عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر (Coronary artery bypass graft surgery یا CABG) مراجعه کننده به بیمارستان شهید چمران و یا سینای اصفهان، از بهار ۱۳۸۹ تا پاییز ۱۳۹۰، انجام

Archive of SID
www.SID.ir

شد. بیماران مرد کاندید انجام عمل جراحی CABG الکتیو علاقمند به شرکت در این تحقیق وارد شدند. بیمارانی که دارای موارد بدخیمی، عفونت طی ۶ ماه گذشته و بیماری مزمن التهابی و نیز افراد مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی با تأیید پزشک مربوط از مطالعه خارج شدند. کلیه‌ی موارد مربوط به اخذ مجوز پژوهش از دانشکده‌ی پزشکی اصفهان و معرفی و دریافت مجوز کتبی از سوی مدیر بیمارستان و نیز سرپرستار بخش جراحی قلب و رییس گروه جراحان قلب، در بیمارستان‌های ذکر شده، نیز انتخاب نمونه‌ها از بین بیماران حایز شرایط، و نیز اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی پس از توضیحات کافی در مورد اهداف پژوهش توسط پژوهشگر انجام شد.

از بیماران شرکت کننده در طرح، نمونه‌ی خون قبل از عمل برای تعیین میزان CRP گرفته شد. پلاسمای نمونه‌ی خون، پس از سانتریفوژ به مدت ده دقیقه با ۲۵۰۰ دور در ثانیه جدا شد و در میکروتیوب در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری گردید. در این بیماران، نمونه‌ی رگ آتروسکلروتیک در همان اتاق عمل در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H & E) از نظر تعیین نسبت اینتیما به مدیای پلاک، مورد بررسی قرار گرفت.

اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی hsCRP (High-sensitivity C-reactive protein)

برای اندازه‌گیری غلظت hsCRP درخون وریدی از کیت شرکت IBL ساخت آلمان استفاده شد. ابتدا، یک رقت ۱:۱۰۰ از سرم‌های بیماران و استاندارد و سپس یک رقت ۱:۱۰۰۰ از مخلوط فوق تهیه گردید. به این منظور، ابتدا ۵۰ میکرولیتر از نمونه‌ی مورد نظر برداشته و با ۴۵۰ میکرولیتر بافر رقیق کننده مخلوط شد. سپس، به هریک از چاهک‌های پلیت، که با آنتی‌بادی علیه CRP پوشانده شده بود، ۹۰ میکرولیتر بافر رقیق کننده و ۱۰ میکرولیتر نمونه‌ی آماده شده ریخته شد و پلیت، ۳۰ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفت؛ پس از ۳ بار شستشو، ۱۰۰ میکرولیتر از بافر Conjugate به پلیت اضافه شد و ۳۰ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفت؛ سپس، دوباره ۳ بار پلیت با بافر شستشو داده و ۱۰۰ میکرولیتر محلول Chromogenic به هر چاهک اضافه شد؛ پس از قرار دادن پلیت به مدت ۱۰ دقیقه در اتاق تاریک، ۵۰ میکرولیتر محلول متوقف کننده‌ی واکنش به آن اضافه شد و چاهک‌ها در طول موج ۴۵۰ nm توسط Elisa reader خوانده شد.

بررسی‌های بافت‌شناسی

برای تعیین نسبت اینتیما به مدیا (IMR یا Intima/media ratio) در پلاک، نمونه‌های رگ فیکس شده در فرمالین، با دستگاه اتوتکنیکون به ترتیب تحت آب‌گیری، شفاف سازی و آغشته سازی به پارافین قرار گرفت. سپس، با استفاده از دستگاه میکروتوم، مقاطع بافتی ۴ میکرومتری به صورت سریال تهیه گردید و ۳ مقطع به روی هر لام منتقل شد. ضخامت اینتیما و مدیا با میکروسکوپ نوری اندازه‌گیری شد. برای افزایش دقت و کاهش احتمال خطا، این کار حداقل در ۳ مقطع به طور جداگانه انجام گرفت. سپس، میانگین حاصل از این ۳ بار اندازه گیری به صورت نسبت ضخامت اینتیما به مدیا گزارش گردید.

بعد از دپارافینه شدن، ۳ مقطع دیگر از هر نمونه با H & E یا آنتی‌بادی ضد CRP محصول شرکت

Archive of SID
www.SID.ir

سیگمای آلمان رنگ آمیزی شد. به این منظور، ابتدا مقاطع به مدت نیم ساعت مورد انکوباسیون با آنتی‌بادی CRP با رقت ۱/۱۰۰ قرار گرفت؛ سپس، توزیع آنتی‌بادی با به کار بردن محلول دی‌آمینوبنزیدین (DAB) (Abcam, USA) آشکار شد. در پایان، مقاطع بافتی با میکروسکوپ نوری Olympus با بزرگ نمایی ۴۰۰ بررسی شد و سلول‌های قهوه‌ای در ۱۰ فیلد انتخابی تصادفی از هر نمونه‌ی بافتی شمارش گردید.

برای تجزیه و تحلیل کیفی رنگ پذیری، شدت رنگ پذیری برای تعیین وجود CRP در بافت آترواسکلروتیک درجه بندی شد (رنگ پذیری خارج سلول). به هر نمونه، بر حسب رنگ پذیری از نمره‌ی ۰ تا ۳+ داده شد. بدون رنگ پذیری ۰، کمتر از ۳۰ درصد رنگ پذیری خارج سلول ۱+، ۶۰-۳۰ درصد رنگ پذیری خارج سلولی ۲+ و بیش از ۶۰ درصد رنگ پذیری خارج سلول ۳+ گرفت. بررسی‌ها توسط پاتولوژیستی که از روند و سوابق بالینی بیماران بی‌اطلاع بود، انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های به دست آمده، با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون‌های ضریب همبستگی Pearson (Correlation) و ضریب همبستگی Spearman تجزیه و تحلیل شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۲۲ بیمار با شرایط مد نظر در این مطالعه، بررسی شدند. همه‌ی بیماران مرد بودند و سایر ویژگی‌های آنان در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. مشخصات بیماران مورد مطالعه

شرایط بیمار	
سن (میانگین ± انحراف معیار)	۵۹/۸ ± ۴/۵
پرفشاری خون [تعداد (درصد)]	۱۸(۸۲)
اعتیاد [تعداد (درصد)]	۱۰(۴۵)
سیگار [تعداد (درصد)]	۶(۲۷)
هیپرکلسترولمی [تعداد (درصد)]	۱۸(۸۲)
مصرف داروی ضد چربی خون [تعداد (درصد)]	۱۴(۶۴)
مصرف داروی ضد فشار خون [تعداد (درصد)]	۱۸(۸۲)
مصرف داروی ضد دیابت [تعداد (درصد)]	۱۱(۵۰)
مصرف داروی ضد انعقاد [تعداد (درصد)]	۲۲(۱۰۰)
مصرف داروی ضد آریتمی [تعداد (درصد)]	۴(۱۸)

میانگین غلظت hsCRP در نمونه‌ی خون وریدی قبل از عمل در بیماران برابر ۳/۸۸ mg/l ± ۱۰/۳۶ بود؛ با توجه به این که غلظت بالاتر از ۳ mg/l نشان دهنده‌ی خطر بالایی برای بیماری‌های قلبی- عروقی (CVD یا Cardiovascular disease) می‌باشد، میزان خطر در این بیماران بالا بود.

نتایج به دست آمده از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مولکول CRP در نمونه‌های پلاک آتروسکلروز در بیماران نشان داد که در ۴۲/۹ درصد از پلاک‌های جدا شده، CRP وجود داشت؛ ۱۴/۸ درصد از موارد، نمره‌ی رنگ پذیری ۲ و ۱۸/۱ درصد نیز نمره‌ی رنگ پذیری ۳ داشتند؛ ۶۷/۱ درصد نیز دارای نمره‌ی ۱ یا صفر بودند.

میزان IMR نیز در پلاک‌های آتروسکلروز ۰/۱۵ ± ۰/۸۶ بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین شدت بیان پروتئین CRP در پلاک آتروسکلروز با میزان غلظت hsCRP در خون وریدی رابطه آماری معنی‌دار

Archive of SID
www.SID.ir

وجود ندارد (P > ۰/۰۵). همچنین، بین شدت بیان پروتئین CRP در پلاک آتروسکلروز با میزان IMR نیز ارتباط آماری معنی‌داری گزارش نشد (P > ۰/۰۵)؛ اما بین غلظت hsCRP در نمونه‌ی خون وریدی و شدت آتروسکلروز (میزان IMR) رابطه‌ی آماری معنی‌دار دیده شد (P < ۰/۰۵).

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بین شدت بیان CRP در پلاک آتروسکلروز و غلظت hsCRP درخون وریدی رابطه‌ی معنی‌داری وجود ندارد؛ اما بین غلظت hsCRP در نمونه‌ی خون وریدی و شدت آتروسکلروز (میزان IMR) رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت.

امروزه، تعدادی از نشانگرهای التهابی همراه با بروز آنژین‌های قلبی شناخته شده‌اند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به CRP (۱۰)، فیبرینوژن (۱۱)، IL-6 (۱۲) و IL-18 اشاره کرد. مطالعات گسترده نشان داده است که افزایش CRP در پلاسما، همانند سایر نشانگرهای بیماری قلبی- عروقی، باید به عنوان یک عامل خطرساز مورد توجه قرار گیرد (۱۴-۱۳). با این وجود، و در کنار شواهدی از وجود CRP در پلاک، هنوز معلوم نیست که آیا CRP تنها یک بیومارکر است یا در روند پیشرفت آتروسکلروز نیز نقش دارد؛ و آیا، میزان سطح سرمی آن می‌تواند تابعی از میزان بیان آن در پلاک باشد؟

افزایش CRP یکی از نشانگرهای وجود بیماری‌های قلبی- عروقی است؛ به علاوه، مطالعات نشان داده است که میزان CRP در بیماران مبتلا به دیابت بیشتر از دیگر افراد می‌باشد. CRP در دیواره‌ی رگ‌ها بیان می‌شود و این امر می‌تواند، باعث فعال شدن کانون‌های التهابی در پلاک و شکنندگی آن شود. عملکرد CRP در تحریک عوامل التهابی نیز به پاره شدن پلاک کمک می‌کند (۱۶-۱۵).

Sun و همکاران نشان دادند که ارتباط مستقیمی بین میزان CRP پلاسما و اترواسکلروز در بیماران هایپرکلسترلمی وجود دارد (۱۷).

از آن جایی که اترواسکلروز دارای مراحل التهابی است، بسیاری از سلول‌های التهابی نظیر ماکروفاژها و Foam cell شروع به ترشح انواع سایتوکین می‌کنند که این امر، باعث تحریک کبد در بیان ژن CRP و افزایش سنتز آن می‌شود (۱۷). اولین سلولی که در مراحل ابتدایی اترواسکلروز به دیواره رگ فراخوانده می‌شود، مونوسیت است (۱۸). در دیواره‌ی رگی، مونوسیت‌ها به ماکروفاژ تمایز می‌یابند که پیش‌ساز Foam cell است و قادر به تولید CRP می‌باشد (۱۹).

به علاوه، CRP توسط سلول‌های عضله‌ی صاف در پلاک اترواسکلروز انسانی بیان می‌شود (۲۰). Calabro و همکاران بررسی کردند که سلول‌های ماهیچه‌ی صاف رگی کشت داده شده نیز CRP بیان می‌کنند (۲۱).

از طرفی پیشنهاد شده است که علاوه بر سلول‌های ماهیچه‌ی صاف، سلول‌های اندوتلیال نیز می‌توانند یکی از منابع تولید CRP در رگ باشند. افزایش بیان CRP در بیماران با سندرم حاد عروق کرونر (Acute coronary syndrome)، در مقایسه با بیماران آنژین ثابت و نیز در بیماران با درمان استاتین کاهش می‌یابد. این نتایج پیشنهاد می‌کند که CRP موجود در ضایعه می‌تواند از سلول‌های دیواره‌ی رگ منشأ بگیرد (۲۳-۲۲). منشأ متفاوت CRP پلاک می‌تواند توجیه کننده‌ی عدم ارتباط سطح سرمی

Archive of SID
www.SID.ir

CRP و میزان بیان آن در پلاک باشد.

در این بررسی، مطالعه‌ای به منظور نشان دادن تغییرات آترواسکلروز (IMR و اندازه‌ی پلاک) و التهاب (hsCRP) در مردانی که به تازگی مبتلا به دیابت شده‌اند و یا در افرادی که دیابت تأیید شده‌ی قبلی داشتند، در مقایسه با افراد سالم انجام شد. یافته‌ها نشان داد که بین IMR و اندازه‌ی پلاک کاروتید در گروه‌ها، تفاوت آماری معنی‌دار وجود دارد؛ در مطالعه‌ی Sigurdardottir و همکاران، این نسبت بین افرادی که به تازگی دیابت آن‌ها تشخیص داده شده بود، بیشتر از افراد سالم و در گروهی که دیابت تأیید شده داشتند، در مقایسه با گروه سالم بالاتر بود (۲۴).

همچنین در مطالعه‌ی ما، در گروه مبتلا به دیابت، IMR به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بود.

Ahmad و همکاران نشان دادند که غلظت نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد و در بیماران مبتلا به دیابت دچار CHD (Coronary heart disease) بالاتر از بیماران بدون CHD بود (۲۵).

Tanaka و همکاران رابطه‌ی CRP و پارگی پلاک و پیش‌آگهی سکته‌ی حاد قلبی را بررسی و مشاهده نمودند که بین میزان CRP وریدی و تعداد پلاک‌های پاره شده رابطه‌ی معنی‌دار وجود داشت (۲۶). در مطالعه‌ای مشابه، Hong و همکاران میزان CRP وریدی در افراد دچار پارگی پلاک زا بیشتر از افراد بدون پارگی گزارش کردند؛ هر چند پس از یک سال، بین CRP و پارگی پلاک و پیش‌آگهی سکته‌ی حاد قلبی همبستگی معنی‌داری وجود نداشت (۲۷).

به طور کلی، نتایج ما به نفع این است که گرچه CRP افزایش یافته که نشانگر وجود التهاب سیستمیک در بدن است، با شدت آتروسکلروز به نحو معنی‌داری ارتباط دارد، اما رابطه‌ای بین بیان CRP در پلاک و شکنندگی آن وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح پژوهشی شماره‌ی ۲۸۷۰۵۹ مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله از سرکار خانم معاونیان و سایر افرادی که در انجام این طرح ما را یاری و مساعدت نمودند، تشکر می‌گردد.

References

1. Blaha MJ, Nasir Kh, Blumenthal RS. Statin therapy for healthy men identified as "increased risk". JAMA 2012; 307(14): 1489-90.
2. Gossl M, Versari D, Hildebrandt H, Mannheim D, Olson ML, Lerman LO, et al. Vulnerable plaque: detection and management. Med Clin North Am 2007; 91(4): 573-601.
3. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol 2006; 6(7): 508-19.
4. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J Biol Chem 2004; 279(47): 48487-90.
5. Agrawal A. CRP after 2004. Mol Immunol 2005; 42(8): 927-30.
6. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. Circulation 2004; 109(21 Suppl 1): II11-II14.
7. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. J Periodontol 2008; 79(8 Suppl): 1544-51.
8. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998; 279(18): 1477-82.
9. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive

Archive of SID
www.SID.ir

protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998; 98(8): 731-3.
10. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996; 93(7): 1354-63.
11. Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. Am J Cardiol 2001; 88(4A): 2F-9F.
12. Oliver MF, Davies MJ. The atheromatous lipid core. Eur Heart J 1998; 19(1): 16-8.
13. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am J Med 2004; (116 Suppl 6A): 9S-16S.
14. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005; 352(1): 20-8.
15. Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J, Carvajal A, Juan-Babot JO, Iborra E, et al. Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques. Stroke 2006; 37(5): 1200-4.
16. Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Matsui K, Mori T, et al. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(8): 1398-404.
17. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, et al. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. Am J Pathol 2005; 167(4): 1139-48.
18. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2): 115-26.
19. Haider DG, Leuchten N, Schaller G, Gouya G, Kolodjaschna J, Schmetterer L, et al. C-reactive protein is expressed and secreted by peripheral blood mononuclear cells. Clin Exp Immunol 2006; 146(3): 533-9.
20. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. Am J Pathol 2001; 158(3): 1039-51.
21. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation 2003; 108(16): 1930-2.
22. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. Curr Diabetes Rev 2010; 6(1): 27-34.
23. Andrie RP, Bauriedel G, Braun P, Hopp HW, Nickenig G, Skowasch D. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: Correlation with serum C-reactive protein, angioscopic findings, and modification by statins. Atherosclerosis 2009; 202(1): 135-43.
24. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Preclinical atherosclerosis and inflammation in 61-year-old men with newly diagnosed diabetes and established diabetes. Diabetes Care 2004; 27(4): 880-4.
25. Ahmad J, Ahmned F, Siddiqui MA, Khan AR, Katyal P, Hameed B, et al. Inflammatory markers, insulin resistance and carotid intima-media thickness in North-Indian type 2 diabetic subjects. J Assoc Physicians India 2007; 55: 693-9.
26. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005; 45(10): 1594-9.
27. Hong YJ, Mintz GS, Kim SW, Okabe T, Bui AB, Pichard AD, et al. Impact of plaque rupture and elevated C-reactive protein on clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. J Invasive Cardiol 2008; 20(9): 428-35.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Isfahan Medical School Received: 09.01.2013

Vol. 31, No. 228, 2nd Week, May 2013 Accepted: 26.03.2013

Correlation of C-Reactive Protein (CRP) in Blood and the Atherosclerotic Plaque and its Severity in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD[1], Mohsen Mirmohammad-Sadeghi MD[2], Seyed Mohammad Hashemi-Jazi MD[3], Hooria Seyedhosseini Ghaheh MSc[4], Azam Mosayebi MSc[5]

Original Article

Abstract

Background: Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease. There are several inflammatory molecules involved in the development of atherosclerosis. Among them, C-reactive Protein (CRP) is the best known biomarker for disease progression, plaque instability and fragility. This study aimed to determine the correlation of the venous CRP with plaque CRP in patients undergoing elective coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Methods: This study was done on 22 men with diabetes mellitus candidate for CABG surgery. Blood samples were taken from patients before surgery to determine the venous blood CRP level. The atherosclerotic plaque was removed from the vessel wall during the surgery. Samples of coronary atherosclerotic plaques were stained with Hematoxilin and Eosin to measure intima and media thickness and calculate the intima to media ratio (IMR). The immunohistochemistry staining was used to determine the CRP expression levels. Venous blood hsCRP concentrations were determined by ELISA method.

Findings: There was no significant correlation between the intensity of CRP expression in atherosclerosis plaques and hsCRP concentrations in venous blood; but there was a significant correlation between the venous blood hsCRP concentration and severity of atherosclerosis (the IMR).

Conclusion: Increased CRP represents systemic inflammation in the body and is correlated with the severity of atherosclerosis; so, it can be a reliable biomarker of disease progression. Despite of the existence of CRP in the atherosclerotic plaque, there is no correlation between the expression of CRP and hsCRP concentrations.

Keywords: Coronary atherosclerosis, C-reactive protein, Coronary artery bypass graft surgery

Citation: Haghjooy Javanmard Sh, Mirmohammad-Sadeghi M, Hashemi-Jazi SM, Seyedhosseini Ghaheh H, Mosayebi A. **Correlation of C-Reactive Protein (CRP) in Blood and the Atherosclerotic Plaque and its Severity in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(228): 247-54

1- Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine AND Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Young Researchers and Elites club, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
5- Department of Nursing, Kashani Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD, Email: shaghayeghhaghjoo@yahoo.com

www.SID.ir