مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و چهارم، شماره‌ی ۴، صفحه‌های ۲۵۸ ـ ۲۵۰ (مهر ـ آبان ۱۴۰۱)

مقاله‌ی پژوهشی

ارتباط عوامل پیش التهابی با بیماری عروق کرونر: یک مطالعه مورد ـ شاهدی

دکتر زینب قربانی ، سیده زهرا هدائی ، سیده مهسا هدائی ، دکتر مرجان مهدوی روشن

مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، گروه قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران، **نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول**: رشت، کیلومتر ٦ جاده تهران، انتهای مجتمع دانشگاهی گیلان، دانشکده پزشکی، دکتر زینب قربانی؛ e-mail: Z.ghorbani.h@gmail.com

چکیده

مقدمه: شواهد نشان‌دهنده نقش احتمالی التهاب در افزایش خطر بروز بیماری‌های مزمن، از جمله بیماری عروق کرونر (**CAD**) و آترواسکلروز می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر، تعیین ارتباط بین سطوح سرمی پروتئین واکنشی **C (CRP)** و عامل نکروزدهنده تومور آلفا **(TNF-α)** با خطر درگیری عروق کرونر در افراد مبتلا به این بیماری در مقایسه با گروه شاهد است. مواد و روش‌ها: شصت بیمار به تازگی تشخیص داده شده با **CAD** و ٦٠ فرد سالم از نظر **CAD** به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از جمع‌آوری اطلاعات جمعیت‌شناختی، بالینی و تن‌سنجی، نمونه‌های سرم جهت ارزیابی گلوکز ناشتای سرم، چربی خون و شاخص‌های التهابی گردآوری شد. از مدل‌سازی رگرسیون لجستیک برای برآورد اثر عوامل التهابی بر شانس ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب، با تعدیل اثر متغیرهای سن، جنسیت و نمایه توده بدنی، استفاده شد. هم‌چنین، برای برآورد ارتباط بین متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. یافته‌ها: نتایج نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین مقادیر **TNF-α** (**Pvalue<۰/۰۰۱**) و **CRP** (**Pvalue=۰/۰۰۱**) در بین دو گروه بود. بعد از تعدیل‌متغیرهای مخدوشگر و ساخت مدل رگرسیونی مشاهده شد که با افزایش هر میلی‌گرم بر دسی‌لیتر سطح **CRP**، ۵۱٪ شانس ابتلا به **CAD** افزایش می‌یابد (**Pvalue<۰/۰۰۸**). هم‌چنین با افزایش هر پیکوگرم بر میلی‌لیتر سطح **TNF-α**، ٤٥٪ شانس ابتلا به **CAD** افزایش می‌یابد (**Pvalue<۰/۰۰۱**). نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده نشان‌دهنده ارتباط بین التهاب با فرایند بیماری‌زایی عروق کرونر می‌باشد و شاید بتوان از این عوامل التهابی برای پیش‌بینی وقوع و شدت عوارض **CAD** استفاده کرد.

واژگان کلیدی: بیماری عروق کرونر، التهاب، پروتئین واکنشی C، عامل نکروزدهنده آلفا

دریافت مقاله: ۱٤۰۱/۸/۲۱ـ دریافت اصلاحیه: ۱٤۰۱/۱/۱٤ ـ پذیرش مقاله: ۱٤۰۱/۱/۱٤

مقدمه

بیماری عروق کرونر[i] (CAD) بیماری شایعی است که سبب ناتوانی و مرگ و میر زیادی در جهان شده و کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد.[۱] طبق آمارهای موجود از مطالعات انجام شده در ایران، بیماری‌های قلبی عروقی از علل عمده مرگ و میر و از دست رفتن سال‌های زندگی به دلیل مرگ زودرس و یا ناتوانی است[ii].[۲] گرفتگی عروق یا آترواسکلروز[iii]، به عنوان اصلی‌ترین علت بروز CAD، یک بیماری التهابی است.[۳] فرآیندهای التهابی در عروقی که دچار گرفتگی هستند می‌تواند منجربه افزایش سطح خونی واکنشگرهای فاز حاد التهاب، مانند پروتئین واکنشی C (CRP)[iv] شود که می‌تواند مستقیما در تشکیل پلاک‌ها در دیواره عروق و پیشرفت گرفتگی نقش داشته باشد.[٤] بنابراین

i-Coronary Artery Disease

ii-Years of Life Lost
iii-Atherosclerosis
iv-C-Reactive Protein

CRP یک شاخص حساس برای التهاب است و به همین سبب می‌تواند به عنوان پیش‌بینی‌کننده وقایع قلبی عروقی عمل کند.[۵] یکی دیگر از عوامل پیش التهابی قدرتمند، عامل نکروز دهنده تومور آلفا[i](TNF-α) می‌باشد که پیشنهاد شده نقش محوری در فعال‌سازی سلول‌های التهابی و آماده‌سازی و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن دارد.[۶] در مطالعه‌ای توسط اوئر[ii] و همکاران نشان داده شده است که سطح CRP در بیماران با سندرم حاد عروق کرونر بالاتر از سطح آن در بیماران با درگیری مزمن عروق کرونر بوده است و سطح آن ۱۲ ساعت پس از وقوع علائم مرتبط با درگیری عروق کرونر (درد قفسه سینه، تنگی نفس فعالیتی و غیره) افزایش می‌یابد.[۷] هم‌چنین، در مطالعه‌ی حیدری و همکاران CRP به عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده مستقل از لیپو پروتئین کم چگال[iii] (LDL)، به عنوان هسته اولیه تشکیل پلاک، معرفی شده است که افزایش سطح آن ارتباطی قوی با CAD پایدار دارد.[۸] شواهد موجود نشان می‌دهند که افزایش سطح عوامل التهابی TNF-α و CRP به طور اختصاصی با شدت آترواسکلروز، آنفارکتوس حاد کرونر و درجه ضایعه عروق کرونر در بیماران ارتباط دارند و می‌توانند به عنوان شاخص‌های پیش‌بینی‌کننده خطر ایسکمی میوکارد و حوادث کرونری استفاده شوند.[۹-۱۱] با توجه به نقش احتمالی التهاب در افزایش خطر بروز بیماری‌های عروق قلبی و بیماری‌زایی آن‌ها، شناسایی عوامل التهابی که به عنوان شاخص خطر بروز آترواسکلروز و شروع بیماری درگیری عروق کرونر شناخته می‌شوند و اندازه‌گیری آن‌ها ارزان و در دسترس است، اهمیت زیادی دارد. بنابراین هدف از این مطالعه مورد- شاهدی، مقایسه سطوح CRP و TNF-α در سرم بیماران به تازگی تشخیص داده شده با درگیری عروق کرونر و گروه شاهد است.

مواد و روش‌ها

افراد مورد مطالعه

در این مطالعه مورد شاهدی ۶۰ نفر بیمار مبتلا به CAD و ۶۰ نفر فرد سالم غیرCAD، که به لحاظ سنی با گروه بیماران همسان شده بودند به عنوان گروه شاهد، مورد مطالعه قرار گرفتند. نحوه همسان‌سازی براساس سن بدین‌صورت بوده است که افراد بزرگسال بالاتر از ۲۰ سال در گروه‌های سنی با فاصله ۱۰ ساله با فراوانی پراکندگی یکسان وارد گروه مورد یا شاهد شدند. بیماران CAD، از میان افراد مراجعه‌کننده به درمانگاه تخصصی قلب و عروق بیمارستان دکتر حشمت رشت وارد مطالعه شدند و در گروه شاهد نیز داوطلبان سالم وارد گردیدند. داده‌ها در سال‌های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ و از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری شد. سن شرکت کنندگان در مطالعه بین ۲۰ تا ۷۰ سال و میانگین سنی در گروه CAD، ۱۰/۹۷±۴۶/۱۲ و در گروه شاهد ۱۰/۸۱±۴۶/۴۱ سال بود. شاخص توده بدنی[iv] (BMI) شرکت‌کنندگان بین ۱۸/۵ تا ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع بود. تشخیص CAD پس از معاینه توسط متخصصین قلب و عروق و بر اساس نتایج آنژیوگرافی و هم‌چنین با استفاده از اندازه‌گیری تروپونین[v] و CKMB[vi] و بر طبق دستورالعمل‌های انجمن قلب و عروق اروپا انجام شد و شرکت‌کنندگان در گروه مورد؛ از بیماران تازه تشخیص داده شده انتخاب شدند. بیماران با سابقه جراحی قلب، ترومبوآمبولی، سندرم کرونری حاد و جراحی بای پس عروق کرونر از مطالعه حذف شدند. بیماران دچار اختلالات سیستم ایمنی مثل بیماری‌های خودایمنی و بیماری‌های کلیوی، عفونی، ویروسی، التهابی و هم‌چنین افراد با سابقه مصرف الکل، سوء مصرف دارو، مصرف‌کنندگان ویتامین و مکمل‌های رژیمی، کورتیکواستروئیدها یا دیگر داروهای ضدالتهاب و استفاده‌کنندگان از رژیم‌های غذایی خاص طی ۳ ماه قبل از مطالعه و کسانی که از امضای رضایت آگاهانه خودداری کردند نیز به مطالعه وارد نشدند. افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و تشخیص CAD، دیابت، دیس‌لیپیدمی و بیماری‌های دستگاه گوارش طی ۶ ماه گذشته، از گروه شاهد حذف شدند. علاوه بر آن، افرادی که برای کنترل دیابت، فشارخون بالا یا عوارض قلبی- عروقی دارو دریافت می‌کردند نیز از گروه شاهد حذف گردیدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان مورد تایید قرار گرفت (IR.GUMS.REC.1401.156). تمامی شرکت‌کنندگان فرم رضایت آگاهانه را تکمیل و امضا نمودند.

i-Tumor Necrosis Factor- Alpha
ii-Auer
iii-Low Density Lipoprotein
iv-Body Mass Index
v-Troponin
vi-Creatine kinase-MB

جمع‌آوری اطلاعات

اطلاعات بالینی، جمعیت‌شناختی و تن‌سنجی جمع‌آوری شد. وزن بدن شرکت‌کنندگان در ابتدا با لباس‌های سبک و پاهای برهنه با استفاده از ترازوی Seca755 اندازه‌گیری شد (دقت ۵۰۰ گرم). اندازه‌گیری قد با استادیومتر ثابت (دقت ۰/۱ سانتی‌متر)، بدون کفش، انجام شد. نمایه توده بدنی از طریق تقسیم وزن بر مربع قد به دست آمد.

در ابتدای مطالعه، از تمامی شرکت‌کنندگان حدود ۱۰ میلی لیتر نمونه خون از ورید آنته کوبیتال[i] در حالت ناشتا گرفته شد. این نمونه‌ها در مدت ۱۰ دقیقه جدا شده و برای جلوگیری از انعقاد در لوله‌های استریل با سیترات سدیم نگه‌داری شدند و تا پایان مطالعه در دمای ۲۰- ذخیره گردیدند. تمام آزمایش‌های بیوشیمیایی در یک آزمایشگاه بالینی تایید شده انجام شد. غلظت کلسترول تام و قند خون ناشتا[ii] (FBS) با استفاده از روش آنزیمی-رنگ‌سنجی، با استفاده از کلسترول استراز،کلسترول اکسیداز و گلوکز اکسیداز به ترتیب با استفاده از کیت‌های تجاری و آنالایزر خودکار مطابق دستورالعمل شرکت سازنده هیتاچی ۹۱۷/الیمپوس ٦٤٠ [iii] برآورد شد. هم‌چنین سطوح تری‌گلیسیرید (TG) سرم با استفاده از همان روش، کیت‌های تجاری و اتوآنالایزر هیتاچی ۹۱۷/الیمپوس ٦٤٠ تعیین شد. برای ارزیابی سطح لیپوپروتئین پرچگال[iv] (HDL) از روش آنزیمی-رنگ سنجی و آنالایزر خودکار هیتاچی ۹۱۷/الیمپوس ٦٤٠ استفاده گردید. برای تعیین میزان لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) نیز از معادله فریدوالد[v] استفاده شد..

غلظت سرمی TNF-α با استفاده از کیت‌های الایزا تهیه شده از شرکت ایست-بایوفارم[vi] (کشور چین)، با ضریب تغییرات درون‌سنجی<۱۰ درصد و ضریب تغییرات میانسنجی< ۱۲درصد، مطابق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. چگالی نوری در ٤٥٠ نانوگرم با استفاده از صفحه خوان الایزا تعیین گردیده و غلظت سیتوکین از روی منحنی استاندارد تولید شده با استفاده از سیتوکین نوترکیب ارائه شده با کیت سنجش خوانده شد. هم‌چنین سطوح سرمی پروتئین واکنشگر C نیز با استفاده از روش ایمونوتوربیدیمتری[vii] بر اساس دفترچه راهنمای سازنده (نوین بیو کیت، تهران، ایران) اندازه‌گیری گردید.

روش‌های آماری

حجم نمونه مطالعه حاضر با استفاده از مطالعه دیاه[viii] و همکاران[۱۲] و فرمول حجم نمونه برای مقایسه میانگین در دو گروه مستقل و فرمول زیر با فرض این‌که تعداد نمونه در هر دو گروه یکسان باشد، با سطح معنی‌داری α=۰/۰۵ و توان ۸۰ درصد (۱-β=۰/۸۰)، متوسط اختلاف مورد انتظار ۱/۰۸ و مجموع انحراف معیار ۲/۲۹ محاسبه گردید.

$$n_{case}= n_{control}= \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

برای تعیین این که داده‌ها به طور نرمال توزیع شده‌اند یا خیر، از آزمون شاپیرو- ویلک[ix] استفاده شد. جهت مقایسه داده‌های با توزیع نرمال از آزمون **t** مستقل استفاده شد. مقادیر به صورت میانگین و انحراف معیار نمایش داده شدند. از مدل‌سازی رگرسیون لجستیک پس از تعدیل اثر متغیرهای سن، جنسیت و BMI برای برآورد ارتباط عوامل التهابی و شانس ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب استفاده شد و نسبت شانس [x]، فاصله اطمینان ۹۵٪ و P value مربوطه گزارش گردید. هم‌چنین از آزمون همبستگی پیرسون[xi] برای تخمین همبستگی بین غلظت‌های سرمی TNF-α، CRP و عوامل سرمی لیپیدی استفاده شد و ضریب همبستگی یا و P value مربوطه گزارش گردید. تجزیه و تحلیل با استفاده از SPSS نسخه ۲٤ انجام شد. سطوح معنی‌داری آماری در تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری انجام شده معادل P value<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه حاضر بر روی یک گروه ٦٠ نفره از زنان و مردان مبتلا به CAD تشخیص داده شده با آنژیوگرافی و یک گروه ٦٠ نفره متشکل از زنان و مردان سالم غیر مبتلا CAD انجام شد. در جدول شماره ۱ متغیرهای جنسیت،

i-Antecubital
ii-Fasting Blood Sugar
iii-Hitachi 917/Olympus 640
iv-Low Density Lipoprotein
v-Freidwald
vi-East-Biopharm

vii -Immunoturbidimetry
viii-Diah
ix-Shapiro-Wilk
x-Odds Ratio (OR)
xi-Pearson Correlation Coefficient

سن، شاخص توده بدنی و شاخص‌های سرمی مرتبط با خطر بیماری قلبی بین افراد دو گروه مقایسه شده است. از بین ٦٠ بیمار مبتلا به درگیری عروق کرونر ٥٣/٣ ٪ (٣٢) زن و ٤٦/٧ ٪ (٢٨) مرد بودند و در گروه افراد سالم ٧٨/٣ ٪ (٤٧) زن و ٢١/٧ ٪ (١٣) مرد بودند، که بین نسبت جنسی افراد این دو گروه اختلاف معناداری مشاهده شد (P value=٠/٠٠٣). میانگین سنی در گروه CAD، ٤٦/١٢±١٠/٩٧ و در گروه شاهد ٤٦/٤١±١٠/٨١ بود و بین دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد. میانگین شاخص توده بدنی در هردو گروه بالای ٢٥ بود و بین دو گروه اختلاف معناداری وجود داشت (P=٠/٠٠٦). با مقایسه سطح کلسترول دریافتیم که دو گروه بصورت معنی‌داری اختلاف دارند. سطح سرمی TG،HDL ،LDL و FBS نیز اندازه‌گیری شد که در جدول ١ آورده شده است. سطح سرمی TG در گروه CAD، ١٧٨/١٥±٣٠/٩٧ بوده که نسبت به گروه شاهد بالاتر بوده و بین دو گروه اختلاف معناداری مشاهده شد (P<٠/٠٠١). همچنین سطح سرمی FBS (P=٠/٠٠١) و LDL (P=٠/٠٠٢) نیز در گروه CAD به صورت معنادار بالاتر بود. سطح سرمی HDL در گروه شاهد به طور معناداری بیشتر بود (P=٠/٠٠١).

جدول ١- ویژگی‌های پایه‌ای افراد شرکت‌کننده در مطالعه

متغیر مورد بررسی	افراد مبتلا به درگیری عروق کرونر		افراد گروه شاهد		P value
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
جنسیت					
زن	٥٣/٪٣	٣٢		٤٧	٠/٠٠٣
مرد	٤٦/٪٧	٢٨		١٣	
سن	١٠/٩٧	٤٦/١٢	١٠/٨١	٤٦/٤١	٠/١٩٠
شاخص توده بدنی(BMI)	٢/١٨	٢٥/٢٠	٣/٢٣	٢٦/٦٠	٠/٠٠٦
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	٥١/٨٢	١٨٠/٠٨	٣٧/١٤	١٦٨/١٨	٠/١٥١
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	٣٠/٩٧	١٧٨/١٥	٣١/٤٤	١٠٤/٨٨	<٠/٠٠١
HDL کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	٨/٤٣	٣٨/٢٩	١١/٥٥	٤٧/٦٣	<٠/٠٠١
LDL کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	٤٤/٦٧	١١٨/٢٠	٣١/١٩	٩٦/٣٩	٠/٠٠٢
قند خون ناشتا (FBS) (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	٣٨/٣٤	١١٤/٠٢	٢٧/٦٣	٩٢/٣٢	٠/٠٠١

در جدول شماره ٢، سطوح سرمی عوامل التهابیCRP و TNF-αبین افراد دو گروه مقایسه شده است. با مقایسه‌ی میانگین مقادیر TNF-α وCRP بین دو گروه اختلاف معناداری یافت شد (P value ≤٠/٠٠١).

جدول ٢- مقایسه غلظت شاخص‌های التهابی بین دو گروه مطالعه شده

متغیر مورد بررسی	افراد مبتلا به درگیری عروق کرونر		افراد گروه شاهد		P value
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سطح TNF-α سرم (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	١١/٦٧	٤/٩١	٤/٢٦	٣/٣٥	<٠/٠٠١
سطح CRP سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	٢/٤٦	١/٨٦	١/٣٩	١/٤٤	٠/٠٠١

جدول شماره ٣ نسبت شانس ابتلا به CAD (با فاصله اطمینان ٩٥٪)، بر اساس عوامل التهابی و نتایج مدل‌سازی رگرسیون باینری را نشان می‌دهد و ارتباط بین سطوح شاخص‌های التهابی و شانس این بیماری را پس از تعدیل برای متغیرهای سن، جنسیت و BMI بررسی می‌کند. بعد از تعدیل مدل‌سازی رگرسیونی، ارتباط مثبت معناداری بین

سطوح سرمی CRP و TNF-α و افزایش خطر ابتلا به CAD مشاهده شد. به طوری‌که با افزایش هر میلی‌گرم بر دسی‌لیتر مقدار CRP، ۵۱٪ خطر ابتلا به CAD افزایش می‌یابد (P<۰/۰۰۸؛ (۱/۱۱-۲/۰۷ :CI ۹۵٪)، OR=۱/۵۱) و با افزایش هر پیکوگرم بر میلی‌لیتر مقدارTNF-α، ٤٥٪ خطر ابتلا به CAD افزایش می‌یابد (P<۰/۰۰۱؛ (۱/۲٦-۱/٦٦ :CI ۹۵٪)، OR=۱/٤٥) (جدول ۳). از سوی دیگر، با انجام آزمون همبستگی پیرسون ارتباط بین سطوح عوامل التهابی و سطوح عوامل لیپیدی آشکار شد.

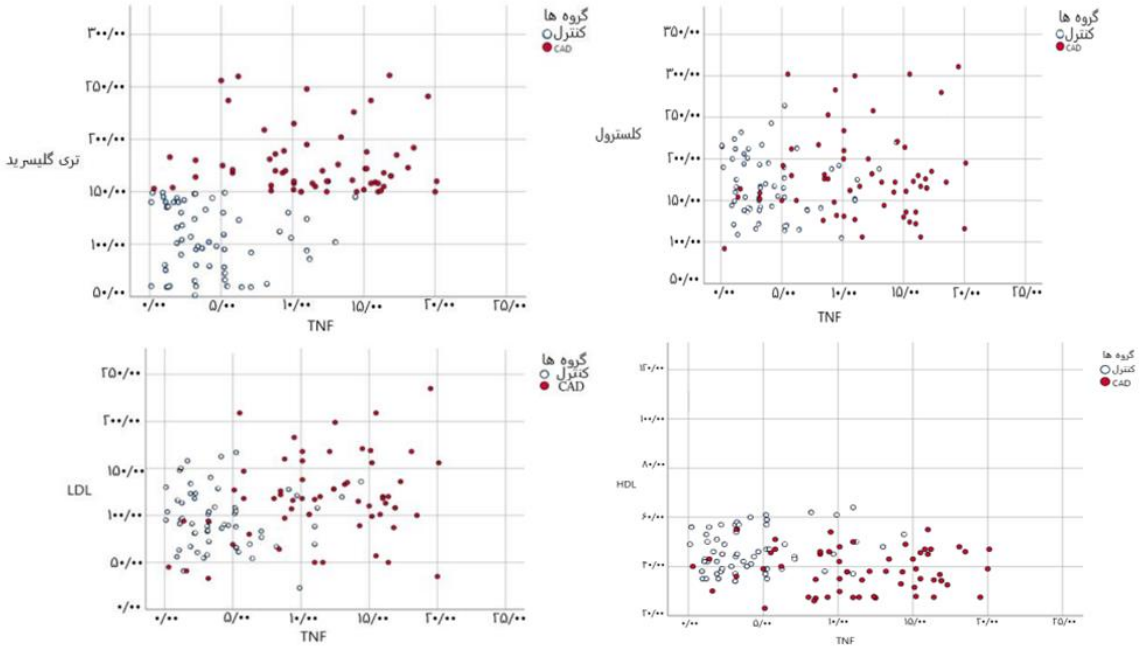
جدول ۳- نسبت شانس بروز بیماری عروق کرونر بر اساس سطوح سرمی شاخص‌های التهابی

	نسبت شانس (OR) (فاصله اطمینان ۹۵٪) *	مقدار P
سطح TNF-α سرم (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۱/٤٥ (۱/۲٦-۱/٦٦)	<۰/۰۰۱
سطح CRP سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱/۵۱ (۱/۱۱-۲/۰۷)	۰/۰۰۸

* مدل‌های رگرسیون تعدیل شده برای سن، جنس و BMI

طبق نتایج این آزمون، یک همبستگی مثبت معنادار بین سطوح سرمی TNF-α با TG (P=۰/۰۰۱؛ r=۰/٤٧٦) و هم چنین، همبستگی منفی معناداری بین سطوح سرمی TNF-α با HDL وجود دارد (P=۰/۰۰۲؛ r=۲۷٤). بعلاوه، بین سطوح سرمی TNF-α و LDL همبستگی مثبت معناداری یافت شد (P=۰/۰۰۱؛ r=۰/۲۸۷). اگرچه، ضریب همبستگی TNF-α با کلسترول تام مثبت بوده ولی از نظر آماری معنادار نیست (شکل ۱).

الف)

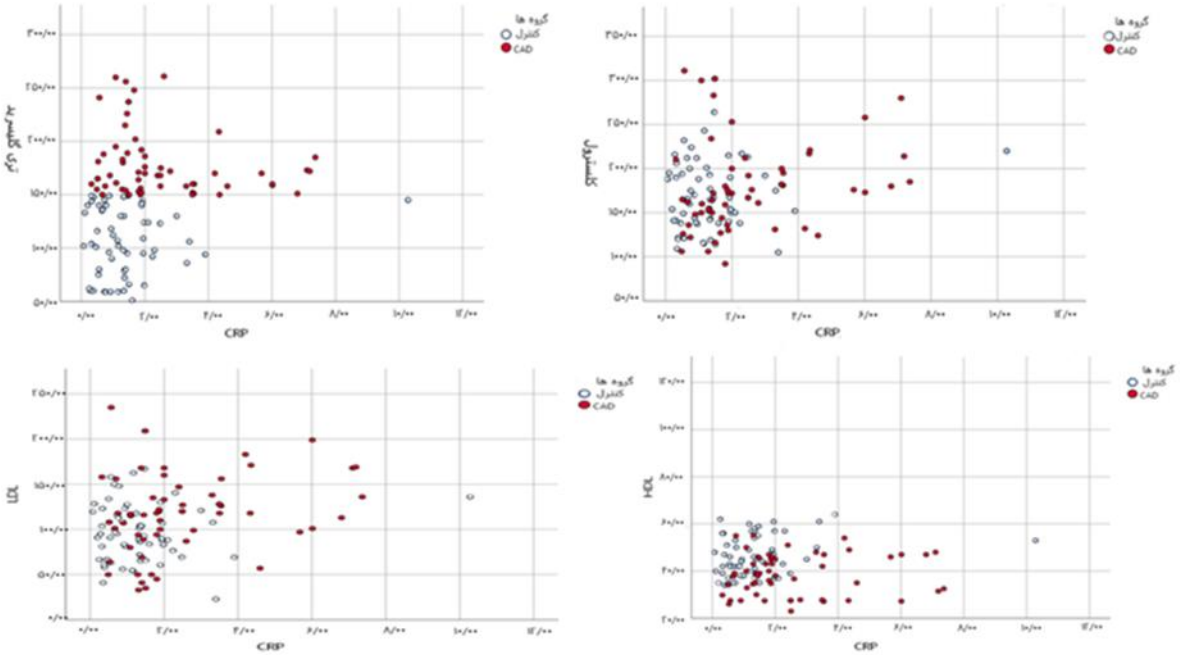


ب)

	TG	کلسترول تام	LDL کلسترول	HDL کلسترول
TNF	۰/٤٧٦: همبستگی پیرسون P value: < ۰/۰۰۱	۰/۱۰۹ : همبستگی پیرسون P value: ۰/۲۳۵	۰/۲۸۷: همبستگی پیرسون P value: ۰/۰۰۱	-۰/۲۷٤ : همبستگی پیرسون P value: ۰/۰۰۲

شکل ۱- همبستگی بین سطوح عامل التهابی TNF-α و سطوح عوامل لیپیدی. الف) نمودار پراکندگی ضرایب به دست آمده از آزمون همبستگی پیرسون. ب)ضرایب همبستگی و مقادیر P برای هریک از متغیرها.

الف)



ب)

	TG	کلسترول تام	LDL کلسترول	HDL کلسترول
CRP	۰/۲۰۲: همبستگی پیرسون P value: ۰/۰۲۷	۰/۱۹۳ : همبستگی پیرسون P value: ۰/۰۳۵	۰/۲٤٤: همبستگی پیرسون P value: ۰/۰۰۷	-۰/۰٥٤ : همبستگی پیرسون P value: ۰/٥٦۰

شکل ۲- همبستگی بین سطوح عامل التهابی CRP و سطوح عوامل لیپیدی. الف) نمودار پراکندگی ضرایب به دست آمده از آزمون همبستگی پیرسون. ب) ضرایب همبستگی و مقادیر P برای هریک از متغیرها.

بین سطوح سرمی عامل التهابی CRP و TG (P=۰/۰۲۷؛ r=۰/۲۰۲) و هم‌چنین بین سطوح سرمی CRP و LDL نیز یک همبستگی مثبت و معنادار مشاهده گردید (P=۰/۰۰۷؛ r=۰/۲٤٤). بعلاوه، بین سطوح CRP و کلسترول تام در سرم همبستگی مثبت معنادار وجود داشت (P=۰/۰۳۵؛ r=۰/۱۹۳).

بحث

به طور کلی در پژوهش حاضر، ارتباط بین سطوح عوامل التهابی و شانس ابتلا به بیماری عروق کرونر در یک گروه از بیماران مبتلا به CAD در مقایسه با افراد گروه شاهد سالم از نظر CAD در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی بررسی شد. هم‌چنین همبستگی بین سطوح سرمی عوامل التهابی و عوامل لیپیدی مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق نتایج به دست آمده، سطوح عوامل لیپیدی هم‌چون کلسترول تام، TG و LDL در گروه CAD بالاتر از گروه شاهد بود. علاوه بر این سطوح بالاتر عوامل التهابی با شانس بالاتری برای ابتلا به CAD همراه بوده که این موضوع می‌تواند نشان‌دهنده تاثیر التهاب در پاتوژنز این بیماری باشد. در نتیجه احتمالا اندازه‌گیری این شاخص‌ها می‌تواند تاحدودی در تشخیص CAD کمک‌کننده باشد.

همسو با نتایج مطالعه حاضر، یافته‌های مشابهی در مطالعات انجام شده توسط محققین پیشین گزارش گردیده است.[۹-۱۱] در مطالعه حسن زاده و همکاران، بیماران در دوگروه ۲۵ نفری از مبتلایان به بیماری مزمن عروق کرونر و مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد بررسی شدند. گروه شاهد شامل ۵۰ فرد سالم بود که سابقه بیماری ایسکمیک قلبی نداشتند و جنسیت و سن آن‌ها با بیماران همسان بود. نمونه خون در ساعات اول پس از شروع درد قفسه سینه در

گروه مبتلا به آنفارکتوس حاد جمع‌آوری شد و سطوح TNF-α و IL-6 با روش الایزا اندازه‌گیری شد. یافته‌های پژوهش انجام شده توسط این گروه نشان داد مقدار TNF-α در بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد در مقایسه با بیماران مبتلا به بیماری مزمن عروق کرونر و گروه شاهد افزایش یافت. میانگین سطوح TNF-α در گروه بیماران مبتلا به بیماری مزمن عروق کرونر ٤٤/٣٧ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، در افراد مبتلا به آنفارکتوس حاد ٩١٤/٣٢ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه شاهد ٤/٨٠ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود و تفاوت بین سه گروه معنی‌دار بود. سطح سرمی IL-6، دیگر عامل التهابی مورد بررسی نیز، در بیماران مبتلا به بیماری مزمن عروق کرونر و مبتلا به آنفارکتوس حاد به ترتیب ٨٨/٤٧٢٢٠٧ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ٥٥/١٥ و ٢٨/٣ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه شاهد ١/٢٨ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود و تفاوت معنی‌داری بین سه گروه نشان داده شد.[٩] در پژوهش دیگری که توسط گوو[i] همکاران انجام شده، ١٩٢ بیمار مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد با افزایش قطعه ST[ii] وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس امتیاز جنسینی[iii] در درجه ضایعه عروق کرونر گروه‌بندی شدند. یافته‌های این گروه از محققین نشان داد بین سطوح عوامل التهابی CRP، IL-6 و TNF-α و امتیاز جنسینی همبستگی مثبت معنی‌داری وجود دارد. بعلاوه، مشاهده گردید سطوح افزایش یافته IL-6 و CRP در گروه با ضایعه عروق کرونر متوسط و شدیدتر به طور معنی‌داری بالاتر از گروه با ضایعه عروق کرونر خفیف بود. سطح TNF-α نیز در گروه با ضایعه عروق کرونر شدیدتر به طور معنی‌داری نسبت به گروه با درگیری عروق کرونر خفیف و متوسط بالاتر بود.[١٠] خلاف یافته‌های پژوهش کنونی و برخی از مطالعات ذکر شده، در یک مطالعه مقطعی که توسط دیاه و همکاران بر روی ١٦ بیمار مبتلا به درگیری عروق کرونر، ١٨ بیمار مبتلا به جریان آهسته کرونر و ١٨ فرد سالم انجام شد، تفاوت معنی‌داری در سطح TNF-α در سه گروه مذکور مشاهده نگردید.[١٢]

به طور کلی فرآیندهای التهابی در شریان آترواسکلروتیک می‌تواند منجر به افزایش سطوح خونی سایتوکاین‌های التهابی و سایر واکنشگرهای فاز حاد التهابی شود. سطوح CRP در بیماران با آنژین ناپایدار[iv] و آنفارکتوس میوکارد، افزایش یافته که سطوح بالا پیش آگهی‌های بدتر را نشان می‌دهد.[٣] TNF-α که یک سایتوکاین پیش التهابی است، هم در واقعه اولیه و هم در بازآرایی بطنی[v] پس از واقعه کرونری حاد نقش دارد.[٤] در پژوهش حاضر نشان داده شد که بیماران مبتلا به CAD به طور معناداری سطح سرمی TNF-α و CRP بالاتری نسبت به افراد گروه شاهد داشتند. علاوه بر این شانس ابتلا به CAD بر اساس افزایش سطح عوامل التهابی نیز بررسی شد. افزایش سطح CRP به اندازه‌ی ١ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ٥١٪ و هر پیکوگرم بر میلی‌لیتر افزایش TNF-α، ٤٥٪ خطر بروزCAD را به طرز معناداری بالا می‌برد. افزایش سطح CRP با شدت CAD نیز مرتبط است و ارزش آن را به عنوان یک شاخص زیستی برای پیش‌بینی بروز CAD مطرح می‌کند.[١٣] TNF-α و IL-6 سایتوکاین‌هایی هستند که CRP را فعال می‌کنند و به طور فرضی ممکن است در تشخیص وقایع عروق کرونر حساس‌تر باشند.[٩-١١] علاوه بر این، TNF-α نقش کلیدی در ایجاد آترواسکلروز دارد و افزایش غلظت آن یک ویژگی کلیدی در بیماری‌های قلبی عروقی است. از سوی دیگر، گزارش شده است که در فاز حاد التهاب، CRP پیش‌بینی‌کننده‌ی وقایع قلبی عروقی آینده همچون آنفارکتوس میوکارد، بیماری‌های ایسکمیک و مرگ ناگهانی در بیماران با آنژین صدری است.[١٤] سطوح CRP هم چنین در پیش‌آگهی کوتاه مدت و هم‌چنین تعیین خطر ایسکمی یا انفارکتوس مجدد بعد از یک واقعه قلبی عروقی به صورت طولانی مدت مورد استفاده قرار می‌گیرد.[٤] علاوه بر این ارتباط IL-6 و TNF-α با افزایش خطر ابتلا به CAD عمدتاً به دلیل ارتباط آن‌ها با عوامل خطر است. این نشان می‌دهد که اندازه‌گیری این نشانگرهای التهاب در بهترین حالت یک مقدار افزایشی جزئی در ارزیابی خطر CAD ارائه می‌کند.[١٥] شاید بتوان گفت اندازه‌گیری سطوح CRP و TNF-α به صورت توام ارزش تشخیصی دارد. اگرچه در سازوکار ایجاد CAD در مطالعات تفاوت‌هایی وجود دارد اما بر تاثیر آن‌ها در بیماری CAD چه به صورت مستقیم و چه به صورت غیرمستقیم تاکید شده است.[٤،١٥]

i-Guo
ii-ST Segment
iii-Gensini Score

iv-Unstable Angina
v-Ventricular Remodeling

براساس از یافته‌های پژوهش سوکهیجا[i] و همکاران مشخص شد که ارتباط CRP و IL-6 با شدت CAD از طریق تاثیر بر ریسک عوامل CAD است و به طور مستقیم بر پلاک آترواسکلروزی اثر نمی‌گذارند. هم‌چنین هیچ ارتباطی میان سطح TNF-α و عوامل آنژیوگرافیک آترواسکلروز مشاهده نشد. این مطالعه روی ۲۴۹ بیمار انجام گرفت که ۲۴۵ نفر در ٦ ماه فالوآپ شدند.[۱۵] در پژوهش حاضر نیز با توجه به ضرایب همبستگی بدست آمده از آزمون پیرسون، میان عوامل التهابی و سایر ریسک عوامل درگیری عروق کرونر و آترواسکلروز از جمله عوامل لیپیدی هم‌چون LDL وTG ارتباط مثبت معناداری نشان داده شد. بنابرین با افزایش سطوح TG و LDL انتظار داریم که سطوح CRP وTNF-α بالا رود و با کاهش آن کاهش یابد. در حالی‌که میان عوامل التهابی و HDL ارتباط منفی وجود دارد. سطح کلسترول تام، TG وLDL درافراد گروه CAD بالاتر از گروه شاهد است و سطح HDL پایین‌تر از گروه شاهد است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح HDL با کاهش رخداد بیماری‌های قلبی عروقی همراه است و بالعکس.[۱٦]

اگرچه، در مطالعه حاضر، بین کلسترول تام افراد گروه CAD و گروه شاهد اختلاف معناداری یافت نشد، این مشاهده است به علت کوچکی حجم نمونه باشد و هم‌چنین می‌تواند با مصرف معمول داروهای کاهنده کلسترول همچون استاتین‌ها[ii] در گروه بیماران مرتبط باشد. داده‌های مطالعات پیشین نشان داده‌اند که هم مصرف استاتین‌ها و هم سایر درمان‌های کاهنده‌ی چربی خون می‌تواند منجر به کاهش فعال‌سازی سیستم ایمنی درافراد دچار CAD شود.[۱۷] میزان TG/HDL با اختلال عملکرد اندوتلیوم و آتروژنز ارتباط مستقیمی دارد و یک عامل پیش‌بینی‌کننده مهم برای رخداد بیماری CAD است.[۱۸] به طور کلی، همبستگی مثبت معنی‌دار مشاهده شده بین سطوح سرمی عوامل التهابی و عوامل لیپیدی، به ویژه تری‌گلیسیرید و LDL سرم، می‌تواند بیانگر این امر باشد که احتمالا نقش این عوامل در پاتوژنز آترواسکلروز به صورت هم افزایی می‌باشد.

در مطالعه حاضر بین تعداد زنان و مردان شرکت‌کننده تفاوت معنی‌داری وجود داشت. به همین دلیل در مدل بررسی‌کننده رگرسیون؛ عوامل التهابی و ریسک CAD، عامل جنسیت را تعدیل نمودیم. با وجود این که BMI افراد گروه شاهد مقداری بالاتر از گروه بیماران بود اما تمام عوامل لیپیدی در افراد گروه CAD، با وجود مصرف داروها، بالاتر از افراد سالم بود و احتمالا این نتایج به علت وجود اختلالات متابولیک در افراد مبتلا CAD است. طبق مطالعات انجام شده بین BMI و CAD ارتباط چندان قوی وجود ندارد چرا که BMI بافت چربی و توده بدون چربی را به خوبی تمایز نمی‌دهد.[۱۹]

در مطالعه حاضر در انتخاب نمونه با تعداد بالاتر محدودیت وجود داشت. همچنین به دلیل محدودیت مراکز تخصصی قلب در استان، نمونه‌ها از یک مرکز جمع‌آوری شد. توصیه می‌شود در مطالعات آینده ین موضوع مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر این برای این که بتوان شاخص‌های مورد قبول و مطمئن‌تری در جهت تشخیص CAD ارائه داد لازم است مطالعات کوهورت بلند مدت و کارآزمایی‌های بالینی در این باره انجام شود.

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، ارتباط بین سطوح عوامل التهابی و خطر ابتلا به CAD در یک گروه از بیماران CAD در مقایسه با افراد گروه شاهد سالم از نظر CAD در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی بررسی شد. هم‌چنین همبستگی بین سطوح سرمی عوامل التهابی و عوامل لیپیدی مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق نتایج به دست آمده سطوح بالاتر عوامل التهابی با شانس بالاتری برای ابتلا به CAD همراه بوده به طوری که این موضوع می‌تواند احتمالا نشان‌دهنده ارتباط التهاب با پاتوژنز این بیماری باشد. در نتیجه احتمالا می‌توان اندازه‌گیری این شاخص‌ها را به عنوان شاخص در تشخیص زودهنگام CAD در نظر گرفت. از طرف دیگر، همبستگی مثبت معنادار مشاهده شده بین سطوح سرمی عوامل التهابی و عوامل لیپیدی به ویژه تری‌گلیسیرید و LDL سرم می‌تواند بیانگر این امر باشد که احتمالا نقش این عوامل در پاتوژنز آترواسکلروز به صورت هم افزایی می‌باشد. اگرچه، این نتایج بایستی در مطالعات کوهورت بلندمدت و کارآزمایی‌های بالینی بررسی‌کننده اثر داروهای ضدالتهابی بر پیشرفت آترواسکلروز مورد تایید قرار گیرد.

سپاسگزاری: نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از همه شرکت کنندگان در مطالعه فعلی اعلام می دارند.

تضاد منافع: در میان هیچ کدام از نویسنده‌ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله وجود ندارد.

i-Sukhija
ii-Statins

References

1. Mahdavi-Roshan M, Salari A, Vakilpour A, Savar Rakhsh A, Ghorbani Z. Rice bran oil could favorably ameliorate atherogenicity and insulin resistance indices among men with coronary artery disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. Lipids Health Dis 2021; 20: 153.
2. Sarrafzadegan N, Mohammmadifard N. Cardiovascular Disease in Iran in the Last 40 Years: Prevalence, Mortality, Morbidity, Challenges and Strategies for Cardiovascular Prevention. Arch Iran Med 2019; 22: 204-10.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685-95.
4. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. J Cardiol 2009; 53: 317-33.
5. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. Biomolecules 2018; 8: 80.
6. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor-α signaling in macrophages. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2010; 20: 87-103.
7. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. Jpn Heart J 2002; 43: 607-19.
8. Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, Hajilooi M and Ghanbili J. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease. Clin Biochem 2001; 34: 309-15.
9. Hassanzadeh M, Faridhosseini R, Mahini M, Faridhosseini F, Ranjbar A. Serum Levels of TNF-, IL-6, and Selenium in Patients with Acute and Chronic Coronary Artery Disease. Iran J Immunol 2006; 3: 142-5.
10. Guo M, Hao M, Tang Y. Relationships among serum IL-6, TNF-α, CRP and coronary artery lesion in patients with acute myocardial infarction. Int J Clin Exp Med 2018; 11: 6987-92.
11. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 2149-53.
12. Diah M, Rahmawati R, Lelo A, Muhktar Z, Lindarto D, Sandra F. Comparison of tumor necrosis factor-α level in coronary artery disease and coronary slow flow of thrombolysis in myocardial infarction. The Indonesian Biomedical Journal 2019; 11: 299-303.
13. Tajfard M, Tavakoly Sany SB, Avan AA-O, Latiff LA, Rahimi HR, Moohebati M, et al. Relationship between serum high sensitivity C-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors. J Cell Physiol 2019; 234: 10289-99.
14. Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, Álvarez-Cámara JF and González-Castro TB. Association between CRP and TNF-α genes Variants and Cardiovascular Heart Disease in a Mexican Population: Protocol for a Case-Control Study. Int J Environ Res Public Health 2016; 13: 103.
15. Sukhija R, Fahdi I, Garza L, Fink L, Scott M, Aude W, et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. Am J Cardiol 2007; 99: 879-84.
16. Wilson PW. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 66: 7A-10A.
17. Mizia-Stec K, Gasior Z Fau - Zahorska-Markiewicz B, Zahorska-Markiewicz B Fau - Holecki M, Holecki M Fau - Kumor P and Kumor P. Inflammatory markers in a 2-year follow-up of coronary artery disease. Heart Vessels 2006; 21: 302-8.
18. Keles N, Aksu F, Aciksari G, Yilmaz Y, Demircioglu K, Kostek O, et al. Is triglyceride/HDL ratio a reliable screening test for assessment of atherosclerotic risk in patients with chronic inflammatory disease? North Clin Istanb 2016; 3: 39-45.
19. Alkhawam H, Nguyen J, Sayanlar J, Sogomonian R, Desai R, Jolly J, et al. Coronary artery disease in patients with body mass index ≥30 kg/m(2): a retrospective chart analysis. J Community Hosp Intern Med Perspect 2016; 6: 31483.

Original Article

The Relationship between Pro-inflammatory Factors and Coronary Artery Disease: A Case-control Study

Ghorbani Z, Hodaei SZ, Hodaei SM, Mahdavi-Roshan M

Cardiovascular Diseases Research Center, Department of Cardiology, Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, I.R. Iran.

e-mail: Z.ghorbani.h@gmail.com

Received: 12/11/2022 **Accepted**: 03/04/2023

Abstract

Introduction: Evidence suggests a potential role of inflammation in increasing the risk of chronic diseases, including coronary artery disease (CAD) and atherosclerosis. This study aims to investigate the association between serum levels of C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and the risk of coronary artery involvement in individuals with CAD compared to the control group. Materials and Methods: The study included 60 recently diagnosed CAD patients and 60 CAD-free individuals as the control group. Sociodemographic, clinical, and anthropometric data were collected, and serum samples were obtained to evaluate fasting serum glucose, lipid profile, and inflammatory markers. Logistic regression modeling was performed to estimate the effect of inflammatory markers on the likelihood of developing CAD, with adjustments for age, gender, and body mass index. The Pearson correlation coefficient was also used to assess the relationship between variables. Results: The findings indicated a significant difference in the levels of TNF-α (P-value<0.001) and CRP (P-value=0.001) between the two groups. After adjusting for confounding variables and constructing a regression model, it was observed that with every 1 mg/dl increase in CRP level, the likelihood of developing CAD increased by 51% (P-value<0.008). Additionally, with every 1 pg/ml increase in TNF-α level, the risk of CAD increased by 45% (P-value<0.001). Conclusion: The obtained results indicate a correlation between inflammation and the pathogenesis of CAD, suggesting that these inflammatory markers may be used for predicting the occurrence and severity of CAD complications.

Keywords: Coronary artery disease (CAD), Inflammation, CRP, TNF-α