

## بررسی ذخیره آهن در بیماران تحت آنژیوگرافی عروق کرونر

### چکیده

یونس نوذری\*

مریم نباتی

گروه قلب، بیمارستان امام خمینی  
دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** آهن آزاد به عنوان کاتالیزور تولید رادیکالهای آزاد در آسیب ایسکمیک میوکارد ذکر شده است. غلظت بالای آهن دریافتی در رژیم غذایی احتمالاً با تشدید روند آترواسکلروز عروق کرونر و افزایش شیوع انفارکتوس میوکارد مرتبط می باشد. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین فریتین سرم با شدت و وسعت تنگی عروق کرونر قلب صورت گرفت. **روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی تعداد 240 بیمار شامل 120 مورد و 120 کنترل در یک نمونه برداری از مراجعین متوالی که تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند را بررسی کردیم. اطلاعات دموگرافیک و بالینی برای هر بیمار جمع آوری شد و نیز نتایج بدست آمده از انجام آزمایشات بیوشیمیایی شامل فریتین، تری گلیسرید، کلسترول قند ناشتا ثبت گردید. بیماران تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند و شدت و وسعت درگیری عروق کرونر به روش Gensini Score (G.S) برای موارد با ضایعات کرونری تعیین شد. **یافته ها:** مقایسه عدد G.S نشان داد که ارتباط آماری معنی دار بین میزان فریتین خون و شدت آترواسکلروز در گروه مورد در مردان وجود داشته است ( $p=0/002$ ). اما بین سطح فریتین در گروه کنترل ( $44/26 \pm 9/4$  ng/ml) و در گروه مورد ( $103/86 \pm 10/64$  ng/ml) تفاوت معنی دار نبود. ضمناً بین شدت آترواسکلروز و سطح فریتین در زیر گروه های با ریسک فاکتورهای بزرگ از قبیل: افزایش فشار خون و هیپرکلسترولمی و دیابت در مردان و زنان در گروه مورد ارتباط معنی داری وجود نداشته است. **نتیجه گیری:** بنابراین براساس مطالعه انجام شده می توان فریتین را به عنوان اندکس مقایسه ای قابل بحث در تشدید بیماری های ایسکمیک قلبی در جنس مذکر مطرح نمود. البته در زمینه رابطه علت و معلولی میزان فریتین و ایجاد تنگی عروق کرونر باید مطالعات بسیار دیگری انجام شود.

**کلمات کلیدی:** فریتین، آنژیوگرافی، انسداد کرونر.

\*نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام  
خمینی، بخش قلب  
تلفن: 0912-1441131  
email: y\_nozari@yahoo.com

### مقدمه

اندازه گیری مهم بیوشیمیایی از ذخایر آهن بدن است.<sup>1-4</sup> فریتین (Ferritin) سرم که یک پروتئین ذخیره ای آهن است یکی از قوی ترین فاکتورها در ایجاد و پیشرفت بیماری های عروق کاروتید می باشد ولی ارتباط آن با وسعت Coronary Artery Disease (CAD) هنوز به خوبی مشخص نشده است. در این مطالعه هدف ما تعیین سطح فریتین در بیماران دارای CAD و مقایسه آن با افراد نرمال بود تا شاید بتوان بین سطح فریتین با شدت و وسعت درگیری عروق کرونر ارتباطی به دست آورد. در این بررسی بیماران مراجعه کننده جهت انجام آنژیوگرافی کرونر از نظر شدت و وسعت درگیری کرونر و ارتباط آن با سطح فریتین خون مورد بررسی قرار گرفتند.

آهن آزاد (Free iron) به عنوان کاتالیزور تولید رادیکالهای آزاد (Free radicals) در آسیب ایسکمیک میوکارد ذکر شده است.<sup>1-3</sup> ذخایر افزایش یافته آهن ممکن است همراه با شدت و وسعت بالای درگیری و اختلالات کارکردی و پرفوزیون عروق کرونری باشد.<sup>4</sup> رادیکالهای آزاد سبب اکسیداسیون لیپیدها و تغییر ساختار مولکول Low Density Lipoprotein (LDL) می شود و زمینه برای تشکیل و توسعه پلاک آتروم مساعد می گردد.<sup>5-9</sup> در حالت عادی این رادیکالها به کندی توسط راکسیون Haber-Weiss تولید می گردند اما آهن سبب تسریع این راکسیون می شود. تعیین فریتین سرم یک شاخص

( $p=0/43$ ). مقادیر متوسط و SD سن، فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، کلسترول، تری گلیسیرید و قند ناشتا در دو گروه مورد و کنترل در جدول ۱ آورده شده است به‌طور کلی در گروه مورد تعداد افراد دیابتیک، با هیپرگلیسمی ناشتا، با سابقه کشیدن سیگار و نیز سن متوسط، مقادیر میانگین فشارخون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، کلسترول، تری گلیسیرید، بیش از افراد کنترل بود. سن متوسط زنان  $54/4 \pm 8/2$  سال و مردان  $56/52 \pm 10/4$  بود. سطح متوسط فریتین در زنان نسبت به مردان کمتر بود ( $53/63 \pm 44$ ) در مقابل ( $67/3 \pm 83/24$ ) ( $p < 0/05$ ). بین G.S و سن در گروه مردان و زنان ارتباط آماری معنی‌داری دیده نشد به‌ترتیب ( $p=0/28$  و  $p=0/12$ ). ارتباط معنی‌داری بین سیگار کشیدن و G.S در دو گروه مرد و زن دیده نشد (به‌ترتیب با  $p$  معادل  $0/054$  و  $0/089$ ). ارتباط معنی‌داری بین سابقه دیابت و G.S در دو گروه زن و مرد دیده نشد ( $p=0/91$  و  $p=0/059$ ). ارتباط معنی‌داری بین هیپرگلیسمی ناشتا و G.S در دو گروه زن و مرد دیده نشد ( $p=0/82$  و  $p=0/43$ ). ارتباط بین هیپرکلسترولمی با G.S در دو گروه مردان و زنان معنی‌داری نبود ( $p=0/02$  و  $p=0/01$ ) ولی برای هیپرگلیسیریدمی چنین اختلاف معنی‌داری موجود نبود ( $p=0/32$  و  $p=0/3$ ). ارتباط معنی‌داری بین فشار خون سیستولیک با Gensini score در دو گروه مرد و زن دیده شد ( $p=0/02$  و  $p=0/04$ ). ارتباط معنی‌داری بین فشار خون دیاستولیک با G.S در دو گروه مرد دیده شد ( $p=0/04$ ) اما در گروه زنان دیده نشد.

جدول-۱: خصوصیات اصلی و متغیرهای مورد بررسی و سطح فریتین در دو گروه

متغیر	گروه کنترل	گروه مورد
سن (میانگین)	$52/3 \pm 6/8$	$58/1 \pm 10/04$
جنس مرد	۷۴	۱۷
افزایش فشار خون	۳۶ (۳۰٪)	۲۵ (۲۰/۸٪)
فشار سیستولی mmHg	$114 \pm 14$	$131 \pm 17$
فشار دیاستولی mmHg	$73 \pm 1$	$8 \pm 1$
کلسترول mg/dl	$209/7 \pm 52/5$	$230 \pm 54/2$
تری گلیسیرید mg/dl	$171/7 \pm 84/3$	$182/9 \pm 92$
سابقه مصرف سیگار	۵ (۴/۲٪)	۳۴ (۲۸/۳٪)
سابقه دیابت	۹ (۸٪)	۳۸ (۳۱٪)
قند ناشتا $mg/dl < 126$	۳۳ (۲۷/۵٪)	۳۶ (۳۰٪)
سطح فریتین سرم ng/ml	$44/26 \pm 9/4$	$63/86 \pm 10/64$

## روش بررسی

مطالعه به‌روش مقطعی بر روی ۲۴۰ نفر از مراجعین متوالی کاندید آنژیوگرافی در مرکز قلب مجتمع بیمارستانی امام خمینی انجام شد. کلیه بیماران که مشمول معیارهای مطالعه بودند تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند و تشخیص CAD بر اساس یافته‌های آنژیوگرافی و تعیین شدت و وسعت آن بر اساس Gensini Score (G.S) انجام شد.<sup>۱۵</sup> بیماران براساس نتایج آنژیوگرافی به گروه ۱ (یا گروه کنترل) شامل افرادی که هیچکدام از عروق کرونر آنها تنگی بیش از ۵۰٪ نداشت و گروه ۲ (یا گروه مورد) شامل تمام افرادی که حداقل یک رگ کرونر با تنگی بیش از ۵۰٪ داشتند تقسیم شدند. در کلیه بیماران اطلاعات دموگرافیک و بالینی و تعیین فریتین سرم، کلسترول، تری گلیسیرید و قند ناشتا انجام گردید. معیارهای حذف از مطالعه شامل: بیماران تب‌دار و با نقص ایمنی شدید (نوتروپنی، سوختگی وسیع، شیمی‌درمانی، کانسسر، آگام‌گلوبولینمی)، بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، هموسیدروز، هموکروماتوز و نقایص ژنتیکی مربوط به ترانسفرین و انتقال آهن، بیماران دارای سابقه اسپلنکتومی، بیماران دارای بیماریهای اتوایمیون و تب روماتیسمی، بیماران که به‌طور روتین ویتامین E یا C مصرف می‌کردند، خانم‌های باردار و شیرده، بیماران که حداقل به مدت یک هفته از قرص آهن حداقل یک‌ماه قبل استفاده کرده باشند و در نهایت CRP مثبت بود. داده‌ها با  $Mean \pm D$  و درصد نمایش داده شدند و از آزمون t-student برای مقایسه تفاوت‌ها و برای بررسی ارتباط بین دو متغیر از آزمونهای همبستگی و اسپرمن استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون با  $p < 0/05$  تعریف شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۲۴۰ نفر حائز شرایط بررسی گردید. از این تعداد ۱۲۰ نفر در گروه کنترل و ۱۲۰ نفر در گروه مورد قرار داشت. ویژگی‌های اصلی و متغیرهای دیگر در جدول ۱ نشان داده شده است. گروه کنترل شامل ۱۷ مرد (۱۰٪) و ۱۰۳ زن (۹۰٪) و گروه مورد شامل ۷۴ مرد (۶۰٪) و ۴۶ زن (۴۰٪) بود. متوسط سن بیماران در گروه کنترل  $52/3 \pm 6/8$  سال و در گروه مورد  $56/52 \pm 10/4$  بوده است. سطح فریتین در گروه کنترل  $44/26 \pm 9/4$  و در گروه مورد  $63/86 \pm 10/64$  بوده است و بین میزان فریتین در گروه‌های مورد و شاهد تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشته است.

طرفی با توجه به اینکه بر اساس مطالعات قبلی میزان فریتین سرمی در محدوده تقریباً نرمال نیز با فرایند پاتولوژیک درگیری عروق کرونر همراهی دارد، ارتباط معنی دار بین سطح فریتین سرمی با شدت آترواسکلروز در گروه مردان ممکن است ناشی از اثرات تشدید کننده آن با افزایش استرس اکسیداتیو در این گروه مستعد به آترواسکلروز باشد. اما بین سطح فریتین با تعداد عروق درگیر در دو گروه مرد و زن ارتباط آماری معنی داری یافت نشد. در بررسی که اخیراً توسط Say و همکاران انجام شد<sup>۱۸</sup> نیز ارتباط آماری معنی داری بین سطح فریتین با تعداد عروق درگیر در گروه زن و مرد یافت نشد. در بررسی انجام شده ارتباطی بین شدت آترواسکلروز با سطح فریتین در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی، هیپرتانسیون و دیابت یافت نشد. با توجه به اینکه در مطالعات قبلی ارتباطی بین شدت آترواسکلروز با سطح فریتین در زیر گروه‌های ذکر شده یافت نشده است و تنها در بررسی Say ارتباطی جزئی بین درجه بندی شدت ضایعات کرونر و فریتین در مردان دارای هیپرکلسترولمی یافت شده است، این یافته نیز در بیماران مورد مطالعه ما مشابهت قابل توجهی با مطالعات قبلی دارد. همچنین سطح فریتین در زیر گروه‌هایی با ریسک فاکتورهایی از قبیل سن، هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون، سیگار کشیدن تفاوت معنی داری نداشته است بنابراین ظهور اثرات آترواسکلروتیک با ریسک فاکتورهای بزرگ وابسته به اثر خود این ریسک فاکتورها می باشد. اما نکته مهم در نمونه مورد مطالعه ما این است که سطح فریتین در بیماران ما در محدوده نرمال بوده است که می تواند به علت کم بودن جمعیت مورد مطالعه و بالا بودن تعداد زنان در گروه و وجود فاکتورهای تغذیه‌ای در این گروه از مراجعین خاص باشد. در مطالعه salonnen و همکاران بیمارانی که سطح فریتین سرم آنها بیشتر از ۲۰۰ ng/ml بوده است شانس انفارکتوس نسبت به افراد نرمال ۲/۲ برابر بیشتر بوده است در مطالعه دیگر توسط Moacir Fernandes و همکاران این ارتباط فقط در گروه زنان با فریتین بیشتر از ۸۰ نانوگرم در میلی لیتر دیده شده است.<sup>۲۲</sup> نتیجه گیری و پیشنهادات: بر اساس این مطالعه می توان فریتین را به عنوان یک اندکس مقایسه‌ای قابل بحث فقط در گروه مردان مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر مطرح نمود و هنوز شواهد قوی برای در نظر گرفتن آن به عنوان یک ریسک اندکس مستقل در ابتلاء به بیماری‌های ایسکمیک قلبی به دست نیامده است. البته در مورد تعیین رابطه علت و معلولی بین میزان ذخایر آهن و

در گروه مردان بین سطح فریتین و G.S ارتباط معنی داری وجود داشت ( $p=0/02$ ). ارتباط بین فریتین و G.S در زنان معنی دار نبود. در دو گروه زنان و مردان بین تعداد عروق درگیر و سطح فریتین ارتباط آماری معنی داری وجود نداشت. ارتباط آماری معنی داری بین G.S و سطح فریتین در مردان و زنان دارای هیپرکلسترولمی یافت نشد به ترتیب با ( $p=0/49$  و  $p=0/4$ ). ارتباط آماری معنی داری بین G.S و سطح فریتین در مردان و زنان دارای هیپرتانسیون یافت نشد (به ترتیب  $p=0/23$  و  $p=0/55$ ). ارتباط آماری معنی داری بین G.S و سطح فریتین در مردان و زنان دیابتیک یافت نشد (به ترتیب  $p=0/81$  و  $p=0/1$ ).

## بحث

فریتین یک مولکول ذخیره آهن به وزن مولکولی ۴۶۰۰۰ دالتون است. فریتین داخل سلولی توسط سیستم رتیکیلواندوپلاسم صاف درون سلولی سنتز می شود در صورتی که فریتین طبیعی پلاسمای توسط رتیکیلواندوپلاسم ناهموار تولید و ترشح می شود و ۷۰٪ قبل از ترشح به گلیکوژن متصل می گردد. فریتین پلاسمای در مقایسه با فریتین داخل سلولی آهن کمتری دارد اما بین آهن ذخیره درون سلولی و آهن ترشح شده همبستگی وجود دارد به طوری که غلظت فریتین پلاسمای نمایانگر مقدار داخل سلولی آن می باشد و بدین ترتیب یک شاخص مناسب از ذخایر آهن بدن است.<sup>۱۶</sup> در این مطالعه مقطعی که به منظور تعیین ارتباط بین سطح فریتین و شدت درگیری آنژیوگرافی عروق کرونر انجام گرفت. بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری بدست نیامد. از طرف دیگر بر اساس یافته‌های بدست آمده در این مطالعه در گروه مردان بین شدت آترواسکلروز (بر اساس G.S) و سطح فریتین ارتباط آماری معنی داری وجود داشت. ( $p=0/02$ ) ولی این ارتباط در زنان معنی دار نبود ( $p=0/27$ ). نتایج به دست آمده از مطالعات متعدد در ارتباط با تاثیر فریتین حاکی از مطالب ضد و نقیض است.<sup>۱۷-۲۰</sup> در مطالعه‌ای که توسط Say<sup>۱۸</sup> و همکارانش انجام شده ارتباط فریتین با شدت آترواسکلروز تنها در مردان دارای هیپرکلسترولمی معنی دار بوده است و این ارتباط در زیر گروه‌های G.S بیشتر از صفر حتی در مردان دارای هیپرکلسترولمی نیز معنی دار نبوده است.<sup>۱۸</sup> یافته‌های این دو مطالعه تا حدود زیادی یکدیگر را تایید می کنند که توجه کننده فقدان وجود ارتباط معنی دار در گروه زنان و نیز در گروه مردان در زیر گروه‌های  $G.S \geq 1$  می باشد. از

مطالعه کم بودن جمعیت مورد مطالعه و نیز ورود افراد به بررسی‌های آنژیوگرافی از طریق تست‌های غیرتهاجمی بود که انتخاب مساوی از جنس مرد و زن را ناممکن می‌ساخت و در نتیجه موجب افزایش تعداد زنان در نمونه مورد مطالعه شده است.

تنگی عروق کرونر و نیز وسعت ضایعات نیاز به انجام مطالعات دیگر (به‌ویژه با سایر اشکال ذخیره‌ایی آهن و آهن آزاد) در جمعیت‌های مختلف و با نمونه‌های نزدیک به الگوی جمعیت معمولی است تا شاید بتوان به نتایج قطعی‌تری در این مورد رسید. محدودیت‌های این

## References

- Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803-11.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- McCord JM. Is iron sufficiency a risk factor in ischemic heart disease? *Circulation* 1991; 83: 1112-4.
- Bottiger LE, Carlson LA. Risk factors for ischaemic vascular death for men in the Stockholm Prospective Study. *Atherosclerosis* 1980; 36: 389-408.
- Cullen KJ, Stenhouse NS, Wearne KL. Raised haemoglobin and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1981; 2: 1288-9.
- Tuomainen TP, Salonen R, Nyyssonen K, Salonen JT. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *BMJ* 1997; 314: 793-4.
- Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF. Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart* 1997; 78: 188-93.
- Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgeirsson G. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 102-8.
- Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, Ehnholm C, Heinonen OP, et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994; 15: 1599-603.
- Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 1119-24.
- Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease: negative findings from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 704-12.
- Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and risk of fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994; 5: 243-6.
- Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB. Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 2915-8.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
- Morris CJ, Earl JR, Trenam CW, Blake DR. Reactive oxygen species and iron: a dangerous partnership in inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 109-22.
- Sullivan JL. Stored iron and myocardial perfusion deficits. *Am Heart J* 2002; 143: 193-5.
- Auer JW, Berent R, Weber T, Eber B. Iron metabolism and development of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106: 7.
- Reis KA, Guz G, Ozdemir H, Erten Y, Atalay V, Bicik Z, et al. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease. *Int Heart J* 2005; 46: 255-64.
- Salonen JT, Korpela H, Nyyssonen K, Porkkala E, Tuomainen TP, Belcher JD, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomized cross-over trial in male smokers. *J Intern Med* 1995; 237: 161-8.
- Say AE, Gursurer M, Yazicioglu MV, Ersek B. Impact of body iron status on myocardial perfusion, left ventricular function, and angiographic morphologic features in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 143: 257-64.
- de Godoy MF, Takakura IT, Machado RD, Grassi LV, Nogueira PR. Serum ferritin and obstructive coronary artery disease: angiographic correlation. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 430-3.

## Assessment of iron stores in candidates for coronary angiography

Nozari Y. <sup>\*1</sup>  
Nabati M. <sup>2</sup>

1- Department of Cardiology  
2- Imam Khomeini Hospital

Tehran University of Medical  
Sciences.

**Abstract**

**Background:** Epidemiological studies have suggested an association between higher body iron stores and coronary artery disease. It is believed that inflammation and oxidation are important mechanisms involved in the complex pathological process of atherogenesis. Free radical production is catalyzed and accelerated in the presence of iron. The determination of plasma ferritin levels is a convenient iron balance assessment method. The purpose of this study was to define the correlation of ferritin levels with severity and extent of coronary artery atherosclerosis.

**Methods:** In this cross-sectional study, 240 consecutive patients underwent previously indicated coronary artery angiography and were divided into two groups according to their angiographic findings: group 1 with 50% stenosis or less in each of the coronary arteries, and group 2 with more than 50% stenosis of the coronary arteries. Blood samples were taken for routine biochemical tests, including evaluation of serum ferritin levels. The severity and extension of coronary artery stenosis was determined by Gensini score.

**Results:** Group 1 consisted of 120 patients with a mean age of  $52 \pm 6.8$  years, and group 2 had 120 patients with a mean age of  $58.1 \pm 10.4$  years. We found a correlation between serum ferritin level and severity of coronary artery stenosis among men ( $p=0.02$ ); however, there was no significant difference in serum levels of ferritin between the two groups (63.88 ng/ml vs. 44.26 ng/ml). Furthermore, there was no significant difference in serum ferritin levels of subgroups of patients with major risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia and smoking.

**Conclusion:** Overall this study cannot confirm a strong correlation of serum ferritin levels with severity of coronary atherosclerosis in our study population. However, in men it could have a role in the promotion and augmentation of coronary atherosclerosis, suggesting that ferritin could be a comparable index in patients with ischemic heart disease. Therefore, further study is necessary to assess etiological relationship between serum ferritin levels and extension of coronary artery stenosis.

**Keywords:** Ferritin, coronary artery disease, angiography.

\* Corresponding author: Imam  
Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd.,  
Tehran. Tel: +98-912-1441131  
email: y\_nozari@yahoo.com