

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

حسین نوق<sup>۱</sup>

### خلاصه:

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

روش کار: در این مطالعه مقطعی آینده‌نگر ۱۱۲ بیمار با بیماری عروق کرونر و ۶۳ بیمار بدون بیماری عروق کرونری که با آنژیوگرافی وضعیت عروق کرونری آنها مشخص شده بود مورد بررسی قرار گرفت، 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 فشار خون، بالا مصرف سیگار، سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر و هیپراوریسمی مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران با آنمی، بیماران کلیوی، کبدی و بیماران با سابقه سوء جذب، بیماران هموکروماتوز و بیماران با عفونت‌های مزمن و یا اختلالات ایمنولوژیک و التهابی و بیماران با بیماری شناخته شده نئوپلاستیک و بیماران نارسایی قلبی از مطالعه حذف شده 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 به ترتیب  $12/9 \pm 4$  میکرومول در لیتر و  $8/1 \pm 5$  میکرومول در لیتر بود که اختلاف معنی‌دار بین این دو میزان وجود داشت ( $P < 0/001$ ). میانگین میزان فریتین سرم در گروه با بیماری عروق کرونری  $126 \pm 75$  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 خطر در گروه با بیماری عروق کرونر بیشتر از گروه بدون بیماری عروق کرونر بود، می‌توان احتمال نقش داشتن ذخائر آهن را در پیدایش پدیده آترواسکلروزیس بیان نمود.

واژه‌های کلیدی: فریتین، اترواسکلروز عروق کرونر، آهن سرم

## مقدمه

بیماری اترواسکلروتیک عروق کرونری از شایعترین علل مرگ و میر می باشد، عوامل خطر متعددی برای این بیماری شناخته شده است. عوامل کمتر شناخته شده ای مانند میزان سرب و روی سرم، کمبود آنی اکسیدانها مانند ویتامین E و مواد اکسیدان مانند رادیکالهای آزاد نیز مورد بررسی قرار گرفته اند [۱۳، ۱۶ و ۷]. ارتباط میزان ذخائر آهن بدن و بیماری عروق کرونری ابتدا توسط سولیوان بدین صورت مطرح گردید که آهن آزاد به عنوان کاتالیزور تولید پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب ایسکمیک میوکاردی عمل می کند [۱۵]. در یک مطالعه دیگری مقدار مصرف روزانه آهن رژیم غذایی ارتباط قوی با افزایش ریسک انفارکتوس میوکارد داشته است. شواهد نشان داده است که تغذیر شکل اکسیداتیوکلاسترول LDL در پاتوژنز اترواسکلروز و اختلال عملکرد اندوتلیوم اهمیت دارد [۱۴، ۱۲، ۲].

اکسیداسیون کلاسترول LDL توسط مواد اکسیدان اغلب در لایه های زیر اندوتلیال شریان های مستعد به اترواسکلروز ایجاد می شود. یکی از فراورده های پراکسیداسیون لیپیدی لیزولستین است که در ایجاد اختلال در پاسخ دهي عروق نقش دارد. آهن آزاد تولید رادیکالهای آزاد را کاتالیز می کند و رادیکالهای آزاد در اکسیداسیون لیپیدها و ایجاد بیماری عروق کرونر نقش دارند، [۱۶، ۱۲، ۲، ۱]. فریتین سرم به طور نسبی منعکس کننده ذخائر آهن بدن می باشد و از آنجایی که در بیماری اترواسکلروتیک عروق کرونر، پیشگیری از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است،

شناخت فاکتورهایی که در ایجاد بیماری نقش دارند و با کنترل آنها می توان از ایجاد این بیماری جلوگیری کرده و یا شدت بیماری ایجاد شده را کم کرد، اهمیت زیادی دارد و بنابراین بدین منظور بود که پژوهش حاضر انجام شده تا گامی در جهت شناخت عوامل موثر از قبیل ذخائر آهن و فریتین باشد.

## مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی از نوع توصیفی - تحلیلی روی ۱۱۲ بیمار شامل ۴۰ زن و ۷۲ مرد که با بررسی آنژیوگرافی بیماری عروق کرونر 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 کنترل) انجام گرفته است. افراد شرکت کننده در مطالعه سن بین ۴۵ تا ۶۵ سال با میانگین سنی ۶۱.۲ سال داشتند. میزان آهن و فریتین سرم گروه مورد مطالعه در دو نوبت به فاصله یک هفته اندازه گیری 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 اندازه گیری آهن سرم از کیت آزمایشگاهی Trace با واحد میکرومول در لیتر ( $\mu\text{m/l}$ ) و از کیت ELISA جهت اندازه گیری فریتین سرم با واحد میکروگرم در لیتر ( $\mu\text{g/l}$ ) استفاده شد، این اندازه گیری ها در آزمایشگاه مرکز قلب شهید رجایی 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

کرونر شامل ۲۳ زن (۳۶/۵٪) و ۴۰ مورد (۶۳/۵٪) گروه کنترل در نظر گرفته شدند. در گروه مورد ۲۷٪ گرفتاری یکی از شریان های کرونر (S.V.D) (۳۰ نفر) و ۲۷٪ نیز گرفتاری دو شریان کرونر (2V.D) و ۴۶٪ گرفتاری سه شریان کرونر (3V.D) (۵۲ نفر) داشتند.

میزان آهن سرم گروه مورد مطالعه از ۵ تا ۳۵ میکرومول در لیتر بود. میانگین آهن در سرم گروه کنترل ۸/۱۰۵ میکرومول در لیتر و میانگین آهن گروه مورد ۱۲/۹۰۴ میکرومول در لیتر بود. که این اختلاف با  $P < ۰/۰۰۱$  معنی دار بود. میانگین آهن سرم در گروه بیماران با S.V.D و 2V.D و 3V.D نیز به ترتیب ۴/۱۱/۳۰ و ۵/۱۲/۶۰ و ۱۴/۸۰۴ میکرومول در لیتر بود (نمودار ۱)

نمودار ۱: مقایسه میانگین آهن سرم افراد بدون بیماری عروق کرونر و بیماران با شدت های مختلف بیماری عروق کرونری

سطح فریتین سرم در گروه مورد مطالعه از ۵ تا ۲۱۶ میکرومول در لیتر متغیر بود. میانگین فریتین سرم در گروه مورد ۱۲۶۰۷۵ و در گروه کنترل ۱۰۱۰۷۵ میکروگرم در لیتر بود که به میزان ۲۵ میکروگرم در لیتر اختلاف داشت که از نظر آماری با  $P < ۰/۰۰۵$  معنی دار بود. میانگین فریتین سرم بیماران با S.V.D و 2V.D و 3V.D به ترتیب ۱۱۵۰۷۰ و ۱۱۹۰۷۰ و ۱۳۵۰۷۰ میکروگرم در لیتر بود که اختلاف بین این گروه ها از نظر آماری معنی دار نبود (نمودار ۲).

بررسی قرار گرفت. هر دو گروه مورد و گروه کنترل از نظر سایر عوامل خطر شناخته شده بیماری عروق کرونر از قبیل مصرف سیگار، سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر، سابقه پرفشاری خون و دیابت مورد بررسی قرار گرفته و در بیماران مورد مطالعه هیچ کدام از این عوامل خطرزا وجود نداشت؛ میزان لیپوپروتئین (a) در هر دو گروه مورد مطالعه بین ۲۰-۳۵ میلی گرم در دسی لیتر و میزان لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) بین ۶۰-۳۵ میلی گرم در دسی لیتر بود. میزان کلسترول LDL گروه مورد کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر و با میانگین ۱۰۸۰۱۵ و گروه کنترل کمتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر با میانگین ۱۱۶۰۱۵ میکروگرم در دسی لیتر بود علاوه بر این هر دو گروه از نظر وضعیت اجتماعی - اقتصادی سطح متوسط و بالا داشتند. بیماران با آنمی - بیماری کلیوی، کبدی، سابقه سوزن جذب، هموکروماتوز و بیماران با عفونتهای مزمن و یا اختلالات ایمنولوژیک و التهابی و بیماران با بیماری شناخته شده نئوپلاستیک و بیماری نارسایی قلبی از مطالعه حذف شدند. پس از جمع آوری اطلاعات آنالیز آماری انجام شده و با استفاده از آزمون T و مراحل آماری انجام شده ( $P < ۰/۰۵$ ) به عنوان مقدار معنی دار در نظر گرفته شد و نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است.

## نتایج

در این مطالعه ۱۷۵ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۱۲ نفر با بیماری عروق کرونر شامل ۴۰ نفر زن (۳۵/۷٪) و ۷۲ نفر مرد (۶۴/۳٪) گروه مورد و ۶۳ نفر بدون بیماری عروق

ایسکمیک قلبی-جلوگیری کند [۱۶]، ۱۵، ۱۰]. در مطالعه Ascheivo و همکاران ارتباط بین مصرف آهن و ریسک انفارکتوس قلبی فقط در مردانی که ویتامین E مصرف نمی‌کردند دیده شد و در بین مردان با سابقه دیابت و مصرف سیگار این ریسک بیشتر بود [۱۵]، ۶، ۳، ۲]. در مطالعه انجام شده شدت بیماری عروق کرونر در مردانی که میزان ذخائر آهن بدن بالاتری داشتند بیشتر بود. مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی نشان داده‌اند که سطح ذخائر آهن بدن ارتباط مثبتی با شیوع CAD در انسان دارد [۱۴]، ۱، ۵، ۴]. در مطالعه‌ای توسط آقای حیدری و همکاران که روی ۲۰۸ مرد و ۸۲ زن 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 پیشگویی کننده مستقل CAD زودرس در مردان ایرانی باشد [۸]. در حالیکه در مطالعه انجام شده میزان ذخائر آهن بدن در هر دو مردان و زنان با CAD به طور قابل توجهی بالاتر بود. در این مطالعه فریتین سرم به عنوان اندکس مقدار ذخیره‌ای آهن بدن و میزان آهن به عنوان اندکسی از مقدار آهن موجود سرم مورد استفاده قرار گرفت. 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. و در گروه با بیماری عروق کرونر سطح آهن و فریتین سرم با افزایش شدت تنگی عروق کرونر در زیر گروه‌های SVD، 2VD، 3VD رابطه معنی‌داری داشت. به طوری که در گروه VD<sup>3</sup> میزان آهن و فریتین سرم بالاتر از دو گروه دیگر بود. نتایج این مطالعه هم جهت با مطالعه آقای حیدری

نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین فریتین سرم افراد بدون بیماری کرونر و بیماران با شدت‌های مختلف بیماری عروق کرونری

### 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 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 آزاد 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]. مطالعه‌ها نشان اپیدمیولوژیک زیادی نشان داده‌اند که افزایش آهن در پاتوژنز اترواسکلروز از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن و اکسیداسیون لیپیدی نقش دارد [۱۷]، ۱۱، ۱۳، ۹، ۷]. 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 تغذیر شکل اکسیداتیو LDL از ایجاد بیماری

توصیه رژیمی شامل کمتر مصرف کردن مواد آهن دار 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 وبا پذیرش عالی از جانب بیمار می‌باشد [۱۶، ۱۷]. در ضمن در پایان تعیین میانگین نرمال آهن سرم در کشور توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

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

و همچنین مطالعه آقای سولیوان بود که شیوع بالاتر بیماری عروق کرونر را در افراد با میزان بالاتر آهن ذخیره‌ای نشان دادند [۱۶، ۱۴]. 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. لذا نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که افزایش ذخائر آهن بدن می‌تواند در شدت بیماری اترواسکلروز عروق کرونر نقش داشته باشد. توصیه می‌گردد که حتی المقدور در بیماران با بیماری عروق کرونر بدون عوامل خطر شناخته شده یکبار اندازه‌گیری میزان آهن سرم انجام شود و در صورت بالا بودن میزان آهن سرم با

## منابع

- [1] Allon D, sniderman T, Pederstr F: putting of LDL at central stage in atherogenesis. AM-j - cardiol, 1997; 79: 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 arenot associated with acute MI. Circulation. 1994; 95: 2615-2917.
- [5] Chan LY: Iron and atherosclerosis. Proceeding of the natioal science council, Republic of china-part B, life sciences. 2000, 24(4): 151-5.
- [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. Braunwuld, Heart disease. philadelphia, WB, saunders company. 2001, vol 1, 6th edition, 1025- 1030
- [8] Haidari M, javadi E, sanati A, Hajiloo M, Qnhobili j: Associations of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. clinial chemistry. sep 2001; 47(9): 1666- 1672.
- [9] Horwitz LD; Rosenthal E: iron mediated cardio vascular injury. vascular medicine: 1999; 4(2): 93-9.
- [10] kannel W: Menopause and CAD, the framingham study. Ann - int- Med. 1978; 89: 157-161.
- [11] Maynusson MK: Low iron binding capaci y a risk Factor for myocardial infarction. AM-J- of cardiol, 1993; 15: 101-107
- [12] Robert WC: Atherosclerotic risk factors are there ten or is there only one? Am-j- of cardiol, 1989; 64: 551-554.
- [13] Russel RO: Factors influencing atherogenesis, Robertc SR, wayne Al. In Hurst's, the Heart, the text book of cardio vascular disease, New york, Mc craw- Hill, 2001, vol2, 10th edition: 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: 1177-1190.
- [16] Sullivan J: Iron and sex differnce in heart disease risk. the lancet . 1981; 13:146-149
- [17] Zachaarski L, cloow B, Larori PW, Howrs Ps, Bell MR, etall: the iron and atherosclerosis study (fe AST), A pilot study of reductions of body iron stores in attherosclerotic peripheral vascular disease. A Heart j. Feb 2000; 139(2PT1): 337-345.

## Evaluation of iron status in patients with coronary artery disease

H. Nough MD<sup>1</sup>

1- Assistant professor of cardiology, Rafsanjan university of medical sciences and Health services.

**Background:** Iron can causes lipid peroxidation in vivo and in vitro. Iron promotes myocardial injury in experimental animals. Low Density Lipoprotein (LDL) oxidation by oxidants including iron have a central role in atherosclerotic process. By this means, evaluation of serum iron in patients with coronary artery disease (CAD) has a significant importance. **Materials and Methods:** In this cross sectional, prospective study, 112 patients with C.A.D and 63 cases without CAD, with known coronary anatomy by coronary angiography, were evaluated. Serum iron, ferritin, Lipoprotein (a), LDL, HDL were measured in their fasting blood sample with elisa kite. patien's were also evaluated for known CAD risk factors eg. diabetes mellitus, hypertension, cigarette smoking family history of CAD and hyperuricemia. Patients with anemia, renal and hepatic disease, history of malabsorption, hemochromatosis, chronic infection, inflammatory or immunological disorders, known neoplastic disorders and heart failure were excluded Both groups were identical in socioeconomic status.

**Results:** Mean serum iron level in case group (with C.A.D) was  $12.9 \pm 4 \mu\text{mol}$  and in control group (without CAD) was  $8.1 \pm 5 \mu\text{mol}$ , there was significant difference between these valuse ( $P < 0.001$ ). Mean serum ferritin level in case group was  $126 \pm 75 \mu\text{g/L}$  and  $101 \pm 75 \mu\text{g/L}$  in control group. There was also significant difference between these values  $P < 0.005$ .

**Conclusion:** Regard to the results of this study that shows serum iron and ferritin level were significantly higher in groups with CAD, without interference of other known risk factros, it may be possible that iron status of body can play a role in atherosclerotic process.

**Keywords:** Coronary atherosclerosis, ferritin, serum iron

میانگین آهن سرم افراد بدون بیماری عروق کرونری به طور معنی داری کمتر از میانگین آهن سرم در بیماران با بیماری عروق کرونری می باشد.

1- S.V.D	Single vessel disease
2- 2.V.D	Double vessel disease
3- 3.V.D	Triple vessel disease
4- N.I.C.A	Normal coronary artery

میانگین فریتین سرم افراد بدون بیماری عروق کرونری بطور معنی داری کمتر از بیماران با بیماری عروق کرونری می باشد.