

ارتباط هموسیستئین پلاسما و شدت بیماری رگ‌های کرونر در بیماران آنژیوگرافی کرونری

دکتر فردین میربلوک (MD)^۱ - دکتر ارسلان سالاری (MD)^۱ - *دکتر مائده رضائی دانش (MD)^۱ - دکتر احسان کاظم‌نژاد (PhD)^۲ - دکتر بیژن شاد (MD)^۱ - دکتر جلال خیرخواه (MD)^۱ - دکتر امین مهاجری مقدم (MD)^۱ - دکتر محبوبه قلی‌پور (MD)^۱ - دکتر وحید نیک‌سرشت (MD)^۱ - دکتر انوش برزیگر (MD)^۱

* نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات اینترونشنال قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: m.rezaeidanesh@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۰۴/۰۴ تاریخ پذیرش: ۹۳/۰۶/۰۲

چکیده

مقدمه: هیپرهموسیستئینی در مطالعات متعددی با افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی همراهی داشته است. به دلیل تفاوت در الگوهای تغذیه و زمینه‌ی ژنتیک، بر آن شدیم تا نقش هیپرهموسیستئینی را به‌عنوان عامل خطر در جمعیتی ایرانی ارزیابی کنیم.

هدف: تعیین ارتباط هموسیستئین پلاسما و شدت بیماری رگ‌های کرونر در بیماران آنژیوگرافی کرونری.

مواد و روش‌ها: برپایه یک پژوهش همبستگی مقطعی (A correlation cross sectional study) بیماران سرپایی مشکوک به بیماری شریان کرونر که در مرکز آموزشی - درمانی حشمت در سال ۱۳۹۲ در راستای درمان مورد آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، در پژوهش وارد شدند. ۱۶۸ بیمار در مطالعه شرکت داده شدند. نمونه‌های خون وریدی ناشتا برای اندازه‌گیری میزان هموسیستئین پلاسما از بیماران گرفته شد و شدت بیماری عروق کرونر با مجموع امتیازبندی Gensini تعیین شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 21 آنالیز و میزان معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. سنجش آماری با آنالیز univariate، سپس آنالیز multivariate و با رگرسیون لجیستیک انجام شد. داده‌های گروه‌بندی شده با آزمون Chi-square و داده‌های پیوسته با آزمون unpaired t test بررسی شدند.

نتایج: بیماری شریان کرونری (CAD) در ۱۵۳ (۹۱٪) بیمار وجود داشت و ۱۵ بیمار شریان‌های طبیعی کرونر داشتند. ۵۸ نفر (۳۴/۵٪) دچار هیپرهموسیستئینی بودند. در بیماران که اسکور بالاتر درگیری کرونر داشتند، هیپرهموسیستئینی شایع‌تر بود و همچنین میانگین هموسیستئین بالاتری داشتند. پس از همسان‌سازی با فاکتورهای خطر اصلی، همراهی مستقلی بین هیپرهموسیستئینی با بیماری عروق کرونر یافت شد.

نتیجه‌گیری: نه تنها مبتلایان بیماری شریان کرونری میزان هموسیستئین بالاتری نسبت به بیماران با آنژیوگرافی نرمال دارند بلکه هرچه شدت بیماری کرونری افزایش می‌یابد (برپایه سیستم امتیازبندی Gensini) میزان هموسیستئینی نیز به همان نسبت افزایش پیدا می‌کند.

کلید واژه‌ها: آنژیوگرافی / بیماری کرونر / هموسیستئین

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و چهارم، ویژه‌نامه قلب، صفحات: ۶۶-۵۷

مقدمه

قلبی - عروقی دلیل ۳۸٪ مرگ‌ها را در بر می‌گیرد. (۳) آترواسکلروز شایع‌ترین فرآیند آسیب‌شناسی زمینه‌ساز بیماری رگ‌های قلب و بیماری مزمن با پاتولوژی پیچیده است (۴). مطالعات انبوهی دلالت بر آن دارند که بیماری‌های عروقی اتیولوژی مولتی فاکتوریال داشته باشند. بسیاری از عوامل، اعم از شناخته شده یا نشده، به خطر افزایش بیماری‌های قلبی عروقی می‌انجامد (۵). برپایه مطالعات گوناگون، هیپرهموسیستئینی عامل خطر مستقل بیماری عروق کرونر است (۱۵-۶).

بیماری‌های قلبی - عروقی یکی از دلایل مرگ و ناتوانی در دنیای امروز است (۱). اهمیت بیماری‌های ایسکمی قلب (IHD) در جامعه معاصر با شمار اپیدمی افراد درگیر مشخص می‌شود. برپایه مطالعه فرامینگهام، خطر بیماری کرونر نشانه‌دار در طی زندگی پس از ۴۰ سالگی در مردان ۴۹ درصد و در زنان ۳۲ درصد است. در سال ۲۰۰۶، IHD علت ۵۲ درصد همه مرگ‌های با سرآغاز کاردیوواسکولار و شایع‌ترین علت مرگ در زنان و مردان آمریکایی و عامل بیش از یک ششم مرگ‌ها در ایالات متحده بوده است (۲). در ایران بیماری‌های

۱. مرکز تحقیقات اینترونشنال قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. گروه آمار حیاتی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران ۵۷

در برخی مطالعات دیده شد که بیماران دچار بیماری عروق کرونر نسبت به افراد سالم کنترل میانه سطوح هموسیستئین پلاسما بالاتری داشتند. (۲۵) چنین به نظر می‌رسد که سطوح هموسیستئین افزایش یافته با بالارفتن خطر مرگ‌ومیر در بیماران بیماری کرونری قلب همراه است. (۲۶-۳۳)

با توجه به شیوع بیماری عروق کرونر و مرگ‌ومیر کم‌ویش بالای ناشی از آن و با توجه به نظر سایر محققان به هموسیستئین به‌عنوان یک فاکتور خطر، در این مطالعه بر آن شدیم میزان این نشانگر در بیماران بیماری عروق کرونر سنجیده شده و ارتباط آن با شدت بیماری عروق کرونر بررسی شود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه همبستگی مقطعی، ۱۶۸ بیمار سرپایی مشکوک به بیماری شریان کرونر وارد مطالعه شدند که برای تایید تشخیص بیماری و به دستور پزشک متخصص قلب و عروق در مرکز آموزشی درمانی حشمت رشت در راستای درمان، مورد آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، بیمارانی که مصرف داروهای موثر بر هموسیستئین پلاسما مانند مولتی‌ویتامین‌ها یا داروهای ضدسرطان نداشتند و همچنین افراد غیرمبتلا به سرطان و نارسایی کبد یا کلیه و بیماری‌های لته. از همه بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. بیماران از نظر عوامل خطر قلبی عروقی مانند سن، جنس، سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر، هیپرتانسیون، دیابت ملیتوس، مصرف سیگار و هیپرلیپیدمی بررسی شدند. هیپرلیپیدمی به صورت $\text{LDL-C} > 200 \text{ mg/dl}$ کلسترول تام یا $\text{LDL-C} > 130 \text{ mg/dl}$ یا استفاده از داروهای کاهنده چربی، دیابت ملیتوس به صورت سابقه دیابت، $\geq 126 \text{ mg/dl}$ گلوکز ناشتا و یا استفاده از داروهای کاهنده قندخون و هیپرتانسیون به صورت $\text{BP} > 140/90 \text{ mmHg}$ و یا استفاده از داروهای کاهنده فشارخون تعریف شد. بیماران برحسب BMI به ۵ گروه، ۲۱ < (لاغر)، ۲۴ - ۲۹ (نرمال)، ۲۹ - ۳۴ (اضافه وزن)، ۳۴ - ۳۵ (چاق)، ≥ 35 (خیلی چاق) تقسیم شدند. نمونه‌های خون وریدی ناشتا پس از ۱۴-۱۲ ساعت از صرف آخرین وعده غذایی از بیماران گرفته شد. کلسترول تام، HDL-C، LDL-

هموسیستئین به علت داشتن نقش‌های متعدد در مسیرهای مختلف منجر به آترواسکلروز، عامل در حال ارزیابی در بیماری‌های قلبی- عروقی است. (۲۰-۱۶) در چهار دهه گذشته، تلاش پژوهشگران سراسر جهان، هموسیستئین را به‌عنوان عاملی مهم در آترواسکلروز و پیری نشان داده‌است. (۲۴-۲۱)

هموسیستئین، آمینواسیدی دربردارنده سولفیدریل مشتق از دمتیلاسیون متیونین رژیم غذایی است. بیماران دچار کاستی‌های نادر ارثی متابولیسم متیونین، به سمت هیپرهموسیستئینمی شدید پیشرفت می‌کنند (میزان پلاسمایی بیش از 100 mmol/lit) و خطر بالاتری از آتروترومبوز زودرس و ترومبوآمبولی وریدی دارند. در مقابل هیپرهموسیستئینمی شدید، افزایش خفیف تا متوسط هموسیستئین (میزان پلاسمایی بیش از 15 mmol/lit) در جمعیت عمومی شایع‌تر است که به دلیل دریافت ناکافی اسیدفولیک در رژیم غذایی می‌باشد. گروه‌های دیگر بیماران که به نظر می‌رسد سطوح بالای هموسیستئین داشته باشند، شامل کسانی می‌شود که آنتاگونیست فولات مثل متوتروکسات و کاربامازپین می‌گیرند، افراد با متابولیسم مختل هموسیستئین به دلیل هیپوتیروئیدی و یا دچار نارسایی کلیوی هستند. همچنین، مطالعات، سطوح بالاتر هموسیستئین را در فرزندان پدر و مادری با بیماری عروق کرونر زودرس گزارش کرده‌اند. (۲)

باتوجه به شرایط اپیدمیولوژیک، به‌طور متوسط با ۲۵٪ کاهش هموسیستئین، کم‌ویش ۱۱٪ خطر بیماری کرونری قلب کاهش می‌یابد. در آمریکا غنی‌سازی غذای دریافتی با فولات، تناوب میزان پایین فولات و میزان بالای هموسیستئین را بویژه در افرادی که از ابتدا در محدوده افزایش متوسط هموسیستئین بوده‌اند، به مقدار زیاد کاهش داده‌است. به‌رغم این‌ها، اندازه‌گیری هموسیستئین به‌علت کنترالرسی باقیمانده در گایدلاین‌های اخیر پیشنهاد نشده‌است. (۲)

بیماران ویژه که ممکن است در آن‌ها بررسی هموسیستئین مناسب باشد در بردارنده افراد بدون عوامل خطر مرسوم، نارسایی کلیه، آترواسکلروز زودرس یا پیشینه خانوادگی انفارکتوس میوکارد و سکتة مغزی در سن جوانی است. (۲)

میزان سرمی هموسیستئین کمتری نسبت به مردان داشتند بدین صورت که میانگین هموسیستئین در مردان به‌طور متوسط حدود ۴ واحد بیش از زنان و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. ($P < 0/001$)

میزان هموسیستئین در گروه‌های سنی ۴۰ تا ۵۰ ساله، ۵۰ تا ۶۰ ساله، ۶۰ تا ۷۰ ساله و بیشتر از ۷۰ سال با یکدیگر سنجیده شد که برپایه آن مقایسه میانگین هموسیستئین پلاسما برحسب گروه‌های سنی از نظر آماری معنی‌دار بود. ($P < 0/001$)

شدت بیماری عروق کرونر در بیماران برپایه شاخص Gensini اندازه‌گیری شد. برپایه این اندازه‌گیری، میانگین شاخص Gensini در بیماران ۲۴/۳ بود. مقایسه میانگین این شاخص در مردان و زنان از نظر آماری معنی‌دار نبود. ($P = 0/32$) شدت بیماری عروق کرونر در گروه‌های سنی مختلف نیز با یکدیگر مقایسه شد که از نظر آماری معنی‌دار بود. ($P = 0/005$)

وضعیت شاخص توده‌بدنی یا Body Mass Index (BMI) به‌صورت محاسبه این شاخص با تقسیم وزن (برحسب کیلوگرم) بر مجذور قد (برحسب متر) در تمام بیماران اندازه‌گیری و میانگین شاخص Gensini و هموسیستئین در پنج گروه BMI شامل $21 <$ (لاغر)، ۲۴-۲۱ (نرمال)، ۲۹-۲۵ (اضافه وزن)، ۳۴-۳۰ (چاق) و ≥ 35 (خیلی چاق) بررسی شد. برپایه داده‌های بدست آمده، میانگین شاخص Gensini با $P = 0/001$ و هموسیستئین با $P = 0/011$ برحسب وضعیت شاخص توده‌بدنی از نظر آماری معنی‌دار بود. (جدول ۱)

بیماران براساس Gensini شاخص به چهار گروه تقسیم شدند و میانگین و فاصله اعتماد ۹۵٪ هموسیستئین در این چهار گروه باهم مقایسه شد. برطبق این مقایسه با افزایش شدت بیماری عروق کرونر میزان هموسیستئین خون بیماران نیز افزایش می‌یابد. ($P < 0/001$) جزئیات در نمودار (۱) نشان داده شده‌است.

در این بررسی از ۱۶۸ بیمار، ۵۸ نفر (۳۴/۵٪) دچار هیپرهموسیستئینی بودند. از ۱۵ بیمار گروه اول (امتیاز صفر) هیچکدام دچار هیپرهموسیستئینی نبودند.

C، تری‌گلیسرید (TG) با روش‌های استاندارد آزمایشگاهی و سطوح هموسیستئین با کیت ELISA هموسیستئین در آزمایشگاه دکتر آشتیانی رشت اندازه‌گیری و هموسیستئین بیش از ۱۵ mmol/lit به عنوان هیپرهموسیستئینی در نظر گرفته شد. پس از آزمون‌های آزمایشگاهی بیماران مورد آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند و برپایه تعداد عروق درگیر به‌صورت یک، دو یا سه رگ رده‌بندی برای تعیین شدت بیماری شریان کرونر از سیستم امتیازدهی Gensini استفاده شد (۳۴). در این سیستم امتیازدهی تنگی مجرای شریان کرونری به‌صورت زیر درجه‌بندی می‌شود: ۲۵٪- ۱ تنگی ≤ 1 ، ۵۰٪- ۲۶ تنگی ≤ 2 ، ۷۵٪- ۵۱ تنگی ≤ 3 ، ۹۰٪- ۷۶ تنگی ≤ 4 ، ۹۹٪- ۹۱ تنگی ≤ 5 ، ۱۰۰٪ تنگی ≤ 6 این امتیازها سپس در عددی ضرب می‌شوند که اهمیت موقعیت ضایعه را در شریان‌های کرونر نشان می‌دهد که به شرح زیر است: $5 \leq$ وجود ضایعه در شریان کرونری اصلی چپ، $2/5 \leq$ وجود ضایعه در پروگزیمال شریان نزولی قدامی چپ یا پروگزیمال شریان چرخشی چپ، $1/5 \leq$ وجود ضایعه در ناحیه میانی شریان‌ها، $1 \leq$ وجود ضایعه در شریان کرونری راست یا دیستال شریان نزولی قدامی چپ و یا ناحیه میانی-دیستال شریان چرخشی چپ.

شدت بیماری عروق کرونر با مجموع امتیازهای بالا تعیین می‌شود. (۳۴)

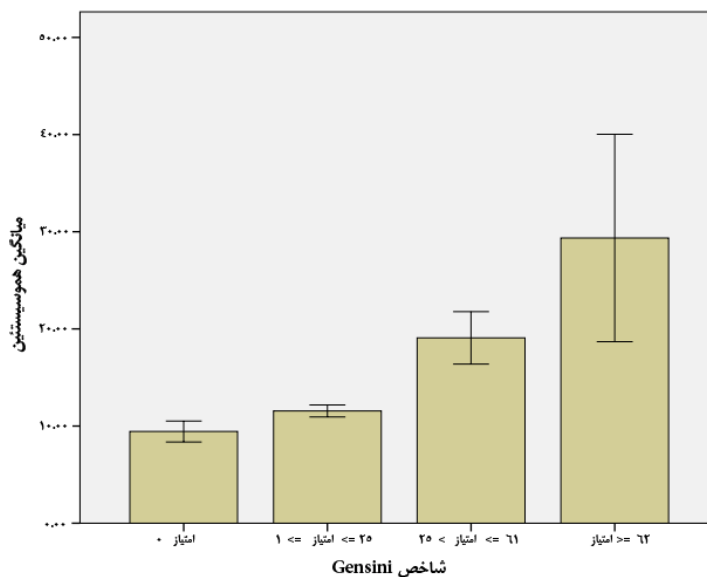
داده‌ها با نرم‌افزار SPSS21 آنالیز شد. میزان معنی‌داری با $p < 0/05$ در نظر گرفته شد. محاسبات آماری با آنالیز univariate و سپس آنالیز multivariate و رگرسیون لوجیستیک انجام شد. داده‌های گروه‌بندی شده با آزمون Chi-square و داده‌های پیوسته با آزمون unpaired t test بررسی شد.

نتایج

۱۶۸ بیمار بررسی شدند. میانگین سن بیماران $61/8 \pm 9$ سالگی بود. ۱۰۷ بیمار مرد و ۶۱ بیمار زن بودند. بیشترین تعداد بیماران در گروه سنی ۵۰ تا ۶۰ سالگی قرار داشتند. میانگین میزان هموسیستئین پلاسما ۱۵/۲ mmol/lit بود. زنان

جدول ۱. مقایسه میانگین شاخص Gensini و هموسیستئین برحسب جنسیت، گروه‌های سنی و وضعیت شاخص توده‌بدنی (BMI)

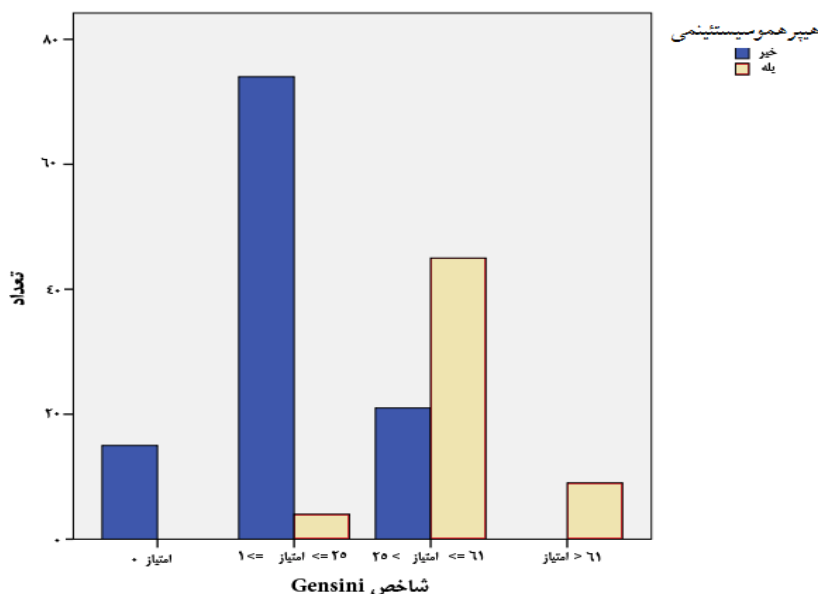
متغیر	میانگین و انحراف) معیار شاخص Gensini	میانگین و انحراف) معیار هموسیستئین
جنسیت		
مرد (n=۱۰۷)	۲۵/۶۸ (۲۰/۷۴)	۱۶/۶۱ (۱۰/۰۲)
زن (n=۶۱)	۲۲/۰۹ (۱۸/۱۶)	۱۲/۹۰ (۷/۲۴)
P value	۰/۳۲۶	۰/۰۰۱ >
گروه‌های سنی		
۴۰ تا ۵۰ سال (n=۱۸)	۲۰/۸۸ (۱۸/۳۱)	۱۲/۲۳ (۷/۷۵)
۵۰ تا ۶۰ سال (n=۶۸)	۱۸/۵۰ (۱۷/۲۷)	۱۲/۲۸ (۵/۵۱)
۶۰ تا ۷۰ سال (n=۴۷)	۳۱/۲۹ (۲۱/۸۰)	۲۰/۶۰ (۱۳/۴۸)
بیشتر از ۷۰ سال (n=۳۵)	۲۸/۳۱ (۱۹/۵۳)	۱۵/۴۷ (۴/۸۵)
جمع کل (n=۱۶۸)	۲۴/۳۸ (۱۹/۸۶)	۱۵/۲۷ (۹/۲۶)
P value	۰/۰۰۵	۰/۰۰۱ >
شاخص توده بدنی (BMI)		
≥ 25 (n=۴)	۴/۲۵ (۰/۵۰)	۱۳/۱۷ (۰/۲۳)
۲۱-۲۵ (n=۷۲)	۱۹/۲۲ (۱۷/۵۹)	۱۲/۸۳ (۵/۳۵)
۲۶-۳۰ (n=۷۶)	۳۰/۲۸ (۱۹/۸۸)	۱۷/۹۰ (۱۱/۸۶)
< 30 (n=۱۶)	۲۴/۵۶ (۲۳/۱۸)	۱۴/۲۱ (۷/۰۸)
جمع کل (n=۱۶۸)	۲۴/۳۸ (۱۹/۸۶)	۱۵/۲۷ (۹/۲۶)
P value	۰/۰۰۱	۰/۰۱۱



نمودار ۱. مقایسه میانگین و فاصله اعتماد ۹۵٪ هموسیستئین برحسب وضعیت شاخص Gensini

میزان هیپرهموسیستئینمی در هریک از چهار گروه Gensini در نمودار (۲) نشان داده شده است. ضریب همبستگی اسپیرمن شاخص Gensini با متغیرهای کمی مورد مطالعه نشان داد که شاخص Gensini با هموسیستئین، LDL، TG و BMI همبستگی مستقیم و با HDL همبستگی معکوس دارد. (جدول ۲)

۴ نفر از ۷۸ بیمار گروه دوم ($1 \leq \text{score} \leq 25$) که ۱/۵٪ افراد این گروه را تشکیل می‌دهند دچار هیپرهموسیستئینمی داشتند. در گروه سوم ($25 < \text{score} \leq 61$) ۴۵ نفر از ۶۶ بیمار یعنی ۶۸/۲٪ این گروه دچار هیپرهموسیستئینمی بودند. و در پایان همه ۹ بیمار گروه چهارم ($\text{score} \geq 62$) دچار هیپرهموسیستئینمی گزارش شدند. (۱۰۰٪)



نمودار ۲. میزان هیپرهموسیستئینی در چهار گروه برحسب شاخص Gensini

هموسیستئین به عنوان متغیر اصلی این تحقیق با شدت بیماری عروق کرونری براساس مدل رگرسیون به دو صورت غیرهمسان (unadjusted) و همسان شده (adjusted) برحسب متغیرهای تاثیرگذار سن، جنس، وضعیت سیگار، سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونری و دیابت و... بررسی شد. (جدول ۳ و ۴)

براساس داده‌های جدول ۳، با افزایش یک واحد هموسیستئین خطر بیماری عروق کرونری (Gensini Score بالای میانگین) ۱/۴ برابر افزایش پیدا می‌کند. (95% C.I. for odd ratio: 1.2 – 1.5) برپایه اطلاعات جدول ۴، میزان اثر همسان شده هموسیستئین بر شدت بیماری عروق کرونری براساس Gensini Score بدین‌گونه بود که با افزایش یک واحد هموسیستئین خطر بیماری عروق کرونری (Gensini Score بالای میانگین) ۱/۲ برابر افزایش پیدا می‌کند. (95% C.I. for odd ratio: 1.07 – 1.43)

همچنین اطلاعات جدول همسان شده لجستیک نشان می‌دهد که علاوه بر هموسیستئین، جنس ($P=0/002$)، سیگار ($P<0/001$)، دیابت ($P=0/004$)، LDL ($P<0/001$)، TG ($P=0/006$) از عوامل پیش‌بینی‌کننده معنی‌دار مرتبط با شاخص شدت بیماری عروق کرونری بوده‌است.

جدول ۲. ضریب همبستگی شاخص Gensini با متغیرهای کمی مورد

مطالعه		
0/722	r	Homocysteine
>0/001	p	
168	تعداد	
-0/390	r	HDL
>0/001	p	
168	تعداد	
0/517	r	LDL
>0/001	p	
168	تعداد	
0/236	r	TG
0/002	p	
168	تعداد	
0/279	r	BMI
>0/001	p	
168	تعداد	

ضریب همبستگی اسپیرمن

در بررسی عوامل پیش‌بینی‌کننده شدت بیماری عروق کرونری براساس شاخص Gensini در این مطالعه از الگوی رگرسیون لجستیک چندگانه (multivariate) استفاده شد. متغیر پاسخ، شدت بیماری عروق کرونری براساس Gensini به دو گروه زیرمیانگین و بالای میانگین تقسیم شد (۱،۰). لذا شدت ارتباط

جدول ۳. ضریب رگرسیونی غیرهمسان (unadjusted) اثر هموسیستئین بر شدت بیماری عروق کرونری براساس مدل Logistic Regression

فاصله اعتماد ۹۵٪	Odds Ratio	P value	خطای معیار	ضریب رگرسیونی	مدل غیرهمسان (unadjusted)		
						حد بالا	حد پایین
۱/۵۱۰	۱/۳۶۰	۰/۰۰۱>	۰/۰۵۴	۰/۳۰۷	هموسیستئین	Step 1	
	۰/۰۱۱	۰/۰۰۱>	۰/۷۳۸	-۴/۴۹۶	constant		

جدول ۴. ضرایب رگرسیونی همسان شده (adjusted) ارتباط هموسیستئین با شدت بیماری عروق کرونری براساس مدل Logistic Regression به روش

Backward LR						
فاصله اعتماد ۹۵٪	Odds Ratio	P value	خطای معیار	ضریب رگرسیونی	مدل همسان (adjusted)	
						حد بالا
۱/۴۳۳	۱/۰۷۰	۱/۲۳۹	۰/۰۰۴	۰/۰۷۴	هموسیستئین	متغیر
۰/۴۶۵	۰/۰۳۱	۰/۱۲۰	۰/۰۰۲	۰/۶۹۰	-۲/۱۱۸	جنس مونث در برابر مذکر
۲۰۰/۵۹۱	۷/۱۵۲	۳۷/۸۷۶	۰/۰۰۱>	۰/۸۵۱	۳/۶۳۴	LDL
۱۳/۱۵۶	۱/۵۴۵	۴/۵۰۹	۰/۰۰۶	۰/۵۴۶	۱/۵۰۶	TG
۲۱/۷۵۶	۱/۷۸۲	۶/۲۲۷	۰/۰۰۴	۰/۶۳۸	۱/۸۲۹	دیابت
۶۶/۹۶۸	۳/۷۲۱	۱۵/۷۸۶	۰/۰۰۱>	۰/۷۳۷	۲/۷۵۹	سیگار
		۰/۰۰۹	۰/۰۰۱>	۰/۹۶۰	-۴/۷۶۵	constant

بحث و نتیجه گیری

متوسط هموسیستئین پلاسما و شیوع هیپرهومیستئینی در گروه بیماران به طور چشمگیر ($P < 0.001$) نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. همراهی هیپرهومیستئینی و بیماری عروق کرونری پس از تطبیق با عوامل خطر اصلی، پایدار باقی ماند. البته آنها هیچ ارتباطی بین هیپرهومیستئینی، و شدت و گسترش بیماری کرونری نیافتند. این مطالعه همراهی مستقلی بین هیپرهومیستئینی و بیماری کرونری قلبی نشان داد. (۲۸)

همچنین، در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۷ میلادی توسط van Oijen MG و همکاران با عنوان "هیپرهومیستئینی و کمبود ویتامین B: اثرات طولانی مدت بر بیماری قلبی عروقی"، در بیمارانی که هیپرهومیستئینی داشتند، خطر بالاتر عود حوادث قلبی - عروقی دیده شد. (۲۹)

Ni M و همکاران در مطالعه ای در سال ۲۰۰۷ و Jarosz A و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که سطوح هموسیستئین پلاسما در بیماران CAD بیش از گروه کنترل و هیپرهومیستئینی در گروه بیمار شایع تر از گروه کنترل است. (۳۰ و ۳۱)

در مطالعه Cheng ML و همکاران بر ۸۶ بیمار CAD و ۸۹ فرد کنترل، سطوح هموسیستئین در بیماران بیماری کرونری حاد، در سنجش با افراد سالم یا CAD پایدار بیشتر بود.

نتایج پژوهش ما از نقش هموسیستئین در ایجاد بیماری کرونری پشتیبانی می کند. بدین صورت که نه تنها مبتلایان به بیماری شریان کرونری میزان هموسیستئین بالاتری نسبت به بیماران با آنژیوگرافی نرمال دارند بلکه هرچه شدت بیماری کرونری افزایش پیدا می کند - برپایه سیستم امتیازدهی Gensini - میزان هموسیستئینی نیز به همان نسبت افزایش می یابد. ($P < 0.001$)

همچنین، ما در مطالعه خود همراهی مستقلی بین افزایش هموسیستئین پلاسما و بیماری شریان کرونری بدست آوردیم. با افزایش یک واحد هموسیستئین خطر بیماری عروق کرونری (Gensini Score بالای میانگین) ۱/۲ برابر افزایش پیدا می کند.

نتایج پژوهش ما با یافته های چندین مطالعه مانند مطالعه Faria-Neto JR و همکاران با عنوان "هیپرهومیستئینی در مبتلایان به بیماری شریان کرونری"، مطابقت دارد. در این مطالعه بیماران CAD میزان هموسیستئین بالاتری نسبت به گروه با یافته های نرمال آنژیوگرافی داشتند. ($P = 0.04$) و شیوع هیپرهومیستئینی در گروه با بیماری شریان کرونری (CAD) بالاتر بود. ($P = 0.01$) (۲۷)

در مطالعه Souissi M و همکاران در سال ۲۰۰۶ نیز غلظت

ما در پژوهش خود ضریب همبستگی شاخص Gensini را با متغیرهای کمی مورد مطالعه بررسی کرده و دریافتیم که شاخص Gensini با هموسیستئین، LDL، TG و BMI همبستگی مستقیم و با HDL همبستگی معکوس دارد. در مطالعه Xiao Y و همکاران در سال ۲۰۱۱ میلادی با عنوان "ارتباط بین پروفایل لیپید و میزان سیستئین، هموسیستئین پلاسما با خطر بیماری شریان کرونری در بیمارانی که تحت آنژیوگرافی کرونری قرار گرفتند" انجام شد، آنها نیز دریافتند که هموسیستئین توتال پلاسما با ApoA-I و با کلسترول HDL نسبت معکوس و با خطر بیماری شریان کرونری نسبت مستقیم دارد. (۳۷)

در مجموع براساس نتایج پژوهش، نه تنها مبتلایان به بیماری شریان کرونری میزان هموسیستئین بالاتری نسبت به بیماران با آنژیوگرافی نرمال دارند بلکه هرچه شدت بیماری کرونری افزایش- براساس سیستم امتیازدهی Gensini- میزان هموسیستئینی نیز به همان نسبت افزایش پیدا می‌کند. همچنین، با استفاده از آنالیز رگرسیون مشخص شد، هموسیستئین عامل خطری مستقل در بیماری عروق کرونری است. همچنین، علاوه بر هموسیستئین، جنس، سیگار، دیابت، LDL و TG از عوامل پیش‌بینی‌کننده معنی‌دار مرتبط با شاخص شدت بیماری عروق کرونری بود.

این مقاله با استفاده از داده‌های یک پایان‌نامه در دانشگاه علوم پزشکی گیلان به نگارش درآمده است. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

غلظت هموسیستئین پلاسما می‌تواند به عنوان عامل خطر مستقل در نشانگان کرونری حاد در بیماران دارای سابقه CAD استفاده شود. (۳۲)

در مطالعه Yilmaz N و همکاران در سال ۲۰۰۷ انجام شد، در ۳۱۹ بیمار دچار درد قفسه سینه، میزان هموسیستئین پلاسما اندازه‌گیری شد. در این مطالعه هموسیستئین به عنوان نشانگر قوی جهت شناسایی و تشخیص CAD مطرح شد. (۳۳)

در مطالعه ما، براساس ضریب رگرسیونی غیرهمسان (unadjusted) اثر هموسیستئین بر شدت بیماری عروق کرونری بر مبنای الگوی Logistic Regression با افزایش یک واحد هموسیستئین خطر بیماری عروق کرونری (Gensini Score بالای میانگین) ۱/۴ برابر افزایش پیدا می‌کند. همچنین، بر مبنای ضرایب رگرسیونی همسان شده (adjusted) ارتباط هموسیستئین با شدت بیماری عروق کرونری با افزایش یک واحد هموسیستئین خطر بیماری عروق کرونری (Gensini Score بالای میانگین) ۱/۲ برابر افزایش پیدا می‌کند. Bozkurt A و همکاران نیز با استفاده از آنالیز رگرسیون، هموسیستئین را به عنوان عامل خطر مستقل در بیماری عروق کرونری تعریف کردند. در مطالعه آنها ارتباطی بین میزان هموسیستئین و شدت و گستره درگیری عروق کرونری در بیماران CAD وجود نداشت. (۳۵)

همچنین، در مطالعه Koz C و همکاران در سال ۲۰۰۹ هموسیستئین پیش‌بینی‌کننده مستقل CAD شدید در بیماران جوان پس از آنالیز لوجیستیک رگرسیون با OR: ۱/۲ بود. (۳۶)

منابع

1. Department of Health. Nutritional aspects of cardiovascular disease: report of the cardiovascular review group committee on medical aspects of food policy. London; Her Majesty's Stationery Office, 1994: (Report on health and social subjects, No. 4).
2. Morow DA. Stable Ischemic Heart Disease. In: Bonow RO, Mann DL, Braunwald's Heart Disease. 9th Edition. Boston; Saunders, Elsevier Inc, 2012: 1210-1269.
3. ICN National Plan of Action for Nutrition. Tehran; National Nutrition Institute, 1996.
4. Primary prevention of coronary heart disease. Report of a WHO Meeting. Copenhagen, World Health Organization, Regional Office for Europe, 1985 (Reports and studies, No. 98).
5. Munton S. Public health action programs: past and future. In: Woodford FP, Davignon J, Sniderman A, eds. Atherosclerosis X: proceedings of the 10th international symposium on atherosclerosis, 9-14 October 1994, Montreal. Amsterdam, Elsevier, 1995:140-3.
6. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcolm GT, Herderick EE, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. Circulation 2000; 102: 374-9.
7. Mukherjee D, Hsu A, Moliterno DJ, Lincoff AM, Goormastic M, Topol EJ. Risk factors for premature coronary artery disease and determinants of adverse

- outcomes after revascularization in patients ≤ 40 years old. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1465-7.
8. Gatto NM, Henderson VW, St John JA, McCleary C, Detrano R, Hodis HN, Mack WJ. Subclinical atherosclerosis is weakly associated with lower cognitive function in healthy hyperhomocysteinemic adults without clinical cardiovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(4):390-9.
9. Neville JN. On matters of the heart: past, present and future. *Journal of the American Dietetic Association* 1990; 90(2):211-3.
10. Stahelin HB, et al. Nutritional factors correlating with cardiovascular disease: results of the Basel Study. *Bibliotheca Nutrio et Dieta* 1992;49:24-35.
11. Jarosz A, Nowicka G. [C-reactive protein and homocysteine as risk factors of atherosclerosis]. *Przegl Lek* 2008;66(6):268-72.
12. Derić M, Stokić E, Kojić-Damjanov S, Cabarkapa V, Eremić N. [Biochemical markers of atherosclerotic disease]. *Med Pregl* 2009;62(Suppl 3):15-23.
13. Montagnana M, Lippi G, Salvagno GL, Franchini M, Targher G, Guidi GC. Role of biochemical risk factors and markers for the risk of atherosclerosis. *Recenti Prog Med.* 2008;90(4):215-22.
14. Mager A, Orvin K, Koren-Morag N, Lev IE, Assali A, Kornowski R, Shohat M, Battler A, Hasdai D. Impact of homocysteine-lowering vitamin therapy on long-term outcome of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104(6):745-9.
15. Lin PT, Huang MC, Lee BJ, Cheng CH, Tsai TP, Huang YC. High plasma homocysteine is associated with the risk of coronary artery disease independent of methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T genotypes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(2):330-8.
16. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J.* 2009;30(1):6-15.
17. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Homocysteine, left ventricular dysfunction and coronary artery disease: is there a link? *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(12):1645-51.
18. Guéant-Rodriguez RM, Juillière Y, Nippert M, Abdelmouttaleb I, Herbeth B, Aliot E, Danchin N, Guéant JL. Left ventricular systolic dysfunction is an independent predictor of homocysteine in angiographically documented patients with or without coronary artery lesions. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1209-16.
19. Sarwar AB, Sarwar A, Rosen BD, Nasir K. Measuring subclinical atherosclerosis: is homocysteine relevant?. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(12):1667-77.
20. Koubaa N, Nakbi A, Hammami S, Attia N, Mehri S, Ben Hamda K, Ben Farhat M, Miled A, Hammami M. Association of homocysteine thiolactonase activity and PON1 polymorphisms with the severity of acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2009;42(9):771-6.
21. Alam MA, Husain SA, Narang R, Chauhan SS, Kabra M, Vasisht S. Association of polymorphism in the thermolabile 5, 10-methylene tetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia with coronary artery disease. *Mol Cell Biochem* 2008;310(1-2):111-7.
22. Naono S, Tamura A, Kadota J. Plasma homocysteine level is unrelated to long-term cardiovascular events in patients with previous percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2009;54(1):21-8.
23. Djuric D, Jakovljevic V, Rasic-Markovic A, Djuric A, Stanojlovic O. Homocysteine, folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008;50(1):39-48.
24. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(5):914-23. Epub 2006 Aug 17.
25. Silbert B, Evered L, Scott DA, McCutcheon C, Jamrozik K. Homocysteine and C-reactive protein are not markers of cognitive impairment in patients with major cardiovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(4):309-16. Epub 2008 Mar 3.
26. Rassoul F, Richter V, Hentschel B, Geisel J, Herrmann W, Kuntze T. Plasma homocysteine levels & 677C-->T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in patients with coronary artery disease of different severity. *Indian J Med Res* 2008;127(2):154-8.
27. Faria-Neto JR, Chagas AC, Bydlowski SP, Lemos Neto PA, Chamone DA, Ramirez JA, da Luz PL. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(4):455-63.
28. Souissi M, Feki M, Mourali S, Enneifer M, Omar S, Sanhaji H, Mechmeche R, Mebazaa A, Kaabachi N. [Homocysteinemia and coronary artery disease: a case-control study in a Tunisian population]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(9):781-5.
29. van Oijen MG, Vlemmix F, Laheij RJ, Paloheimo L, Jansen JB, Verheugt FW. Hyperhomocysteinemia and vitamin B12 deficiency: the long-term effects in cardiovascular disease. *Cardiol.* 2007;107(1):57-62. Epub 2006 Jun 6.
30. Ni M, Zhang XH, Jiang SL, Zhang Y. Homocysteinemia as an independent risk factor in the Chinese population at a high risk of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007 Aug 1;100(3):455-8.
31. Jarosz A, Nowicka G. [C-reactive protein and homocysteine as risk factors of atherosclerosis]. *Przegl Lek.* 2008;66(6):268-72.
32. Cheng ML, Ho HY, Lin JF, Chen YC, Chan EC, Chiu DT. Clinical relevance of plasma homocysteine levels in Taiwanese patients with coronary artery disease. *Biofactors.* 2008;34(2):125-34.
33. Yilmaz N, Çiçek HK, Celik A, Meram I, Kocabas R, Davutoglu V. Diagnostic value of homocysteine, C-reactive protein and bilirubin for coronary artery disease. *East Mediterr Health J.* 2007 May-Jun;13(3):522-35.
34. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983(51)
35. Bozkurt A, Toyakci H, Acartürk E, Tuli A, Cayli M. The effects of hyperhomocysteinemia on the

presence, extent, and severity of coronary artery disease. *Jpn Heart J.* 2003;44(3):357-68.

36. Kőz C, Celebi H, Yokuőođlu M, Baysan O, Haőimi A, Serdarođlu M, Uzun M. The relation between coronary lesion distribution and risk factors in young adults. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9(2):91-5.

37. Xiao Y, Zhang Y, Lv X, Su D, Li D, Xia M, Qiu J, Ling W, Ma J. Relationship between lipid profiles and plasma total homocysteine, cysteine and the risk of coronary artery disease in coronary angiographic subjects. *Lipids Health Dis.* 2011 12 10:137.

Relationship of Plasma Homocysteine Levels and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography

Mirbolouk F (MD)¹- Salari A (MD)¹- *Rezaei Danesh M (MD)¹- Kazemnejad E (PhD)²- Shad B (MD)¹- Kheirkhah J (MD)¹- Mohajeri Moghaddam A (MD)¹- Gholipour M (MD)¹- Nikseresht V (MD)¹- Barzigar A (MD)¹

*Corresponding Address: Interventional Cardiovascular Research Center, Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Email: m.rezaeidanesh@gmail.com

Received: 25 Jun/2014 Accepted: 24 Aug/2014

Abstract

Introduction: Coronary Artery Disease (CAD) is rather common causes of morbidity and mortality worldwide. Recognition of its various risk factors is important to planning effective preventive measures. Hyperhomocysteinemia has been related to an increased risk of cardiovascular disease in several studies. Due to differences in nutritional patterns and genetic background among different countries, we evaluated the role of hyperhomocysteinemia as a CAD, risk factor in Iranian population.

Objective: Evaluating the Relationship Between Plasma Homocysteine Levels and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography

Materials and Methods: The relation between homocysteine and the extent of CAD, measured by an angiographic score, was determined. A total of 168 patients referred for coronary angiography for clinical reasons were included. Blood samples were collected for measuring serum levels of Homocysteine. Severity of CAD determined by Gensini score.

Results: CAD was found in 153 (91%) patients and 15 subjects had normal or near normal arteries. 58 patients (34.5%) had hyperhomocysteinemia. Patients with a more advanced coronary score had a higher frequency of hyperhomocysteinemia and tended to have higher mean homocysteine levels.

After adjustment for major risk factors, we found an independent association between hyperhomocysteinemia and CAD. (95% C.I. for odd ratio: 1.07 – 1.43)

Conclusion: We conclude that hyperhomocysteinemia is independently associated with CAD, with a positive association between homocysteine level and disease severity.

Conflict of interest: non declared

Keywords: Angiography/Coronary Diseases/ Homocysteine

Journal of Guilan University of Medical Sciences, Supplement 2, 2015, Pages:57 -66

Please cite this article as: Mirbolouk F, Salari A, Rezaei Danesh, Kazemnejad E, Shad B, Kheirkhah J, Mohajeri Moghaddam A, Gholipour M, Nikseresht V, Barzigar A. Evaluating the Relationship Between Plasma Homocysteine Levels and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. J of Guilan University of Med Sci 2015; 24 (Supplement 2):57-66.[Text in Persian]

1. Interventional Cardiovascular Research Center, Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2. Department of Biostatistics, School of Nursing and Midwifery, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran