

بررسی رابطه بین سطح سرمی لیپوپروتئین a و تنگی شریان کاروتید

محمد علی برومند*، نگار مقصودی، سید حسام الدین عباسی، شاپور شیرانی، سعیده فرقانی، عباسعلی کریمی، سعید داودی، نادر فلاح^۱

چکیده

مقدمه: در بسیاری از مطالعات، نقش لیپوپروتئین (a) بعنوان یک عامل خطر مستقل جهت ابتلا به آترواسکلروز به اثبات رسیده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی رابطه بین سطح سرمی لیپوپروتئین (a) و تنگی شریان کاروتید در یک جمعیت نمونه ایرانی می باشد.

روش‌ها: طی یک مطالعه مقطعی و در فاصله خرداد ۱۳۸۳ لغایت دی ماه ۱۳۸۳، تعداد ۱۱۸۹ بیمار که کاندید انجام عمل قلب باز در بخش جراحی مرکز قلب تهران بودند در این مطالعه وارد گردیدند. سونوگرافی داپلر کاروتید برای تمام این بیماران به صورت معمول و جهت غربالگری انجام گردید. سطح سرمی لیپوپروتئین (a)، پروفایل چربی‌ها (شامل کلسترول تام، HDL و تری‌گلیسرید) و قند خون افراد بصورت ناشتا اندازه‌گیری شد. اطلاعات بیماران در برنامه نرم افزاری SPSS و با استفاده از آزمون‌های t -test، χ^2 و رگرسیون لجیستیک آنالیز شد و ارتباط بین متغیرهای مختلف و تنگی شریان کاروتید مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین افراد مورد مطالعه، ۸۳۷ نفر مذکر (۷۰/۵٪) و ۳۵۲ نفر مونث (۲۹/۵٪) بودند که محدوده سنی آنها بین ۳۵ تا حداکثر ۸۸ سال متغیر بوده و میانگین سنی آنها $9/3 \pm 60$ تعیین گردید. در بررسی صورت گرفته، ارتباط معنی داری به لحاظ آماری بین سطح Lp(a) و تنگی شریان کاروتید یافت نگردید ($P > 0/2$). به علاوه رابطه سطح Lp(a) و تنگی شریان کاروتید در دو گروه سنی کمتر و بیشتر از ۵۵ سال نیز مورد آنالیز قرار گرفت که ارتباط معنی داری مشاهده نشد ($P > 0/2$). همچنین این ارتباط در مورد دو جنس مذکر و مونث نیز مورد بررسی قرار گرفت که فاقد ارتباط معنی دار بود ($P = 0/15$). ارتباط بین سطح بالای Lp(a) و هیپواکو بودن پلاک که به معنی شکنندگی و مستعد بودن جهت تغییر ناگهانی و CVA است، مورد بررسی آماری قرار گرفت که ارتباط معنی داری بدست آمد. ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: در مطالعه ما بین سطح سرمی لیپوپروتئین (a) و تنگی شریان کاروتید ارتباطی مشاهده نشد اما سطح بالای Lp(a) با مستعد بودن پلاک به تغییر ناگهانی و ایجاد CVA ارتباط معنی داری را نشان داد. از این رو می‌توان Lp(a) را به عنوان یک عامل خطر در مستعد بودن پلاک به تغییر ناگهانی و بوجود آمدن CVA پیشنهاد نمود.

واژگان کلیدی: لیپوپروتئین‌ها، لیپوپروتئین (a)، تنگی شریان کاروتید

۱- مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، مرکز قلب تهران؛ کد پستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۲۸؛ تلفن: ۸۸۰۲۹۲۳۱؛ فکس: ۸۸۰۲۹۲۵۶؛ پست

الکترونیک: maboroumand@yahoo.com

مقدمه

لیپو پروتئین (a)، یک لیپوپروتئین با دانسیته پایین است که در آن آپولیپو پروتئین B100 توسط یک پل دی سولفیدی به یک گلیکوپروتئین به نام آپوپروتئین (a) اتصال می‌یابد [۱]. بالا بودن سطح پلاسمایی لیپو پروتئین (a) به عنوان یک عامل مستقل جهت ابتلا به بیماری عروق کرونر قلبی [۵-۲] و بیماری‌های عروق دستگاه اعصاب مرکزی [۹-۶] شناخته شده است. اعتقاد بر این است که سطح لیپو پروتئین (a) به عنوان یک عامل خطر مستقل، عمدتاً تحت تأثیر عوامل ژنتیکی بوده و به صورت موقتی و آن هم به اندازه‌ای اندک در پاسخ به شرایط محیطی، شیوه زندگی یا فعالیت‌های فیزیکی از قبیل سن، جنس، مصرف سیگار و غذا تغییر می‌یابد [۱۰]. هر چند شواهد جدید حاکی از احتمال اثرات آتروژنیک این لیپوپروتئین بوده‌اند و در برخی از تحقیقات وجود آن در پلاک‌های آترواسکلروسیک، به‌ویژه در آئورت گزارش گردیده [۱۱]، اما برخی از مطالعات آینده نگر که در این زمینه صورت گرفته در نشان دادن این رابطه به نتایج مثبتی دست نیافته‌اند [۱۶-۱۲]. از آنجا که عامل ژنتیک و نژاد از عوامل تعیین کننده در میزان لیپوپروتئین (a) می‌باشد، هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط بین سطح خونی لیپو پروتئین (a) و تنگی شریان کاروتید در یک جمعیت نمونه ایرانی بود.

روش‌ها

این مطالعه به صورت یک مطالعه مقطعی و در فاصله خرداد ۱۳۸۳ لغایت دی ماه ۱۳۸۳ در مرکز قلب تهران صورت پذیرفت. تعداد ۱۱۸۹ بیمار بین سنین ۳۵ تا ۸۸ سال که جهت انجام عمل جراحی قلب باز به این مرکز مراجعه نموده بودند در این طرح وارد شدند. برای بررسی از نظر وجود یا عدم وجود آترواسکلروز عروقی، شریان کاروتید این بیماران توسط سونوگرافی رنگی و داپلر مورد بررسی قرار گرفت. این سونوگرافی توسط یک نفر رادیولوژیست که دارای تجربه ۵ ساله در زمینه انجام سونوگرافی داپلر کاروتید بود انجام گردید. این رادیولوژیست نسبت به یافته‌ها و اطلاعات بیماران و

همینطور یافته‌های آزمایشگاهی فاقد آگاهی^۱ بود. در هر بیمار به صورت دو طرفه شریان کاروتید مشترک، بولب کاروتید و قسمت گردنی شریان کاروتید داخلی مورد بررسی قرار گرفت. جهت انجام سونوگرافی از یک ترانسدوسر ۷/۵ مگاهرتزی خطی استفاده شد و در بیمارانی که چاق بودند از ترانسدوسر ۳/۷۵ مگاهرتزی کانوکس استفاده شد. تمام معاینات سونوگرافیک توسط دستگاه توشیا Eccocce انجام و در هر معاینه سونوگرافیک وجود یا عدم وجود پلاک و در صورت وجود، محل قرار گرفتن پلاک گزارش شد. با مقایسه اکوژنیسیته عضله استرنوکلیدوماستوئید، پلاک‌های عروق کاروتید در گروه‌های هیپوآکو، ایزو آکو و هیپراکو کلسیفیه و مخلوط قرار داده شدند. تخمین میزان تنگی شریان کاروتید بر اساس ساختار امتیازدهی دانشگاه واشنگتن [۱۷] صورت پذیرفت.

از کلیه بیماران علاوه بر گرفتن شرح حال، در حالی که ناشتا بودند نمونه خون جهت اندازه گیری لیپوپروتئین (a)، تری گلیسرید، کلسترول و قند خون و CRP کمی بصورت ناشتا گرفته شد.

سطح سرمی لیپو پروتئین (a) توسط روش ایمونوتوریدومتريک با استفاده از کیت تحت لیسانس دیاگنوستیک آلمان اندازه گیری شد. عدد ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان cut off value سطح سرمی Lp(a) جهت تشخیص افرادی که در خطر هستند در نظر گرفته شد.

جهت آنالیز آماری بسته به مورد نیاز از آزمون‌های t و chi-square ، Levene's و تست دقیق فیشر و همچنین استفاده شد. اطلاعات بیماران توسط نرم افزار آماری SPSS آنالیز و نتایجی که P آنها کمتر از ۰/۰۵ بود از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. پیش از شرکت در مطالعه از تمامی شرکت کنندگان رضایت نامه اخذ گردید.

یافته‌ها

از ۱۱۸۹ نفر شرکت کننده در این مطالعه، ۷۰/۵٪ (۸۳۷ نفر) آنها مرد و ۲۹/۵٪ (۳۵۲ نفر) زن بودند. سن افراد مورد

¹ Blind

پلاک‌های هیپواکو بودند، سطح سرمی لیپوپروتئین (a) خون آنها کمتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر و $0.6/6$ دارای سطح سرمی بیشتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر بودند که تفاوت معنی داری را نشان می داد ($P=0/01$).

بین سطح سرمی لیپوپروتئین (a) و سن ($P=0/25$)، دیابت ($P=0/76$)، مصرف سیگار ($P=0/57$) یا جنسیت ($P=0/15$) رابطه معنی داری یافت نشد. در آنالیز چند متغیره چه با روش جدول و چه با روش modeling، متغیرهای مداخله کننده CRP، سیگار، سن، دیابت، کلسترول، تری گلیسرید و جنس تثبیت گردید که پس از آن هم همچنان ارتباط معنی داری بین Lp(a) بالاتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر و تنگی کاروتید یافت نشد.

بحث

غلظت سرمی لیپوپروتئین (a) در افراد طبیعی از ۲ تا ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر متغیر می باشد و مقادیر بیشتر از ۱۵۰ به صورت خانوادگی و به شکل اتوزوم غالب به ارث می رسد [۱۸]. ممکن است سطح پلاسمایی لیپوپروتئین (a) در افراد مختلف متفاوت باشد اما این سطح در یک فرد مشخص ثابت است و این موضوع قویاً مطرح کننده یک پایه ژنتیکی می باشد [۱۹]. مطالعاتی که جهت بررسی رابطه بین غلظت لیپوپروتئین (a) و تنگی شریان کاروتید به عمل آمده اند، دارای نتایج متناقضی بوده اند. اگر چه اکثر مطالعات انجام شده یک رابطه مثبت را در این خصوص نشان داده اند [۲۰، ۲۱]، اما تعداد زیادی نیز

مطالعه بین ۳۵ تا ۸۸ سال و میانگین سنی این افراد 9 ± 60 سال تعیین گردید. ویژگی های افراد شرکت کننده در این مطالعه در جدول ۱ مشاهده می گردد. در مجموع ارتباط معنی دار آماری بین سطح Lp(a) بالای ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر و تنگی کاروتید در جمعیت مورد مطالعه یافت نشد.

بین سن بیماران و تنگی شریان کاروتید رابطه معنی داری یافت شد ($P < 0/01$) اما بین سطح سرمی لیپوپروتئین (a) و افراد بالاتر و پایین تر از سن ۵۵ سال اختلاف معنی داری مشاهده نگردید.

در بین بیمارانی که دارای تنگی شریان کاروتید نبودند، ۸۰ نفر ($1/18$) دارای دیابت بودند در حالی که در گروه دیگر ۱۸۹ نفر ($3/25$) دچار دیابت بودند. در این رابطه آزمون Chi-square یک رابطه مثبت معنی دار ($P=0/04$) بین ابتلا به دیابت و بروز تنگی کاروتید نشان داد.

تاریخچه مصرف سیگار در $39/8$ ٪ از بیماران گروه مورد و 33 ٪ از بیماران گروه شاهد مثبت بود که این تفاوت از نظر آماری قابل ملاحظه بود ($P=0/01$).

به طور کل $59/26$ ٪ از مردان شرکت کننده در این مطالعه و $71/23$ ٪ از زنان دارای تنگی شریان کاروتید بودند که نشان دهنده وجود یک رابطه آماری مثبت بین جنسیت مونث و ابتلا به تنگی کاروتید است ($P < 0/001$). ولی در آزمون های آماری صورت گرفته ارتباط معنی داری بین سطح Lp(a) و جنسیت افراد یافت نگردید.

در این مطالعه اکورژنیسته پلاک های یافت شده در شریان کاروتید بیماران در گروه های مختلف بررسی گردید. $39/4$ ٪ از شرکت کنندگان در این مطالعه که دارای

جدول ۱- سن، لیپید پروفایل و CRP در افراد مبتلا و یا فاقد تنگی کاروتید

بیماران مبتلا به تنگی کاروتید	بیماران فاقد تنگی کاروتید
سن (سال)	۶۳/۰۴ (۸۳/۰)
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۷۸/۵۲ (۷۴/۱۴)
کلسترول (mg/dl)	۲۰۷/۳۲ (۶۱/۵۲)
لیپوپروتئین آ (mg/dl)	۳۵/۹۱ (۳۱/۱۷)
سطح سرمی CRP (mg/dl)	۱۰/۹۹ (۱۱/۳۹)

* مقادیر داخل پرانتز نشانگر انحراف معیار هستند.

بودند که دارای تنگی شریان کرونر قلب بوده‌اند، سابقه قبلی بالا بودن چربی های خون داشته و به همین دلیل از داروهای پایین آورنده چربی خون استفاده می کرده اند. در این مطالعه تنگی شریان کاروتید رابطه معنی داری با سن داشت ($P < 0/01$) و افراد مسن بیشتر از افراد جوان به این تنگی مبتلا بودند. این یافته با اکثریت مطالعات انجام شده قبلی همخوانی داشت [۲۵ و ۲۶]. بر خلاف برخی از مطالعات دیگر [۲۷]، در مطالعه ما رابطه مثبتی بین سطح سرمی کلسترول ($P = 0/07$) و تری گلیسرید ($P = 0/08$) و سطح سرمی لیپوپروتیین (a) دیده نشد؛ نکته مهم دیگر این‌که بین سطح سرمی لیپوپروتیین (a) و پلاک‌های هیپواکوی کاروتید که از نظر هیستولوژی معادل پلاک‌های آترواسکلروتیک ناپایدار سرشار از چربی می‌باشند [۲۸]، رابطه معنی‌داری دیده شد ($P = 0/01$). این بدین معنی است که می‌توان $Lp(a)$ بالاتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر را به‌عنوان عامل خطر وجود پلاک‌های آترواسکلروتیک ناپایدار در کاروتید پیشنهاد نمود.

سپاسگزاری

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۳۲/۲۳۶۶ مورخ ۸۴/۴/۱ می باشد.

رابطه معنی داری را در این رابطه به اثبات نرسانده اند [۲۲]، [۲۳]. در این مطالعه ما رابطه معنی داری بین غلظت لیپوپروتیین (a) بالای ۳۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و تنگی شریان کاروتید نیافتیم ($P = 0/94$). علاوه بر در نظر گرفتن عدد ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر بعنوان cut off، ما با توجه به احتمال متفاوت بودن این cut off در جمعیت‌های مختلف و متفاوت بودن آن در بعضی مطالعات صورت گرفته، با در نظر گرفتن cut-off value ۳۲، ۳۸، ۴۴ و ۶۸ نیز آنالیز آماری انجام شد که حتی در این موارد نیز رابطه معنی داری یافت نشد. به نظر می رسد در این رابطه اندازه گیری آپو آ [apo (a)] که قسمت اصلی لیپو پروتیین (a) می‌باشد نسبت به اندازه گیری خود لیپوپروتیین (a) از ارزش و دقت بیشتری برخوردار باشد. همانند برخی از مطالعات دیگر [۲۴]، در این مطالعه رابطه مثبتی بین دیابت ($P = 0/04$)، مصرف سیگار ($P = 0/01$) و جنسیت مونث ($P < 0/001$) با تنگی شریان کاروتید دیده شد.

اگر چه اغلب مطالعاتی که انجام پذیرفته نشانگر یک رابطه مثبت بین سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید با تنگی شریان کاروتید بوده‌اند، اما در مطالعه ما افزایش میزان خطر آترواسکلروز با مقادیری پایین تری از کلسترول (220 mg/dl) و تری‌گلیسرید (200 mg/dl) و LDL (150 mg/dl) ارتباط داشت. به نظر می‌رسد علت این موضوع این باشد که اکثر شرکت کنندگان در این مطالعه افرادی

1. Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM Jr, Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein [a]. Structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258: 4582-4589.
2. Durrington PN, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhatnagar D. Apolipoproteins (a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988; 1: 1070-1073.
3. Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 398-401.
4. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256: 2540-2544.
5. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1981; 38: 51-61.
6. Jurgens G, Koltringer P. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke. *Neurology* 1987; 37: 513-515.
7. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 199-204.
8. Zenker G, Koltringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jurgens G. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986; 17: 942-945.
9. Koltringer P, Jurgens G. A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1985; 58: 187-198.
10. Scanu AM. Lipoprotein(a). A potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1045-1047.
11. Cambillau M, Simon A, Amar J, Giral P, Atger V, Segond P, et al. Serum Lp(a) as a discriminant marker of early atherosclerotic plaque at three extracoronary sites in hypercholesterolemic men. The PCVMEIRA Group. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1346-1352.
12. Ariyo A, Hennekens CH, Stampfer MJ, Ridker PM. Lipoprotein (a), lipids, aspirin, and risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 273-278.
13. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
14. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 519-525.
15. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
16. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276: 544-548.
17. Primožich JF. Extracranial arterial system. In: Strandness DE (editor). Duplex scanning in vascular disorders, 3rd edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p 214-219.
18. P.S.Bachoric, M.A.Denke et al. Lipids and dyslipoproteinemia. In: Henry Davidson (editor). Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th edition. Philadelphia. W.B.Saunders; 2001. p 225-250.
19. Scanu AM. Structural and functional polymorphism of lipoprotein(a): biological and clinical implications. *Clin Chem* 1995; 41: 170-172.
20. Watts GF, Mazurkiewicz JC, Tonge K, Nelson V, Warburton FG, Slavin BM. Lipoprotein(a) as a determinant of the severity of angiographically defined carotid atherosclerosis. *QJM* 1995; 88: 321-326.
21. Cheng SW, Ting AC, Wong J. Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 17-23.
22. Sramek A, Reiber JH, Baak-Pablo R, Sturk A, Rosendaal FR. Lipoprotein(a) and ultrasonographically determined early atherosclerotic changes in the carotid and femoral artery. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 374-379.
23. Markus HS, Kapadia R, Sherwood RA. Relationship between lipoprotein (a) and both stroke and carotid atheroma. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 360-365.
24. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 471-478.

25. Ariyo AA, Thach C, Tracy R; Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 349: 2108-2115.
26. Garvey L, Makaroun MS, Muluk VS, Webster MW, Muluk SC. Etiologic factors in progression of carotid stenosis: a 10-year study in 905 patients. *J Vasc Surg* 2000; 31: 31-38.
27. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Etani H, Hori M. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke* 2004; 35: 1625-1630.
28. Iwamoto T, Fukuda S, Shimizu S, Takasaki M. Long-term effects of lipoprotein(a) on carotid atherosclerosis in elderly Japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 62-67