

## مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

سال اول، جلد ۱، شماره دوم، ۱۳۸۱

## بررسی وضعیت آهن بدن در بیماران با بیماری آترواسکلروز عروق کرونر

حسین نوق<sup>۱</sup>

## خلاصه

سابقه و هدف: آهن می‌تواند سبب پراکسیداسیون لیپیدها هم در محیط آزمایشگاه و هم در بدن انسان شود و این عمل در حیوان‌های تجربی می‌تواند سبب پیشرفت آسیب میوکاردی شود. اکسیداسیون لیپیدها خصوصاً لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) توسط مواد اکسیدان مانند آهن نقش اصلی در پدیده آترواسکلروز دارد. بنابراین بررسی میزان ذخائر آهن بدن در بیماران با بیماری عروق کرونری حائز اهمیت می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی آینده‌نگر ۱۱۲ بیمار با بیماری عروق کرونر و ۶۳ بیمار بدون بیماری عروق کرونر که با آنژیوگرافی وضعیت عروق کرونری آنها مشخص شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. میزان آهن، فریتین، لیپوپروتئین (a) لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) و لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) در هر دو گروه اندازه‌گیری شد و هر دو گروه از نظر دیابت قندی، فشار خون بالا، مصرف سیگار، سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر و افزایش اسیداوریک خون مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران مبتلا به آنمی، بیماری‌های کلیوی، کبدی و بیماران با سابقه سوء جذب، هموکروماتوز، عفونت‌های مزمن و یا اختلالات ایمونولوژیک و التهابی و بیماران با بیماری شناخته شده نئوپلاستیک و نارسایی قلبی از مطالعه حذف شدند و علاوه بر این، بیماران مورد مطالعه شرایط اجتماعی اقتصادی نسبتاً مشابه داشته‌اند.

یافته‌ها: میانگین آهن سرم در گروه با بیماری عروق کرونری و گروه بدون بیماری عروق کرونر (گروه شاهد) به ترتیب  $12/9 \pm 4$  میکرومول در لیتر و  $10/8 \pm 5$  میکرومول در لیتر بود که اختلاف معنی‌دار بین این دو گروه وجود داشت ( $P < 0/001$ ). میانگین میزان فریتین سرم در گروه با بیماری عروق کرونر  $126 \pm 75$  میکروگرم در لیتر و در گروه بدون بیماری عروق کرونر  $101 \pm 75$  میکروگرم در لیتر بود که این اختلاف نیز معنی‌دار بود ( $P < 0/005$ ).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این پژوهش که میزان آهن و فریتین سرم بدون دخالت داشتن سایر عوامل خطرزا در گروه با بیماری عروق کرونر بیشتر از گروه بدون بیماری عروق کرونر بود، می‌توان احتمال دخالت، ذخایر آهن را در پیدایش پدیده آترواسکلروز عروق کرونر بیان نمود.

واژه‌های کلیدی: فریتین، اترواسکلروز عروق کرونر، آهن سرم

## مقدمه

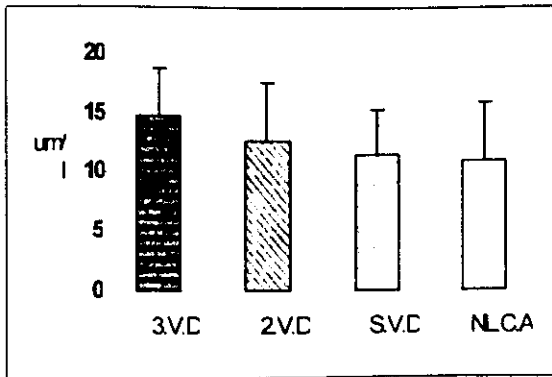
بیماری آترواسکلروز عروق کرونر از شایع‌ترین علل مرگ و میر می‌باشد، عوامل خطرزای متعددی برای این بیماری شناخته شده است. عوامل کمتر شناخته شده‌ای مانند میزان سرب و روی سرم، کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین E و مواد اکسیدان مانند رادیکال‌های آزاد نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۷، ۱۳، ۱۶]. ارتباط میزان ذخائر آهن بدن و بیماری عروق کرونر ابتدا توسط سولیوان بدین صورت مطرح گردید که آهن آزاد به عنوان کاتالیزور تولید رادیکال‌های آزاد در پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب ایسکمیک میوکاردی عمل می‌کند [۱۵]. در مطالعه دیگری مقدار مصرف روزانه آهن رژیم غذایی ارتباط قوی با افزایش ریسک انفارکتوس میوکارد داشته است. شواهد نشان داده است که تغییر شکل اکسیداتیوکولسترول LDL در پاتوژنز آترواسکلروز و اختلال عملکرد اندوتلیوم اهمیت دارد [۲، ۱۲، ۱۴].

اکسیداسیون کلسترول LDL توسط مواد اکسیدان اغلب در لایه‌های زیر اندوتلیال شریان‌های مستعد به آترواسکلروز ایجاد می‌شود. یکی از فرآورده‌های پراکسیداسیون لیپیدی لیزولستین است که در ایجاد اختلال در پاسخ دهی عروق نقش دارد. آهن آزاد تولید رادیکال‌های آزاد را کاتالیز می‌کند و رادیکال‌های آزاد در اکسیداسیون لیپیدها و ایجاد بیماری عروق کرونر نقش دارند، [۱۰، ۲، ۱۲، ۱۶] فریتین سرم به طور نسبی منعکس کننده ذخائر آهن بدن می‌باشد و از آنجایی که در بیماری آترواسکلروز عروق کرونر، پیشگیری از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است، شناخت عواملی که در ایجاد بیماری نقش داشته و با کنترل آن‌ها می‌توان از ایجاد بیماری جلوگیری کرده و یا شدت بیماری ایجاد شده را کم کرد، اهمیت زیادی دارد. بنابراین بدین منظور بود که پژوهش حاضر انجام شد تا گامی در جهت شناخت عوامل مؤثر از قبیل ذخائر آهن و فریتین باشد.

## مواد و روش‌ها

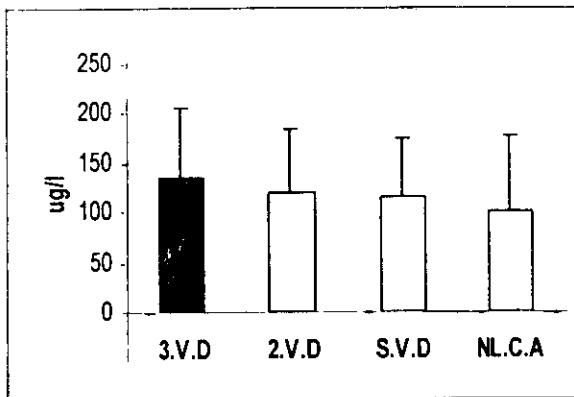
این مطالعه آینده‌نگر روی ۱۱۲ بیمار شامل ۴۰ زن و ۷۲ مرد که با بررسی آنژیوگرافی، بیماری عروق کرونر در آن‌ها تشخیص داده شد (گروه مورد) و ۶۲ نفر شامل ۲۳ زن و ۴۰ مرد که در بررسی آنژیوگرافی عروق کرونر اپیکاردی طبیعی داشته (گروه شاهد) انجام گرفته است. سن افراد شرکت کننده در این مطالعه بین ۴۵ تا ۶۵ سال و با میانگین سنی  $61 \pm 2$  سال بود. میزان آهن و فریتین سرم گروه مورد مطالعه در دو نوبت به فاصله یک هفته اندازه‌گیری شد و جهت بالا بردن ضریب دقت در تعیین میزان سرمی، میانگین دو نمونه به عنوان میزان آهن و فریتین فرد در نظر گرفته شد. برای اندازه‌گیری آهن سرم از کیت آزمایشگاهی Trace با واحد میکرومول در لیتر ( $\mu\text{m/l}$ ) و از کیت ELISA جهت اندازه‌گیری فریتین سرم با واحد میکروگرم در لیتر ( $\mu\text{g/l}$ ) استفاده شد. این اندازه‌گیری‌های در آزمایشگاه مرکز قلب شهید رجائی تهران و توسط یک تکنیسین با تجربه انجام شد. علاوه بر این میزان لیپوپروتئین (a) و پروفیل لیپیدی نیز در بیماران در دو نوبت به فاصله یک هفته انجام شده و میانگین دو نمونه به عنوان میزان فاکتور مورد بررسی قرار گرفت. هر دو گروه مورد و گروه شاهد از نظر سایر عوامل خطرزای شناخته‌شده بیماری عروق کرونر از قبیل مصرف سیگار، سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر، سابقه پرفشاری خون و دیابت قندی مورد بررسی قرار گرفته و در بیماران مورد مطالعه هیچ کدام از این عوامل خطرزا وجود نداشت. علاوه بر این هر دو گروه از نظر وضعیت اجتماعی - اقتصادی سطح متوسط و بالا داشتند. بیماران مبتلا به آنمی، بیماری کلیوی، کبدی، سابقه سوزجذب، هموکروماتوز و بیماران با عفونت‌های مزمن و یا اختلالات ایمنولوژیکی و التهابی و بیماران با بیماری شناخته شده نئوپلاستیک و بیماری نارسایی قلبی از مطالعه حذف شدند. پس از جمع آوری اطلاعات نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. آنالیز آماری با استفاده از آزمون t با سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  انجام شد.

نتایج



نمودار ۱: مقایسه میانگین آهن سرم افراد بدون بیماری عروق کرونر (شاهد) و بیماران با شدت‌های مختلف بیماری عروق کرونر (مورد). S.V.D. گرفتاری یکی از شریان‌های کرونر. 2.V.D گرفتاری دو شریان کرونر. 3.V.D گرفتاری سه شریان کرونر. NLCA. بدون بیماری عروق کرونر

سطح فریتین سرم در گروه مورد مطالعه از ۵ تا ۲۱۶ میکرومول در لیتر متغیر بود. میانگین فریتین سرم در گروه مورد ۱۲۶±۷۵ و در گروه شاهد ۱۰۱±۷۵ میکروگرم در لیتر بود که از نظر آماری اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود  $P < 0.005$ . میانگین فریتین سرم بیماران با S.V.D و 2.V.D و 3.V.D به ترتیب ۱۱۵±۷۰ و ۱۱۹±۷۰ و ۱۳۵±۷۰ میکروگرم در لیتر بود که اختلاف بین این گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه میانگین فریتین سرم افراد بدون بیماری کرونر و بیماران با شدت‌های مختلف بیماری عروق کرونری. S.V.D گرفتاری یکی از شریان‌های کرونر. 2.V.D گرفتاری دو شریان کرونر. 3.V.D گرفتاری سه شریان کرونر. NLCA. بدون بیماری عروق کرونر

میزان لیپوپروتئین (a) در هر دو گروه مورد مطالعه بین ۲۰-۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میزان لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) بین ۳۵-۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. میزان کلسترول LDL گروه مورد کمتر از ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و با میانگین  $108 \pm 15$  و گروه شاهد کمتر از ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با میانگین  $116 \pm 15$  میکروگرم در دسی‌لیتر بود که اختلاف معنی‌دار بین آنها مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

در این مطالعه ۱۷۵ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۱۲ نفر با بیماری عروق کرونر (گروه مورد) شامل ۴۰ نفر زن (۳۵/۷ درصد) و ۷۲ نفر مرد (۶۴/۳ درصد) و ۶۳ نفر بدون بیماری عروق کرونر (گروه شاهد) شامل ۲۳ نفر زن (۳۶/۵ درصد) و ۴۰ نفر مرد (۶۳/۵ درصد) در نظر گرفته شدند. در گروه مورد ۲۷ درصد گرفتاری یکی از شریان‌های کرونر (S.V.D)، و ۲۷ درصد گرفتاری دو شریان کرونر (2.V.D) و ۴۶ درصد گرفتاری سه شریان کرونر (3.V.D) داشتند.

میزان آهن سرم گروه مورد مطالعه از ۵ تا ۳۵ میکرومول در لیتر بود. میانگین آهن سرم در گروه شاهد  $8/1 \pm 5$  میکرومول در لیتر و میانگین آهن گروه مورد  $12/9 \pm 4$  میکرومول در لیتر بود. این اختلاف بین گروه مورد و شاهد با  $P < 0.001$  معنی‌دار بود. میانگین آهن سرم در گروه بیماران با S.V.D و 2.V.D و 3.V.D نیز به ترتیب  $11/3 \pm 4$ ،  $12/6 \pm 5$  و  $14/8 \pm 4$  میکرومول در لیتر بود. اختلاف بین این گروه‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

## بحث

مهمترین یافته این مطالعه افزایش قابل توجه سطح فریتین و آهن سرم در گروه بیماران با بیماری شدید عروق کرونر بود. سطح آهن بدن که با فریتین سرم مشخص می‌شود، در خانم‌ها بعد از یائسگی و در مردان بعد از بلوغ با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد [۱۷]. به استثنای حالات افزایش آهن تمامی آهن سرم به پروتئین‌ها باند می‌باشد. برای ایجاد رادیکال‌های آزاد، آهن باید از پروتئین‌ها جدا شود. عوامل اکسیداتیو خود می‌توانند آهن را برای تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن فراهم سازند. این عوامل با آزادسازی آهن از فریتین یا با تجزیه پروتئین‌های آهن‌دار عمل می‌کنند. آهن آزاد شده در پراکسیداسیون لیپیدها نقش دارد [۱۴]. مطالعات اپیدمیولوژیک زیادی نشان داده‌اند که افزایش آهن در پاتوژنز اترواسکلروز از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن و اکسیداسیون لیپیدی نقش دارد [۷، ۹، ۱۱، ۱۳، ۱۷]. سولیوان و همکاران پیشنهاد کردند که شیوع بالاتر بیماری عروق کرونر در مردان و زنان بعد از یائسگی به علت میزان بالاتر آهن ذخیره‌ای در این افراد می‌باشد و کاهش ذخائر آهن بدن می‌تواند با مهار تغییر شکل اکسیداتیو LDL از ایجاد بیماری ایسکمیک قلبی جلوگیری کند [۱۰، ۱۵، ۱۶]. در مطالعه Ascheivo و همکاران ارتباط بین مصرف آهن و ریسک انفارکتوس قلبی در مردانی که ویتامین E مصرف نمی‌کردند دیده شد و در بین مردان با سابقه دیابت و مصرف سیگار این ریسک بیشتر بود [۱۵، ۱۶]. ۲، ۳. در مطالعه انجام شده شدت بیماری عروق کرونر در مردانی که میزان ذخائر آهن بدن بالاتری داشتند بیشتر بود.

همچنین مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که سطح ذخائر آهن بدن ارتباط مثبتی با شیوع CAD در انسان دارد [۴، ۵، ۱۴]. در مطالعه‌ای که توسط حیدری و همکاران انجام شد، میزان فریتین در مردان با CAD به طور قابل توجهی بالاتر بود و نتیجتاً در این مطالعه پیشنهاد شد که افزایش سطح فریتین سرم ممکن است پیشگونی‌کننده مستقل CAD زودرس در مردان ایرانی باشد [۱۸]. در این مطالعه میزان ذخائر آهن بدن در هر دو گروه مردان و زنان

مبتلا به CAD به طور قابل توجهی بالاتر بود. در این مطالعه فریتین سرم به عنوان شاخص مقدار ذخیره‌ای آهن بدن و میزان آهن به عنوان شاخصی از مقدار آهن موجود سرم مورد استفاده قرار گرفت. در مطالعه حاضر هم‌چنین میانگین سطح آهن و فریتین سرم در بیماران با تنگی عروق کرونر به طور قابل توجهی بیشتر از میانگین سطح آهن و فریتین سرم افراد بدون تنگی عروق کرونر بود. علاوه بر این در گروه با بیماری عروق کرونر سطح آهن و فریتین سرم با افزایش شدت تنگی عروق کرونر در زیر گروه‌های 2VD، SVD، 3VD رابطه معنی‌داری داشت. به طوری که در گروه 3VD میزان آهن و فریتین سرم بالاتر از دو گروه دیگر بود. نتایج این مطالعه هم جهت با مطالعه حیدری و هم‌چنین مطالعه سولیوان بود که شیوع بالاتر بیماری عروق کرونر را در افراد با میزان بالاتر آهن ذخیره‌ای نشان دادند [۱۴، ۱۶]. اهمیت مطالعه حاضر این است که گروه مورد مطالعه سایر عوامل خطر شناخته شده بیماری اترواسکلروز عروق کرونر را نداشته و نقش وضعیت آهن بدن بدون دخالت سایر عوامل خطرزا نشان داده شده است. بنابراین نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که افزایش ذخائر آهن بدن می‌تواند در شدت بیماری اترواسکلروز عروق کرونر نقش داشته باشد.

بر اساس نتایج این مطالعه، توصیه می‌گردد که حتی المقدور در بیماران با بیماری عروق کرونر بدون عوامل خطر شناخته شده یک بار اندازه‌گیری میزان آهن سرم انجام شود و در صورت بالا بودن میزان آهن سرم با توصیه رژیمی شامل کمتر مصرف کردن مواد آهن‌دار و در صورت لزوم با فلبوتومی آن را کاهش داد، زیرا فلبوتومی سبب کاهش قابل توجه در غلظت فریتین سرم می‌شود و روشی بدون عارضه و کم هزینه و با پذیرش عالی از جانب بیمار می‌باشد [۱۶، ۱۷]. در پایان اندازه‌گیری آهن سرم و تعیین میانگین نرمال در بالغین در معرض خطر توصیه می‌شود.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات استاد گرانقدر آقای دکتر محبی به خاطر راهنمایی‌های ارزنده‌شان و همکار ارجمند جناب آقای دکتر علیرضا وکیلی که همکاری فراوان در جمع‌آوری اطلاعات داشته‌اند صمیمانه قدردانی و تشکر می‌شود.

## منابع

- [1] Allan D, Sniderman T, Pederster F. Putting of LDL at central stage in atherogenesis. *Am J Cardiol.* 1997; 79(1): 64-67.
- [2] Andreus F. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern finnish men. *Circulation.* 1993; 86: 102-107.
- [3] Aseherio AL, Clen A, Finch J, Smate NJ. Dietary Iron intake and risk of CAD among men. *Circulation,* 1993; 82: 969-974.
- [4] Baser D. Iron stores are not associated with acute MI. *Circulation,* 1994; 95: 2615-2917.
- [5] Chan LY. Iron and atherosclerosis. Proceeding of the national science council, Republic of china-part B. *Life Sci.* 2000; 24(4): 151-155.
- [6] Cook J. Evaluation of iron status of population. *Blood J.* 1996; 48(3): 110-113.
- [7] Farmer J, Antonio M, Cotto JR. Dislipidemia and other risk factors for CAD. Braun wald, Heart disease. 6th ed. WB, Saunders Co. Philadelphia, 2001; vol 1, PP: 1025- 1030.
- [8] Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajiloo M, Qnhobili J: Associations of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem.* 2001; 47(9): 1666- 1672.
- [9] Horwitz LD, Rosenthal E. Iron mediated cardio vascular injury. *Vas Med.* 1999; 4(2): 93-99.
- [10] kannel W. Menopause and CAD, the framingham study. *Ann Int Med.* 1978; 89(2): 157-161.
- [11] Maynusson MK. Low iron binding capacity a risk factor for myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993; 15: 101-107.
- [12] Robert WC. Atherosclerotic risk factors are there ten or is there only one? *Am J Cardiol.* 1989; 64(5): 551-554.
- [13] Russel RO. Robert SR, Wayne AI. Factors infuencing atherogenesis in: Hurst's, the Heart, the Heart, the textbook of cardiovascular disease, 10<sup>th</sup> ed. Mac Graw- Hill, New Yourk, 2001; vol.2, PP:996-1006.
- [14] Steinberg D. Modification of LDL that increases it's atherogenicity: *Am J Med.* 1989; 320(14): 1182-1184.
- [15] Sullivan J. The iron paradigm of ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1989; 117: 1177-1188.
- [16] Sullivan J. Iron and sex differnce in heart disease risk. *The Lancet.* 1981; 13(8233):146-149.
- [17] Zachaarski L, Cloow B, Larori PW, Howrs PS, Bell MR, et al. The iron and atherossclerosis study (fe AST), A pilot study of reductions of body iron stores in attherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J.* 2000; 139(2PT1): 337-345.