

## مقاله اصلی

# هموسیستئین با شدت درگیری عروق کرونر در بررسی ارتباط سطح سرمی بیماران کاندید آنژیوگرافی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۲۳

### خلاصه

**مقدمه:** بیماریهای قلبی عروقی سالانه سبب مرگ و میر بالایی در ایران و جهان می‌شوند. از آنجاییکه ریسک فاکتورهای رایج تنها پیشگویی کننده بخشی از بیماری‌های قلبی عروقی هستند، پیشنهاد شده است فاکتورهایی مانند اکسیداتیو استرس، برخی فلزات، التهاب و هموسیستئین می‌توانند عوامل بالقوه‌ای در ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی داشته باشند. از اینرو در این مطالعه سطح سرمی هموسیستئین با شدت درگیری عروق کرونر مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش کار:** در این مطالعه مقطعی ۳۴۷ بیمار مراجعه کننده جهت آنژیوگرافی به بیمارستان قائم و ۱۰۳ فرد سالم بدون علائم قلبی مورد بررسی قرار گرفتند. افراد در ۵ گروه با گرفتگی بیش از ۵۰٪ در یک، دو و سه رگ از عروق قلبی، افراد نرمال کسانی که آنژیوگرافی آنها نرمال بود و یا درگیری کمتر از ۵۰٪ داشتند و افراد سالم تقسیم شدند. سطح سرمی هموسیستئین با روش ELISA در پژوهشکده بوعلی اندازه گیری گردید. آنالیز داده‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت.

**نتایج:** میانگین هموسیستئین در گروه‌های با گرفتگی یک رگ، دو رگ و سه رگ به طور معنی داری بالاتر از دو گروه نرمال و سالم بود ( $p < 0.001$ ). نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک نشان دادند افزایش یک واحد هموسیستئین سبب افزایش شانس درگیری عروقی در افراد با درگیری یک رگ، دو رگ و سه رگ به ترتیب (۲۷۳/۰۵۳-۱/۱-۱/۲۳۵)، (۴۱۴/۱۲۵-۱/۱-۱/۲۸۹)، (۶۱۱-۱/۳۲۶-۱/۴۶۱) می‌شود. که به طور معنی داری بالاتر از گروه‌های نرمال و سالم بود ( $P \leq 0.001$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که افزایش یک واحد غلظت هموسیستئین به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل می‌تواند سبب شیوع بیشتر و همچنین پیشرفت تنگی عروق شود.

**کلمات کلیدی:** آنژیوگرافی، هموسیستئین، درگیری عروق کرونری

سوسن درودی<sup>۱</sup>

سارا صفار سفلائی\*<sup>۱</sup>

مریم عماد زاده<sup>۲</sup>

بهزاد صنوبری<sup>۳</sup>

مجید غیور-مهرن<sup>۱و۴</sup>

محسن موهبتی<sup>۴و۵\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی پسادکتر، مرکز بین المللی یونسکو برای علوم پایه مرتبط با بهداشت و تغذیه انسانی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۴</sup> استاد، مرکز تحقیقات سندرم متبولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۵</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: mouhebatim@mums.ac.ir

## مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی شامل انواع بیماری‌های مرتبط با قلب و عروق است که همراه با ایجاد اختلال در عملکرد قلب می‌باشد و با فرایند آترواسکلروز مرتبط است. این اختلال عملکرد شامل از دست رفتن قدرت انعطاف پذیری عروق بوده که به دنبال آن تنگ شدن عروق و افزایش فشار خون است. افزایش چربی‌های سرم و رسوب آن در دیواره عروق سبب شروع فرایند التهابی پیچیده‌ای می‌شود که با آسیب رگی همراه است. تجمع پلاک‌های آتروماتوز سبب باریک شدن لومن عروق و جلوگیری از جریان خون شده که در نتیجه آن خون‌رسانی کم شده و تامین نیازهای متابولیک بسیاری از بافت‌ها مختل می‌شود و ایسکمی رخ می‌دهد (۱). بیماری‌های قلبی عروقی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است (۲) بطوریکه سالانه سبب ۱۷,۳ میلیون مرگ می‌شود. در ایران نیز در سال ۲۰۱۷، ۲۷,۴٪ موارد مرگ و میر ناشی از بیماری‌های ایسکمیک قلبی بوده است (۳).

بیشترین ریسک فاکتورهای غیروابسته برای CVD شامل سیگار، افزایش فشار خون، افزایش کلسترول تام و LDL خون، کاهش HDL خون، دیابت و افزایش سن می‌باشند. این ریسک فاکتورها معمولاً برای ارزیابی استعداد ابتلای فرد به بیماری‌های قلبی عروقی استفاده می‌شوند (۴). با این حال این ریسک فاکتورهای معمول تنها پیش بینی کننده بخشی از استعداد ابتلا می‌باشند (۴) و به طور کامل نمی‌توانند توضیح دهنده تغییرات در بروز بیماری باشند. این مطلب پیشنهاد می‌کند که ممکن است فاکتورهای دیگری نقش کلیدی در پیشرفت آترواسکلروز بازی کنند. اخیراً نشان داده شده است که اکسیداتیو استرس، برخی فلزات مانند روی و مس، hs-CRP و هموسیستئین ریسک فاکتورهای معنی داری برای CVD هستند (۵).

هموسیستئین یک اسید آمینه گوگرد دار حاصل متیلاسیون متونین است. غلظت پلاسمایی آن بسیار کم و در حدود ۱۰ میکرومول در لیتر است. سلول با استفاده از مکانیسم‌های خاصی هموسیستئین اضافی را خارج کرده و خود را از اثرات سایتوتوکسیک و مخرب آن حفظ می‌کند. این هموسیستئین

اضافی وارد پلازما شده (۶) و به عنوان یک انتقال دهنده عصبی تحریکی قوی به گیرنده N-methyl-D-aspartate متصل می‌شود و منجر به استرس اکسیداتیو، هجوم کلسیم سیتوپلاسمی، آپوپتوز و اختلال عملکرد اندوتلیال و در نهایت اولین تظاهرات آتروژنز می‌شود (۷). پیشنهاد شده است که استرس اکسیداتیو مکانیسم اولیه بیوشیمیایی مسئول آسیب سلولی و اختلال عملکردی ناشی از هاپرهموسیستئینی می‌باشد. گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)، از جمله آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل، در طی اکسیداسیون خودکار هموسیستئین تولید می‌شوند. اکسیداسیون خودکار هموسیستئین می‌تواند یکی از منابع تولید ROS باشد (۷)

از سال ۱۹۶۷ که مشاهده شد که در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی غلظت سرمی هموسیستئین بالاتر از افراد سالم می‌باشد (۸)، مطالعات مختلفی بر روی تاثیر هموسیستئین بر بروز بیماری‌های قلبی عروقی انجام شده است (۹). مطالعات مختلف اپیدمیولوژیک نشان داده اند که افراد با هموسیستئین سرمی بالاتر از ۱۶ میکرومول در لیتر بیشتر در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشند. با اینحال برخی مطالعات ارتباطی بین غلظت هموسیستئین و بیماری قلبی عروقی پیدا نکردند (۱۰). در یک مطالعه متاآنالیز که در ۲۰۰۲ انجام شد نشان داد که پایین آوردن غلظت هموسیستئین با استفاده از افزایش فولات می‌تواند ریسک بیماری‌های ایسکمیک قلبی، ترومبوز عروقی و سکته مغزی را کاهش دهد (۱۱). با اینحال در مطالعه مروری دیگری که در ۲۰۱۸ انجام شد نشان داده شد که (۱۲) هنوز نتایج متناقصی در زمینه نقش هموسیستئین در بروز بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد. لذا در این مطالعه هدف، بررسی سطح سرمی هموسیستئین و تغییرات آن با شدت درگیری عروق کرونر در افرادی است که جهت آنژیوگرافی مراجعه کرده اند می‌باشد.

## روش کار

این مطالعه مقطعی تحلیلی بر روی ۳۴۷ بیمار مراجعه کننده جهت آنژیوگرافی به بیمارستان آموزشی و درمانی قائم (عج)

مشهد و ۱۰۳ فرد سالم بدون علامت بیماری قلبی انجام شده است. گروه مورد شامل افراد با گرفتگی بیش از ۵۰٪ در یک، دو و سه رگ از عروق قلبی بودند و گروه شاهد شامل افراد با گرفتگی کمتر از ۵۰٪ و افراد سالم که از بین افراد مطالعه کوهورت مشهد انتخاب شدند و افراد نرمال کسانی که آنژیوگرافی آنها نرمال بود و یا درگیری کمتر از ۵۰٪ داشتند. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مورد شامل افراد گروه سنی ۲۰ تا ۸۰ سال و کاندید آنژیوگرافی و برای افراد گروه شاهد سالم نداشتن هیچ علامتی از بیماریهای قلبی و عروقی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل زنان حامله و شیرده، بیماران با اختلال درک و شناخت، بیماران اختلال در تکلم، بیماران روماتیسمی، بیماران کبدی، بیماران کلیوی، بیماران سرطانی، بیماران مبتلا به پسوریازیس، بیماران مبتلا به صرع، مصرف داروهای مکمل و مصرف داروهای موثر بر سطح هموسیستئین (متوتروکسات، کاربامازپین، توفیلین، فنی تونین) بود.

بیماران از نظر عوامل خطر قلبی عروقی مانند سن، جنس، سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر، هایپر تانسیون، دیابت ملیتوس، مصرف سیگار و هایپر لیپیدمی بررسی شدند. دیس لیپیدمی به صورت کلسترول تام بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، یا LDL بزرگتر یا مساوی ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر یا استفاده از داروهای کاهنده چربی؛ دیابت ملیتوس به صورت سابقه دیابت، گلوکز ناشتا بزرگتر یا مساوی ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر و یا استفاده از داروهای کاهنده قند خون و هایپر تانسیون به صورت فشار خون سیستولیک بزرگتر یا مساوی ۱۴۰ میلی متر جیوه یا فشار خون دیاستولیک بزرگتر یا مساوی ۹۰ میلی متر جیوه و یا استفاده از داروهای کاهنده فشار خون تعریف شدند. هایپرهموسیستئینی به صورت هموسیستئین بزرگتر مساوی ۱۵ میکرومول در لیتر و هموسیستئین کمتر از ۱۵ میکرومول در لیتر تعریف شد (۱۳).

پس از رساندن نمونه ها به دمای اتاق، سطح هموسیستئین توتال ناشتای آنها به روش ELISA در پژوهشکده بوعلی مشهد

مورد اندازه گیری قرار گرفت، اطلاعات دموگرافیک بیماران روز قبل از آنژیوگرافی پس از بررسی معیارهای ورود و خروج و واجد شرایط بودن و کسب رضایت از بیمار توسط پرسشنامه تکمیل گردید. از بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتا از محل شریان فمورال ۵ سی سی خون گرفته شد و در دو لوله دارای ضد انعقاد و بدون ضد انعقاد جدا شد و پس از سانتریفیوژ، سرم و پلاسمای نمونه ها جدا و در میکروتیوب های جداگانه تقسیم بندی و مقدار هر کدام ثبت و بعد در دمای منفی ۸۰ درجه در فریزر نگهداری شد. سپس پروفایل چربی و قند خون ناشتا با دستگاه اتوآنالیز انازه گیری شد. همچنین از افراد سالم نیز پس از کسب رضایت و تکمیل پرسشنامه فوق پس از ۱۲ ساعت ناشتا از محل ورید براکیال به میزان ۵ سی سی خون گرفته می شود و بعد از جداسازی سرم در منفی ۸۰ درجه نگهداری شده است.

در این طرح افراد شرکت کننده در گروه های مختلف بیمار (یک رگ درگیر، دو رگ درگیر و سه رگ درگیر) و گروه شاهد دوم با آنژیوگرافی کمتر از ۵۰ درصد دیامتر در هر کدام از رگ های اصلی قلب و شاهد اول، افراد بدون شکایت قلبی عروقی از همراهان بیماران مراجعه کننده جهت آنژیوگرافی، دسته بندی شدند.

برای تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. بررسی نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنف انجام شد. از میانگین و انحراف معیار برای بیان داده های کمی و از فراوانی و درصد برای توصیف داده های کیفی استفاده شد. مقایسه متغیرهای کمی در گروه ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس و مقایسه متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون مجذور کای دو انجام شد. رگرسیون لجستیک چند گانه نیز جهت بررسی ارتباط فاکتورهای خطر با گرفتگی عروق استفاده و سطح معنی داری آزمون ها کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد. از نرم افزار Prism 6 برای ترسیم شکلها استفاده شد.

## نتایج

دو رگ و سه رگ به ترتیب ۵۱٫۹٪، ۷۰٫۳٪، ۴۲٫۵٪، ۳۱٪ و ۳۶٪ بود. فراوانی گرفتگی دو رگ و سه رگ در مردان بیشتر از زنان بود در حالیکه فراوانی افراد نرمال (با گرفتگی کمتر از ۵۰٪) در زنان بیش از مردان بود ( $p < 0.001$ ). فراوانی گرفتگی عروقی در افراد سیگاری و غیر سیگاری تفاوت معنی داری باهم نداشتند ( $p > 0.05$ )، همچنین میانگین وزن، نمایه توده بدنی و فشار خون سیستولیک بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی داری نداشت ( $p > 0.05$ ). با اینحال میانگین فشار خون دیاستولیک در افراد سالم به طور معنی داری بالاتر از چهار گروه دیگر بود ( $p < 0.05$ ) که این ممکن است به دلیل مصرف داروی فشار خون توسط افراد در گروه‌های تحت آنژیوگرافی باشد.

خصوصیات آنتروپومتریک افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه تعداد ۴۵۳ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که به ترتیب ۱۰۶ نفر سالم با میانگین سنی  $57.26 \pm 8.52$ ، ۹۱ نفر نرمال (گرفتگی زیر ۵۰ درصد) با میانگین سنی  $55.56 \pm 11.12$ ، ۸۰ نفر با گرفتگی در یک رگ با میانگین سن  $60.53 \pm 10.34$ ، ۸۷ نفر با گرفتگی دو رگ با میانگین سنی  $60.73 \pm 11.12$  و ۶۰/۷۳  $\pm 11.12$  نفر با گرفتگی سه رگ و میانگین سن  $71.58 \pm 12.65$  مورد بررسی قرار گرفتند. فراوانی مردان در گروه‌های سالم، نرمال، درگیری در یک رگ، دو رگ و سه رگ به ترتیب ۴۸٫۱٪، ۲۹٫۷٪، ۵۷٫۵٪، ۶۹٪ و ۶۴٪ بود و فراوانی زنان در گروه‌های سالم، نرمال، درگیری در یک رگ،

جدول ۱. خصوصیات آنتروپومتریک افراد مورد مطالعه

p-value	(۸۹)گرفتگی سه رگ	(۸۷)گرفتگی دو رگ	(۸۰)گرفتگی یک رگ	(۹۱) نرمال	سالم (۱۰۶)	
0.001	60.67±10.12	60.73±11.12	60.53±10.34	55.56±11.12	57.26±8.52	سن سال
<0.001	57 (64%)*	60 (69%)*	46 (57.5%)	27 (29.7%)	51 (48.1%)	جنس مرد
	32 (36%)	27 (31%)	34 (42.5%)	64 (70.3%)*	55 (51.9%)	زن
0.64	18 (20.2%)	11 (12.8%)	13 (16.5%)	14 (15.4%)	14 (13.2%)	سیگار خیر
	71 (79.8%)	75 (87.2%)	66 (83.5%)	77 (84.6%)	92 (86.8%)	بلی
0.59	72.86±16.96	78.04±6.73	69.96±10.9	71.58±12.65	70.32±11.56	وزن، کیلوگرم
0.055	28.79±4.44	28.96±3.47	27.4±3.8	28.1±4.82	27.23±4.3	نمایه توده بدنی، کیلوگرم/متر <sup>۲</sup>

نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار یا فراوانی (%) گزارش شده است.

آزمون مورد استفاده: One-Way ANOVA و Chi-Square

میانگین هموسیستین خون در گروه‌های با درگیری یک، دو و سه رگ بیش از دو گروه دیگر بود و سطح سرمی هموسیستین در گروه با درگیری سه رگ بیش از درگیری یک و دو رگ بود ( $P < 0.001$ ) (جدول ۲).

فراوانی فشار خون در گروه با درگیری یک رگ بیش از سایر گروه‌ها (۲۱٫۷٪) بود. همچنین فراوانی دیابت در گروه با درگیری سه رگ (۲۶٫۸٪) بالاتر از سایر گروه‌ها بود. با اینحال نتایج نشان

میانگین قند خون ناشتا، کلسترول، تری گلیسیرید، HDL، LDL و hs-CRP در گروه‌های مختلف اندازه گیری شد. نتایج بررسی ها نشان داد که میانگین قند خون ناشتا در گروه با درگیری سه رگ بیش از سایر گروه‌ها بود ولی میانگین کلسترول، LDL و HDL در گروه سالم بالاتر از سایر گروه‌ها بود و میانگین تری گلیسیرید در گروه نرمال (درگیری کمتر از ۵۰٪) بیش از سایر گروه‌ها بود ( $p < 0.05$ ). نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد

داد فراوانی دیس لیپیدی در گروه سالم (۳۰٪) بالاتر از سایر گروه‌ها است. که احتمالاً به دلیل مصرف داروهای کاهنده چربی خون در در گروه‌های تحت آنژیوگرافی باشد.

**جدول ۲. میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در گروه‌های مورد مطالعه**

p-value	گرفتگی (89) سه رگ	گرفتگی دو (87) رگ	گرفتگی (80) یک رگ	نرمال (91)	سالم (106)	
< 0.001	151.73±98.13a d	109.33±48.88	122.34±64.08	123.33±62.69	108.07±65.84	قند خون، میلی گرم در دسی لیتر
< 0.001	156.86±50.21a	159.05±48.14a	151.1±41.49a	158.12±48.14a	204.96±42.23	کلسترول، میلی گرم در دسی لیتر
0.41	135.75±63.78	140.13±86.44	129.88±77.1	152.52±48.09	137.14±76.18	تری گلیسیرید، میلی گرم در دسی لیتر
0.002	38.95±28.16	36.64±11.67a	37.23±12.49	36.48±10.66a	45.27±8.86	HDL، میلی گرم در دسی لیتر
< 0.001	95.44±33.1 a	100.87±59.21a	87.84±31.38a	88.82±38.74a	132.66±36.07	LDL، میلی گرم در دسی لیتر
0.062	6.03±5.41	4.45±4.13	4.41±3.9	5.63±4.75	4.32±3.21	hs-CRP، میلی گرم در لیتر
< 0.001	14.97±6.19abc d	11.44±3.54a	11.98±3.58a	9.81±3.5	8.73±3.15	هموسیستئین، میکرومول در لیتر

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است: آزمون مورد استفاده: One-Way ANOVA

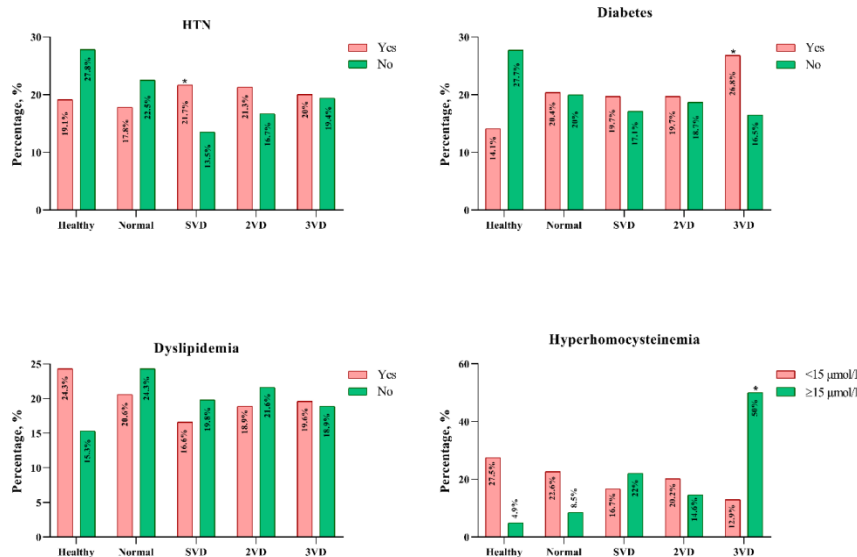
a: تفاوت بین گروه سالم با سایر گروه‌ها، b: تفاوت بین گروه نرمال با سایر گروه‌ها، c: تفاوت بین گرفتگی یک رگ با سایر گروه‌ها، d: تفاوت بین گرفتگی دو رگ و سایر گروه‌ها

دارند. این نتایج برای افراد مبتلا به دیس لیپیدی نیز به ترتیب (۱,۲۹۱-۵,۲۶)، ۲,۵۳۹ (۴,۸۸۶-۱,۳۲)، ۲,۶۳۸ (۵,۱۱۶-۱,۳۶) برابر شانس بیشتری برای درگیری بیش از ۵۰٪ در یک، دو و سه رگ دارند.

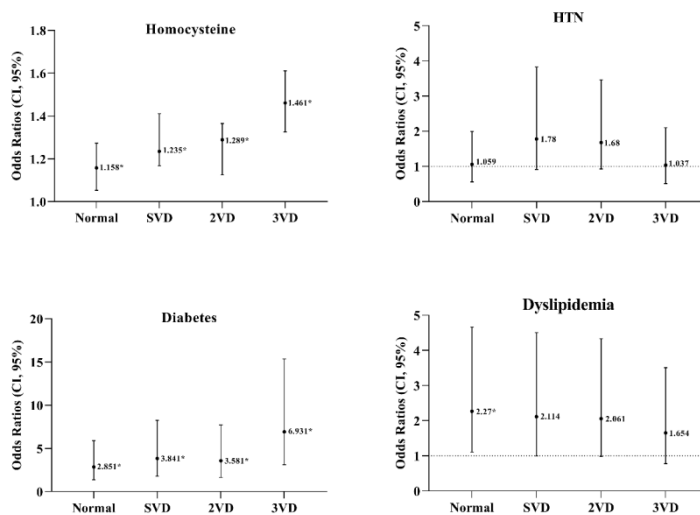
همچنین افزایش یک واحد هموسیستئین به عنوان یک متغیر مستقل باعث افزایش شانس درگیری عروقی کمتر از ۵۰٪ به میزان (۱,۲۷۳-۱,۰۵۳) ۱,۱۵۸ می‌شود ( $P < 0.001$ )، این میزان برای افراد با درگیری یک رگ، دو رگ و سه رگ به ترتیب (۱,۲۷۳-

بر اساس مدل رگرسیون پس از حذف اثر سن و جنس افراد مبتلا به دیابت و دیس لیپیدی به ترتیب (۱,۳۸-۵,۸۹۲) ۲,۸۵۱ و (۱,۶۹۳-۵,۹۲۶) ۳,۱۶۷ برابر شانس بیشتری برای درگیری زیر ۵۰٪ عروق دارند ( $p < 0.05$ ). نتایج آنالیزهای مدل رگرسیون لجستیک چندگانه پس از حذف اثر عوامل مخدوشگر سن و جنس نشان داد افراد مبتلا به دیابت به ترتیب (۱,۷۸۷-۸,۲۵۲) ۳,۸۴۱، (۱,۶۶۳-۷,۷۱۱) ۳,۵۸۱، (۳,۱۲۷-۱۵,۳۶۶) ۶,۹۳۱ برابر شانس بیشتری برای درگیری بیش از ۵۰٪ در یک، دو و سه رگ

(۱,۰۵۳ (۱,۲۳۵ (۱,۱۲۵-۱,۴۱۴) ۱,۲۸۹ (۱,۳۲۶-۱,۶۱۱) ۱,۴۶۱ بود ( $P < 0.001$ ).



شکل ۱. فراوانی فشار خون، دیابت، دیس لیپیدی و هایپرهموسیتینمی در گروه‌های مورد مطالعه؛  $p < 0.05$ ؛ \*آزمون مورد استفاده Chi-Square



شکل ۲. نسبت شانس گرفتگی عروق بر اساس فشار خون، دیابت، دیس لیپیدی و سطح سرمی هموسیتین؛ گروه رفرنس افراد سالم؛ نسبت شانس بعد از حذف اثر سن و جنس با استفاده از رگرسیون لجستیک چندگانه محاسبه شده است.  $p < 0.05$ ؛ \*

در این مطالعه تعداد ۲۵۶ نفر بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر و ۱۹۷ نفر کنترل سالم و آنژیوگرافی نرمال مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌های این مطالعه نشان دادند میانگین هموسیستئین در گروه بیماران به طور معنی داری بالاتر از افراد گروه کنترل می‌باشد. و نیز با افزایش تعداد عروق دچار گرفتگی، هموسیستئین سرم افزایش می‌یابد. همچنین نشان داده شد که فراوانی هموسیستئین بالاتر یا مساوی ۱۵ میکرومول در لیتر در افراد با گرفتگی سه رگ به طور معنی داری بالاتر از سایر گروه‌ها است (۵۰٪).

مطالعات مختلف نشان داده اند که بیماری قلبی عروقی یک بیماری چند عاملی است و ریسک فاکتورهای شناخته شده مانند سن، جنس، دیابت، سیگار و دیس لیپیدمی تنها پیش بینی کننده بخشی از بیماری است و در ۱۵-۲۰ درصد افراد هیچگونه عامل خطر شناخته شده‌ای وجود ندارد. لذا در چند سال اخیر ریسک فاکتورهای جدیدی مورد شناسایی و بررسی قرار گرفته اند. از جمله این ریسک فاکتورها می‌توان به اکسیداتیو استرس، hs-CRP، مس، روی و هموسیستئین اشاره کرد. برای اولین بار در دهه نود میلادی هموسیستئین به عنوان عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی عروقی مورد توجه قرار گرفت.

در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۱ توسط میردامادی بر روی ارتباط بین غلظت هموسیستئین سرم و بیماری قلبی عروقی در یک جمعیت ایرانی انجام شد نشان داده بود که افزایش غلظت هموسیستئین سرم با ریسک بیماری قلبی عروقی ارتباط دارد (۱۴). در یک مطالعه که توسط سانگ در ۲۰۱۴ بر روی ارتباط هموسیستئین با سختی عرقی در افراد مسن انجام شد نشان داده شد که افزایش غلظت سرمی هموسیستئین با تغییرات سختی عروقی ارتباط دارد (۱۵). در مطالعه دیگری که توسط اسکافر در ۲۰۱۴ انجام شد مشاهده شد که سطوح بالای هموسیستئین با بیماری عروق کرونر مرتبط است (۱۶). در یک مطالعه دیگر که توسط شانی در ۲۰۱۴ بر روی ارتباط هموسیستئین و شدت درگیری عروق کرونر انجام شد نیز نشان داده شد که سطح هموسیستئین با

شدت درگیری عروق کرونر ارتباط دارد (۱۷) این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه حاضر همخوانی داشت. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی برای نقش هموسیستئین در ایجاد بیماری قلبی عروقی افزایش چسبندگی نوتروفیل‌ها به سلولهای اندوتلیال است که سبب مهاجرت نوتروفیل‌ها در سراسر اندوتلیال می‌شود. همچنین هموسیستئین سبب آسیب در تولید نیتریک اکساید از طریق تولید نامتقارن دی متیل آرژنین در سلولهای اندوتلیال می‌شود (۱۸, ۱۹). اختلال عملکرد اندوتلیال به صورت اولیه از تغییرات انطباق اندوتلیال عروق و تغییرات تجمع پلاکتی ایجاد شده و باعث افزایش خطر بیماری قلبی عروقی خواهد شد. در یک مطالعه متاآنالیز که در سال ۲۰۰۱ انجام شد ۵۷ مطالعه شامل ۳ کوهورت، ۱۲ نسطد کیس کنترل و ۴۲ کیس کنترل مورد بررسی قرار گرفت که شامل ۵۵۱۸ بیمار مبتلا به بیماری قلبی عروقی و ۱۱۰۶۸ کنترل بود مطالعات کوهورت ارتباط ضعیف تری را نسبت به مطالعات مورد شاهدهی در زمینه ارتباط غلظت سرمی هموسیستئین با بیماری قلبی عروقی نشان دادند (۲۰). با اینحال در یک مطالعه مداخله‌ای که در ۲۰۱۰ بر روی تاثیر داروهای کاهنده هموسیستئین بر مرگ و میر و شدت بیماری در افراد مبتلا به سکتته قلبی انجام شد ارتباطی بین تغییرات سطح هموسیستئین سرم با پیامد بیماری مشاهده نشد (۲۱). همچنین در یک مطالعه مروری بر مطالعات مداخله‌ای که در ۲۰۱۷ انجام شد هیچ اختلافی در تاثیر داروهای کاهنده هموسیستئین بر سکتته قلبی و مرگ ناشی از بیماریهای قلبی مشاهده نشد (۲۲). در مطالعه مروری دیگری که توسط کریسان در ۲۰۱۸ انجام شد ۸ مطالعه شامل یک مطالعه کوهورت (۳۵ هزار نفر)، یک مطالعه مداخله‌ای (۲۰ هزار نفر) و ۶ مطالعه متاآنالیز ارتباط بین هموسیستئین با بیماریهای قلبی عروقی را نشان داد و ۱۱ مطالعه شامل ۹ مطالعه متاآنالیز و ۲ مطالعه پیدا نکردند. لذا نتایج متناقضی در زمینه ارتباط هموسیستئین با بیماری قلبی یافت شد (۱۲). در یک مطالعه متاآنالیز که در سال ۲۰۰۸ توسط هومفری و همکاران انجام شد نشان داده شد که هر ۵ میکرومول

عروق می‌شوند. و این یافته می‌تواند به دلیل این حقیقت باشد که مردان نسبت به زنان بیشتر دچار حوادث قلبی عروقی شوند. این یافته در مطالعه‌ای که توسط لپسیک در زمینه نقش جنسیت بر گرفتگی عروق دارد تایید شده است (۳۰). یافته‌های این پژوهش نشان دادند که افراد با گرفتگی سه رگ میانگین قند خون بالاتری نسبت به سایر گروه‌ها دارند. این یافته‌ها پس از حذف عوامل مخدوشگر سن و جنس و با استفاده از مدل رگرسیون تایید شدند و حاکی از این بودند افراد مبتلا به دیابت ۶ برابر شانس بیشتری برای گرفتگی سه رگ از عروق قلبی دارند. این نتایج می‌توانند نشان دهند که قند خون می‌تواند به عنوان یک عامل مستقل نقش مهمی در گرفتگی عروق دارد. در مطالعه جانکینگ در ۲۰۱۷ نیز نشان داده شد که افزایش HbA1C به عنوان یکی از شاخص‌های دیابت با شدت درگیری عروق کرونر مرتبط است (۳۱). بر اساس نتایج این مطالعه میانگین کلسترول و LDL در افراد سالم بدون بیماری قلبی بالاتر از سایر گروه‌ها بود و فراوانی افراد مبتلا به دیس لیپیدی در این گروه ۲۴٫۳٪ بود. همچنین این افراد شانس بیشتری برای ابتلا به دیس لیپیدی داشتند. در مطالعه یان که بر روی ارتباط ریسک فاکتورهای قلبی عروقی با گرفتگی عروق انجام شده بود نشان داده بود که افراد مبتلا به بیماری قلبی بیشتر به دیس لیپیدی مبتلا هستند (۳۲). این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی ندارد که این می‌تواند به دلیل مصرف داروهای کاهنده چربی خون در افراد بیمار باشد این در حالی است که افراد سالم بدون علائم قلبی آگاهی از بالا بودن چربی خون در خود نداشته اند.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که افزایش غلظت هموسیستین به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل می‌تواند به شیوع بیشتر و نیز پیشرفت تنگی عروق در این جمعیت کمک کند. با اینحال به مطالعات جامع تری نیاز است تا این نتیجه تایید شود.

## تشکر و قدردانی

در لیتر افزایش در سطح هموسیستین سبب افزایش ۲۰٪ ریسک حوادث قلبی عروقی می‌شود (۲۳).

پس از انجام رگرسیون چندگانه و حذف عوامل مخدوشگر سن، جنس، دیابت، فشار خون و دیس لیپیدی مشاهده شد که با افزایش سطح هموسیستین شدت درگیری عروقی نیز افزایش می‌یابد. و می‌توان گفت هموسیستین به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل شانس گرفتگی عروق را افزایش می‌دهد.

در مطالعه‌ای که توسط میربلوک در ۲۰۱۵ بر روی ارتباط هموسیستین با شدت درگیری عروق کرونر انجام شد نشان داده شد علاوه بر ارتباط بیماری شریان کرونری با سطح هموسیستین، هر چه شدت بیماری افزایش می‌یابد سطح هموسیستین سرم نیز افزایش می‌یابد (۲۴). یک مکانیسم احتمالی در تنگی عروق ممکن است به این دلیل باشد که هموسیستین شروع کننده تکثیر سلولهای عضلات صاف عروق است که می‌تواند سبب تنگ شدن لومن شریانی از طریق افزایش تکثیر سلولهای صاف عروقی شده و خطر بیماری قلبی عروقی را زیاد کند. همچنین سبب افزایش فعالیت آنزیم HMG Co A ردوکتاز شده که به دنبال آن افزایش سنتز کلسترول رخ می‌دهد. از سوی دیگر افزایش سطح کلسترول فرایند آترواسکلروز را تسریع کرده و خود نیز ریسک فاکتوری برای بیماری‌های قلبی می‌باشد (۲۷-۲۵). در مطالعه دیگری که بر روی تاثیر داروهای کاهنده هموسیستین بر روی پیشرفت تنگی عروق کرونر در ۲۰۱۰ انجام شد هیچ گونه ارتباطی بین کاهش سطح هموسیستین با شدت گرفتگی عروق کرونر مشاهده نشد (۲۸)

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان دادند که با افزایش سن میزان گرفتگی عروق قلبی اعم از یک، دو و سه رگ افزایش می‌یابد. که ممکن است علت آن تاثیر سن بر عملکرد اندوتلیال باشد. که این خود به دلیل کاهش فراهمی زیستی نیتریک اکساید، به دلیل کاهش ظرفیت نیتریک اکساید سنتاز و مهار نیتریک اکساید به دلیل اکسیداتیو استرس، افزایش فاکتورهای موثر بر تنگی عروق، افزایش اکسیداتیو استرس و افزایش شرایط پیش التهابی باشد (۲۹). همچنین مردان بیش از زنان دچار گرفتگی



## تعارض منافع

این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

از خانم تولایی در پژوهشگاه بوعلی و خانم محمدی در

دانشگاه پزشکی تشکر می شود.

## References

1. Debette S, Visvikis-Siest S, Chen M-H, Ndiaye N-C, Song C, Destefano A, et al. Identification of cis-and trans-acting genetic variants explaining up to half the variation in circulating vascular endothelial growth factor levels. *Circulation research*. 2013;110(5):633-641.
2. Bertrand M-J, Tardif J-C. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2017;22(1):1-26.
3. Amerzadeh M, Salavati S, Takian A, Namaki S, Asadi-Lari M, Delpisheh A, et al. Proactive agenda setting in creation and approval of national action plan for prevention and control of non-communicable diseases in Iran: The use of multiple streams model. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020:1-12.
4. Dessì M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, et al. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated fatty acids. *ISRN inflammation*. 2013;2013.
5. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, Spasic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clinical biochemistry*. 2007;40(3-4):181-7.
6. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(1):1-11.
7. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj*. 2002;325(7374):1202.
8. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 1976;57(4):1079-82.
9. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(4):230-7.
10. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of clinical practice*. 2010;64(2):208-15.
11. Clarke R, Collins R, Lewington S, Donald A, Alftan G, Tuomilehto J, et al. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288(16):2526-35.
12. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2018;16(8):559-65.
13. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of pharmacal research*. 2018;41(4):372-83.
14. Mirdamadi A, Farzannia H, Varzandeh P, Almasi N, Arasteh M. Association between serum homocysteine concentration with coronary artery disease in Iranian patients. *ARYA atherosclerosis*. 2011;7(2):63.
15. Zhang S, Bai Y-Y, Luo L-M, Xiao W-K, Wu H-M, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2014;11(1):32.
16. Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thrombosis research*. 2014;134(2):201-9.
17. Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2014;29(3):339-44.
18. Dudman NP, Temple SE, Guo XW, Fu W, Perry MA. Homocysteine enhances neutrophil-endothelial interactions in both cultured human cells and rats in vivo. *Circulation research*. 1999;84(4):409-16.
19. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(1):308-18.
20. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *International journal of epidemiology*. 2002;31(1):59-70.
21. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *Jama*. 2010;303(24):2486-94.
22. Martí-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(8).
23. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M, editors. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2008: Elsevier.

24. Mirblok, Fardin, Salari, Arsalan, Rezaeidanesh, Maedeh, et al. Relationship between plasma homocysteine and the severity of coronary artery disease in patients with coronary angiography. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. ۵۷-۶۶:(۲)۲۴:۲۰۱۵ .
25. Bilsborough W, Green DJ, Mamotte CD, van Bockxmeer FM, O'Driscoll GJ, Taylor RR. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, homocysteine, cholesterol and vascular endothelial function. *Atherosclerosis*. 2003;169. ۱۳۱-۸:(۱)
26. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst (e) inemia in humans. *Circulation*. 1999;100(11):1161-8.
27. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clinical chemistry*. 2001;47(5):887-92.
28. Løland KH, Bleie Ø, Blix AJ, Strand E, Ueland PM, Refsum H, et al. Effect of homocysteine-lowering B vitamin treatment on angiographic progression of coronary artery disease: a Western Norway B Vitamin Intervention Trial (WENBIT) substudy. *The American journal of cardiology*. 2010;105(11):1577-84.
29. El Assar De La Fuente M, Angulo Frutos J, Vallejo Fernán S, Peiró Vallejo C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Frontiers in physiology*. 2012;3:132.
30. Leipsic J, Taylor CM, Gransar H, Shaw LJ, Ahmadi A, Thompson A, et al. Sex-based prognostic implications of nonobstructive coronary artery disease: results from the international multicenter CONFIRM study. *Radiology*. 2014;273(2):393-400.
31. She J, Deng Y, Wu Y, Xia Y, Li H, Liang X, et al. Hemoglobin A 1c is associated with severity of coronary artery stenosis but not with long term clinical outcomes in diabetic and nondiabetic patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16(1):1-8.
32. Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association between cardiovascular risk factors and aortic stenosis: the CANHEART Aortic Stenosis Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(12):1523-32.

*Original Article***Evaluation of the relationship between serum homocysteine levels and the severity of coronary artery involvement in patients undergoing angiography**

Received: 04/04/2021 - Accepted: 13/05/2021

Susan Darroudi <sup>1</sup>  
 Sara Saffar <sup>1</sup>  
 Emadzadeh Maryam <sup>2</sup>  
 Behzad Senobari <sup>3</sup>  
 Majid Ghayour-mobarhan <sup>1,4</sup>  
 Mohsen Mouhebat <sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup> Postdoctoral Student, UNESCO International Center for Basic Sciences Related to Human Health and Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

<sup>2</sup> Assistant Professor of Community Medicine, Clinical Research Development Unit, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup> Student Research Committee, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>4</sup> Professor, Metabolic Syndrome Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Postdoctoral Student, UNESCO International Center for Basic Sciences Related to Human Health and Nutrition, Mashhad

<sup>5</sup> Cardiovascular Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Email:  
 mouhebatim@mums.ac.ir

**Abstract**

**Introduction:** Cardiovascular disease is estimated the cause of 17.3 million deaths annually in the world and 27.4% of deaths in Iran. Since the common risk factors cannot currently predict all causes of cardiovascular disease, researchers have suggested that other factors such as oxidative stress, trace elements, inflammation, and homocysteine may be potential contributors to cardiovascular disease. Therefore, in this study, we assess the association of serum level of homocysteine with the severity of coronary artery involvement.

**Methods:** In this cross-sectional study, 347 patients referred to Ghaem Hospital for angiography and 103 healthy individuals without cardiac symptoms were evaluated. Subjects were divided into five groups with more than 50% stenosis of one (1), two (2), and three (3) arteries, individuals with normal angiography or less than 50% involvement (4), and healthy subjects (5). Serum homocysteine level was measured by ELISA at Bou-ali Research Institute. Statistical data analysis was performed using SPSS software version 21.

**Results:** In this research, 106 healthy people, 91 normal people, and 80, 87, and 89 people with stenosis in one, two, and three arteries, respectively were studied. The mean homocysteine in the groups with stenosis of one, two, and three vessels was significantly higher than the normal and healthy groups ( $P < 0.001$ ). The results of logistic regression analysis showed that increment of one unit of homocysteine raised the chance of vascular involvement in people with one, two, and three-vessel involvement into 1.235 (1.053-1.273), 1.289 (1.125-1.414), 1.461 (1.326-1.611), respectively ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The results of the present study showed that increase in concentration of homocysteine as an independent risk factor can lead to greater prevalence and progression of vascular stenosis.

**Keywords:** Coronary Angiography, Homocysteine, Aortic Stenosis