

## آیا بیلی روبین می‌تواند شاخصی برای پیشگویی بیماری شریان کرونر باشد؟

دکتر فریبا نباتچیان<sup>۱</sup>، دکتر ناهید عین‌اللهی<sup>۲</sup>، دکتر محمدعلی برومند<sup>۳</sup>، دکتر سکینه عباسی<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** واکنش‌های اکسیداتیو در گسترش روند آترواسکلروز دخیل هستند. تشکیل رادیکال‌های اکسیژن و پراکسی واکسیداسیون LDL-کلاسترول از آن جمله می‌باشند. هدف از این مطالعه، ارزیابی ارتباط بین مقادیر سرمی بیلروبین و وقوع بیماری شریان کرونر می‌باشد.

**روش بررسی:** هشتاد و پنج بیمار و نود و دو فرد سالم انتخاب شدند. میزان بیلروبین مستقیم و تام به روش دیاوز و اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلاسترول تام، به روش آنزیمی انجام شد. HDL-کلاسترول به روش پلی‌آنیون - کاتیون و LDL-کلاسترول به روش مستقیم سنجش شد. آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS ۱۷ انجام شد. آزمون Chi-squar برای متغیرهای کیفی و آزمون t-student برای متغیرهای کمی به کار گرفته شد. سطح معنی داری  $P=0/05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** مقادیر بیلروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در گروه کنترل به ترتیب  $0/213$ ،  $0/375$  و  $0/588$  و در بیماران به ترتیب  $0/228$ ،  $0/365$ ،  $0/593$  میلی گرم در دسی لیتر بود. بین میانگین مقادیر بیلروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر تری‌گلیسرید و کلاسترول تام در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر HDL-کلاسترول در دو گروه ( $P=0/001$ ) سابقه فامیلی ( $P=0/006$ )، میانگین فشار خون ( $P<0/01$ )، استعمال سیگار ( $P=0/031$ ) تفاوت معنی‌دار مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که سنجش بیلی روبین به عنوان شاخصی برای پیشگویی بروز بیماری شریان کرونر می‌تواند حائز اهمیت باشد. اگرچه یافته‌های این مطالعه با برخی از مطالعات پیشین در این زمینه هم‌سو و با برخی دیگر مغایرت دارد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری شریان کرونر، بیلروبین، آنتی اکسیدانها

\* نویسنده مسئول :

دکتر ناهید عین‌اللهی؛

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :  
Einolahn@tums.ac.ir

- پذیرش مقاله : خرداد ۱۳۹۲

- دریافت مقاله : آذر ۱۳۹۱

### مقدمه

رنگدانه بیلروبین، همواره به عنوان یک محصول دفعی سمی که در طی کاتابولیسم هم تشکیل می‌شود در نظر گرفته شده است.

هم اکسیژناز آنزیم محدودکننده سرعت در تولید بیلروبین به شمار می‌آید. این آنزیم میکروزومی در بافت‌های مرکزی و محیطی وجود دارد و هم را به بیلوردین و منوکسیدکربن تبدیل می‌کند (۱). سپس بیلوردین به وسیله آنزیم سیتوزولی بیلوردین ردوکتاز به بیلروبین احیاء می‌شود (۲).

در هر حال، مطالعات علمی جدیدتر پیشنهاد می‌کنند که بیلروبین، آنتی اکسیدان فیزیولوژیک بالقوه‌ای

<sup>۱</sup> استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار پاتولوژی، بخش پاتولوژی و آزمایشگاه بالینی، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

است که می‌تواند نقش حمایتی مهمی را در برابر بروز آترواسکلروز، بیماری شریان کرونر (CAD) و التهاب برعهده بگیرد. از سوی دیگر واکنش‌های اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی روند این بیماریها مداخله می‌نمایند.

دلایل کافی وجود دارد که گسترش بیماری شریان کرونر با اکسیداسیون لیپید و تشکیل رادیکال‌های اکسیژن همراه است و در نهایت آترواسکلروز و التهاب با تشکیل رادیکال‌های اکسیژن و پراکسیل ارتباط دارد (۳-۵).

ظرفیت آنتی اکسیدانی بیلیروبین و توانایی آن برای شکار بالقوه رادیکال‌های پراکسیل، منجر به ارائه پیشنهاداتی شد که بر مبنای افزایش ملایم بیلیروبین خون می‌تواند نقش فیزیولوژیک برای حمایت در برابر بیماری‌هایی داشته باشد که با رادیکال‌های اکسیژن و پراکسیل همراه هستند (۶). هم چنین، بیلیروبین بعنوان یک آنتی اکسیدان می‌تواند از اکسیدان لیپوپروتئین با دانسیته کم جلوگیری نماید (۷). علاوه بر این، غلظت سرمی پایین تر بیلیروبین با نقص در عملکرد آندوتلیوم (۸) و افزایش خطر بیماریهای قلبی عروقی همراه است (۹). در بیماران با سندرم متابولیک در میان کودکان و بزرگسالان، میزان بالای بیلیروبین برای بهبود مقاومت انسولینی گزارش شده است (۱۰). ضمناً میزان بیلیروبین سرم به طور معکوس با شیوع سندرم متابولیک در بالغین ارتباط دارد (۱۱-۱۳). هدف این مطالعه، تعیین ارتباط غلظت بیلیروبین با خطر بروز عارضه شریان کرونر، استرس اکسیداتیو و متابولیسم لیپید می‌باشد.

## روش بررسی

این تحقیق، یک مطالعه مورد - شاهد می‌باشد که در سال ۱۳۹۰ افراد مورد مطالعه از بین بیماران مراجعه کننده به مرکز قلب تهران انتخاب شدند. تعداد ۸۵ بیمار شامل ۲۸ نفر (۳۲/۹٪) زن و ۵۷ نفر (۶۷/۱٪) مرد

مثلاً به عارضه شریان کرونر (CAD) که بیماری ایشان به روش آنژیوگرافی و به تأیید پزشک متخصص رسیده است و تعداد ۹۲ نفر شامل ۵۳ نفر (۵۷/۶٪) زن و ۳۹ نفر (۴۲/۴٪) مرد که با روش آنژیوگرافی بدون عارضه شریان کرونر تشخیص داده شده‌اند انتخاب گردید. نمونه خون با کسب رضایت از بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتایی تهیه گردید. بعد از تهیه سرم، آنالیز آزمایشگاهی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون برای اندازه گیری بیلی روبین انجام پذیرفت. بیلیروبین مستقیم و تام به روش دیازو (با استفاده از اسید سولفانیلیدیک دی ازته) اندازه گیری شد.

در این روش، بیلیروبین با نمک دی ازونیوم اسید سولفانیلیدیک واکنش داده و ایجاد رنگ آزو می‌نماید که در pH قلیایی قرمز رنگ است. بیلیروبین مستقیم پس از ایجاد این کمپلکس به رنگ صورتی درمی‌آید، اما در مورد بیلیروبین توتال با افزودن محلول تسریع کننده و در pH قلیایی، سبزرنگ می‌شود. بیلیروبین غیرمستقیم از تفاضل بیلیروبین مستقیم از بیلیروبین تام حاصل می‌شود. جذب ماکزیمم برای بیلیروبین تام و مستقیم به ترتیب در دو طول موج ۵۷۸ و ۵۴۶ نانومتر سنجش شد. کلسترول تام و تری گلیسرید به روش آنزیمی (رنگ سنجی) اندازه گیری شد. اصول اندازه گیری تری گلیسرید بر مبنای هیدرولیز تری گلیسریدها توسط آنزیم‌ها و اندازه گیری گلیسرول آزاد شده می‌باشد:

دی هیدروکسی استن فسفات +  $H_2O_2$   $\xrightarrow[\text{اکسیداز}]{\text{گلیسرول فسفات}}$   $O_2$  + گلیسرول -۳ - فسفات

$Quinoneimine\ dye + 2H_2O \xrightarrow{\text{اکسیداز}} 4- \text{آمینوآنتی پیرین} + H_2O_2$

که جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانومتر قرائت گردید. اندازه گیری کلسترول تام بر مبنای هیدرولیز استرهای کلسترول توسط آنزیم‌ها و اندازه گیری کلسترول آزاد شده می‌باشد:

$H_2O_2 + \text{کلسترول} \xrightarrow{\text{کلسترول اکسیداز}} \text{کلستون} + O_2 + H_2O$

$Quinoneimine\ dye + 2H_2O \xrightarrow{\text{پراکسیداز}} 4- \text{آمینو آنتی پیرین} + H_2O_2$

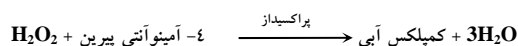
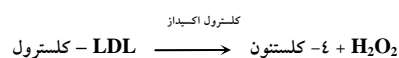
دو گروه نیز ارتباط معنی داری بدست نیامد ( $P=0/846$ ). بین میانگین مقادیر بیلیروبین تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $P=0/940$ ). میانگین و انحراف معیار تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL - کلسترول و LDL - کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تعیین شد. میانگین مقادیر تری گلیسرید در دو گروه بیمار و سالم ( $P=0/548$ ) و میانگین مقادیر کلسترول تام در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری نداشت ( $P=0/751$ ). اگرچه بین میانگین مقادیر HDL - کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی دار بود ( $P=0/001$ )، اما بین میانگین مقادیر LDL - کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری دیده نشد ( $P=0/813$ ).

تعداد ۶۵ نفر از افراد گروه سالم دارای سابقه فامیلی نبودند که این تعداد در گروه بیمار به ۴۳ نفر رسید. بنابراین، تفاوت معنی داری در این خصوص در دو گروه بیمار و سالم مشاهده شد ( $P=0/006$ ).

میانگین فشار خون در دو گروه بیمار و سالم تعیین شد. تعداد ۶۰ نفر از افراد گروه سالم فشار خون بالا نداشتند که این تعداد در گروه بیمار به ۳ نفر تقلیل یافت. تفاوت معنی دار در دو گروه بیمار و سالم در مورد میانگین فشار خون وجود داشت ( $P<0/001$ ). ۳/۸٪ از زنان گروه بیمار (۲۸ نفر) سیگاری، در حالی که ۹۶/۲٪ از مردان گروه بیمار (۵۷ نفر) استعمال سیگار داشتند که بین میانگین زنان و مردان بیمار اختلاف معنی داری مشاهده شد ( $P=0/031$ ).

ابتلا به دیابت در بین گروه بیمار و سالم بررسی شد. تفاوت معنی داری بین ابتلا به دیابت و بروز CAD وجود داشت ( $P<0/001$ ). بین میانگین میزان بیلیروبین تام و دیابت در هر دو گروه به لحاظ آماری ارتباط وجود داشت، اما این تفاوت معنی دار نبود ( $P=0/127$ ). همبستگی بین HDL - کلسترول و بیلیروبین در مردان و زنان محاسبه شد که بین این دو پارامتر ارتباط خیلی

که جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانومتر قرائت گردید. اندازه گیری HDL - کلسترول به روش پلی آنیون - کاتیون دو ظرفیتی (رنگ سنجی) می باشد. میزان LDL - کلسترول با استفاده از روش مستقیم اندازه گیری شد. در این روش نیاز به آماده سازی نمونه نیست. نمونه مستقیماً و در ۲ مرحله در مجاورت معرف ها قرار می گیرد.



جذب نوری نیز در طول موج ۵۴۶ نانومتر قرائت گردید. آنالیز آماری داده ها با نرم افزار آماری SPSS 17 انجام شد. آزمون Chi-square برای متغیرهای کیفی و آزمون t-student برای متغیرهای کمی بکار گرفته شد.

## یافته ها

میانگین سنی گروه بیمار ۵۸/۶۲ سال و گروه سالم ۵۶/۳۷ سال است. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن (برحسب کیلوگرم) بر مجذور قد (برحسب مترمربع) محاسبه شد و میانگین انحراف معیار در دو گروه سالم و بیمار به دست آمد. مقادیر بیلیروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در دو گروه سالم و بیمار به دست آمد.

مقادیر بیلی روبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در گروه کنترل به ترتیب ۰/۲۱۳، ۰/۳۷۵ و ۰/۵۸۸ و در بیماران به ترتیب ۰/۲۲۸، ۰/۳۶۵ و ۰/۵۹۳ میلی گرم در دسی لیتر بود. بین میانگین مقادیر بیلیروبین مستقیم در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $P=0/320$ ).

هم چنین، بین میانگین مقادیر بیلیروبین غیرمستقیم در

سرم در زنان پایین‌تر از مردان بود (در زنان:  $0/54 \pm 0/416$  و در مردان  $0/63 \pm 0/441$  میلی‌گرم در دسی لیتر). این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P=0/001$ ). میزان پارامترهای بالینی و بیولوژیکی در دو گروه بیمار و سالم در جدول ۱ آمده است.

خفیف و معکوس به دست آمد (زنان  $r = -0/008$  مردان  $r = -0/073$ ). ارتباط بیلیروبین تام با افراد غیرسیگاری ( $0/597 \pm 0/39$ ) و غیرسیگاری ( $0/572 \pm 0/52$ ) محاسبه شد که تفاوت معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد. میانه بیلیروبین تام

### جدول ۱: مشخصات بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه بیمار و سالم

کلیه مقادیر برحسب میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است.

P	سالم (n=92)	بیمار (n=85)	
0/029	56/37 $\pm$ 7/13	58/62 $\pm$ 6/42	سن (سال)
	زن مرد	زن مرد	جنس (مرد - زن)
0/001	53 39	28 57	
0/907	28/46 $\pm$ 5/19	28/54 $\pm$ 4/64	نمایه توده بدن (BMI) (کیلوگرم بر مترمربع)
	بله خیر	بله خیر	سابقه فامیلی
0/006	65 27	43 42	(بله - خیر)
	بله خیر	بله خیر	فشار خون
<0/001	60 32	3 82	(بله - خیر)
	بله خیر	بله خیر	مصرف سیگار
0/301	72 20	59 26	(بله - خیر)
	بله خیر	بله خیر	دیابت
<0/001	72 20	42 43	(بله - خیر)
0/940	0/588 $\pm$ 0/432	0/593 $\pm$ 0/433	بیلیروبین تام (میلیگرم بر دسی لیتر)
0/842	0/375 $\pm$ 0/343	0/365 $\pm$ 0/363	بیلی روبین غیرمستقیم (میلیگرم بر دسی لیتر)
0/320	0/213 $\pm$ 0/110	0/228 $\pm$ 0/091	بیلی روبین مستقیم (میلیگرم بر دسی لیتر)
0/548	173/4 $\pm$ 132/9	185/33 $\pm$ 129/92	تری گلیسرید (میلیگرم بر دسی لیتر)
0/751	186/85 $\pm$ 41/7	184/78 $\pm$ 45/51	کلسترول تام (میلیگرم بر دسی لیتر)
0/001	47/63 $\pm$ 12/11	41/65 $\pm$ 11/33	HDL- کلسترول (میلیگرم بر دسی لیتر)
0/813	104/37 $\pm$ 36/81	105/71 $\pm$ 38/39	LDL- کلسترول (میلیگرم بر دسی لیتر)

### بحث

پرلستین و همکاران گزارش گردیده است (۱۵). آترواسکلروز یک بیماری التهابی مزمن است که با تغییراتی در دیواره عروق همراه است. آغاز این روند، پاسخ به جراحی است که در آندوتلیوم ایجاد می‌شود. نقص در عملکرد آندوتلیوم با کاستی در عمل و فقدان

بیلیروبین سرم، به عنوان یک ترکیب آندوژن بالقوه آنتی اکسیدان با تعدادی از بیماری‌های مربوط به استرس اکسیداتیو از جمله آترواسکلروز، سرطان، بیماری نورودژنراتیو ارتباط دارد (۱۴). دلایلی مبنی بر پیوستگی معکوس بیلیروبین و آترواسکلروز به وسیله

لازم به ذکر است که عروق متوازی می‌توانند عمل مهمی را در بیماران با انسداد شریان کرونر توسط خون‌رسانی به ناحیه ایسکمی انجام دهند (۲۸).

این نکته روشن شده است که عروق متوازی با شدت ایسکمی میوکارد القاء می‌شوند و همبستگی قابل ملاحظه‌ای بین آنها وجود دارد (۲۹). مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط منفی بین توسعه عروق متوازی و فاکتورهای خطر قلبی - عروقی مانند سن، دیابت ملیتوس، سندرم متابولیک و چاقی وجود دارد (۳۱ و ۳۰).

تمامی این فاکتورهای خطر به نقص در عملکرد آندوتلیوم مربوط می‌شود. لیکن افزایش جریان خونی که به ناحیه آسیب دیده می‌رسد با مقادیر بیلروبین مرتبط است (۸). مطالعات جدید پیشنهاد می‌کنند که بیلروبین به عنوان آنتی‌اکسیدان بالقوه فیزیولوژیک می‌تواند حمایت مهمی را در برابر آترواسکلروز و التهاب فراهم نماید.

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی است که برای مقایسه میزان بیلروبین سرم در بیماران دارای عارضه شریان کرونر که به تأیید آنژیوگرافی رسیده است و افرادی که علائم آنژیوگرافیک نداشته‌اند، به عنوان گروه سالم انجام شد.

عامل جنسیت در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. اختلاف معنی دار بین جنسیت افراد و بروز بیماری عروق کرونر وجود داشت ( $P=0/001$ ). جنسیت مرد یکی از مهمترین فاکتورهای خطر برای بروز این بیماری به شمار می‌رود (۳۲).

در مطالعه ما، میزان بیلروبین تام سرم در گروه بیمار بالاتر از گروه سالم بود، اما این اختلاف معنی دار نبود. میزان بیلروبین تام در جمعیت مردان (در هر دو گروه سالم و بیمار) بالاتر از زنان بود، اما این اختلاف نیز معنی دار نبود ( $P=0/160$ ). اگرچه در مطالعه حاضر، کاهش بیلروبین تام در بیماران دیده نمی‌شود.

سلول‌های تک لایه پوشاننده داخل عروق یعنی آندوتلیوم مشخص می‌گردد. کاستی در ترمیم آندوتلیوم شروعی است بر التهاب آترواسکلروزی و تشکیل زخم که پلاک نام می‌گیرد (۱۶).

از سوی دیگر بیلروبین که محصول نهایی کاتابولیسیم هم به شمار می‌رود دارای خواص بالقوه آنتی‌اکسیدانی در خون می‌باشد (۱۷ و ۷).

آنزیم هم‌اکسیژناز مسئول تجزیه گروه هم‌هموگلوبین آنزیمی القاء‌پذیر از استرس است که دارای خواص آنتی‌اکسیداتیو می‌باشد. این آنزیم سه ایزوفرم دارد. HO-1، HO-2 و HO-3. ایزوفرم HO-1 مهمترین نوع ایزوفرم در سیستم عروقی است (۱۸). محصولات این واکنش (بیلروبین، منواکسیدکربن و آهن) دارای نقش بالقوه حمایتی در برابر آترواسکلروز هستند (۱۹). مطالعات قبلی پیشنهاد می‌کنند که آشکال مختلف بیلروبین در گردش خون و پیش‌ساز آن مانند بیلوردین، دارای ظرفیت دفع انواع گونه‌های واکنشگر اکسیژن، و مهار اکسیداسیون LDL و کموتاکسی منوسیتها هستند (۲۰-۲۲).

علاوه بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن، بیلروبین می‌تواند مولکول چسبنده سلول عروقی -۱ (VCAM-1) را مهار کند، مهاجرت لکوسیتها را از بین سلول‌های آندوتلیال به تأخیر بیندازد (۲۳) و تکثیر سلول‌های عضله صاف را متوقف نماید (۲۴).

Hopkins و همکاران (۲۵) و Troughton و همکاران (۲۶) در مطالعات خود ارتباطی بین بیماری شریان کرونر (CAD) و دیگر اختلالات عروقی با بیلروبین و غلظت آن مشاهده نکردند. اما، Erdogan و همکاران (۲۷) پیشنهاد کردند مقادیر بالای بیلروبین یک عامل پیش‌بینی کننده مستقل برای بیماریهای قلبی - عروقی است.

مقادیر بالای بیلروبین یک عامل پیش‌بینی مستقل برای تشکیل متوازی شریان کرونر به حساب می‌آید.

گروه سالم ارتباط مستقیم دارد. زیرا افزایش این ترکیب با کاهش خطر بروز CAD همراه است. بیلروبین تام با افزایش HDL-کلیسترول و کاهش التهاب می‌تواند در پیشگیری CAD مؤثر باشد (۳۷). Ghem و همکاران (۳۸)، ارتباط منفی بین غلظت بیلروبین تام و شیوع CAD را گزارش نموده‌اند.

Schwertner و همکاران همین یافته را بین بیلروبین تام و بروز CAD گزارش کرده‌اند (۹). اطلاعات ما نیز ارتباط معنی‌داری بین غلظت بیلروبین تام و وقوع بیماری شریان کرونر نشان نمی‌دهد ( $P=0/94$ ).

در افراد کنترل میزان کلیسترول تام، کمی بالاتر از بیماران می‌باشد، که احتمالاً به دلیل مصرف داروهای کاهنده چربی است. تا به حال هیچ دلیلی برای اینکه داروهای کاهنده چربی می‌تواند روی میزان بیلروبین تأثیرگذارد گزارش نشده است.

در مطالعه ما، شاخص فشار خون بالا، اختلاف معنی‌داری بین گروه سالم و بیمار داشت ( $P<0/01$ ). در واقع بیماری شریان کرونر یک عارضه چند عاملی (multifactorial) می‌باشد. در همین راستا، فاکتورهای خطری مانند فشار خون بالا، دیابت ملیتوس می‌توانند در گسترش آن مؤثر باشند. اگرچه، خود بیلروبین، به تنهایی به عنوان یک مولکول پیشگویی کننده (predictive) بیماری شریان کرونر محسوب نمی‌شود، لیکن تحقیق برای معرفی مارکرهای جدید که می‌تواند به موازات فاکتورهای خطر موجود در تشخیص و پیش‌آگهی بکار گرفته شود دارای اهمیت زیادی است. زیرا ممکن است مارکرهای جدید بتوانند در جلوگیری و درمان عارضه مؤثر باشند.

### نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که سنجش بیلی روبین به عنوان شاخصی برای پیش‌بینی بروز بیماری

بیلروبین سرمی پایین‌تر در زنان می‌تواند ناشی از تأثیر استروژن‌ها باشد (۳۲). این مسئله احتمالاً مربوط به افزایش ترشح بیلروبین توسط القاء آنزیم UDP-گلوکو رونیل ترانسفراز در کبد می‌باشد (۳۳). استروژن‌ها همچنین LDL را کاهش و HDL را افزایش و اکسیداسیون LDL را کاهش می‌دهند (۳۴). بنابراین تأثیر بالقوه استروئیدهای جنسی زنان از طریق کاهش بیلروبین سرم به وسیله اثرات مفید استروژن‌ها پوشانده می‌شود.

تفسیر دیگر برای اختلافات مربوط به جنس در غلظت‌های بیلروبین تام می‌تواند عوامل خطر متفاوت در زنان و مردان باشد. فقط ۳/۸٪ زنان بیمار سیگاری بودند، در حالی که ۹۶/۲٪ مردان بیمار سیگار می‌کشیدند. غلظت بیلروبین تام در افراد سیگاری ( $0/572 \pm 0/520$ ) پایین‌تر از افراد غیرسیگاری ( $0/597 \pm 0/397$ ) بود. اما این تفاوت، در مطالعه ما از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/734$ ). Schwertner و همکاران ارتباط معکوس بین سیگاری بودن و غلظت بیلروبین تام سرم را در افراد سالم و بیمار گزارش کرده‌اند (۹). این در حالی است که Endler و همکاران (۳۵) گزارش کرده‌اند غلظت بیلروبین تام بطور معنی‌داری در افراد سیگاری پایین‌تر از افراد غیرسیگاری می‌باشد که با نتایج پژوهش ما مغایرت دارد.

در این مطالعه همبستگی معنی‌داری بین بیلروبین تام و HDL-کلیسترول در مردان ( $r=0/14$  و  $P=0/01$ ) مشاهده شد در حالی که در زنان ( $r=-0/05$  و  $P=0/4$ ) همبستگی دیده نشد. در عین حال تفاوت معنی‌داری بین میانگین مقادیر HDL-کلیسترول در دو گروه بیمار و سالم مشاهده گردید ( $P=0/01$ ). محققین نشان داده‌اند که بیلروبین پلاسما به طور مستقیم با فاکتور حمایتی HDL-کلیسترول مربوط است (۳۶). بدیهی است که بالابودن میزان HDL-کلیسترول با

محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که هزینه‌های طرح را فراهم نمودند صمیمانه سپاسگزاری و قدردانی نمایند. ضمناً این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران بشماره قرارداد ۹۰-۰۳-۳۱-۱۴۹۸۹ می‌باشد.

شریان کرونر می‌تواند حائز اهمیت باشد. اگرچه یافته‌های این مطالعه با برخی از مطالعات پیشین در این زمینه هم‌سو و با برخی دیگر مغایرت دارد.

## تشکر و قدردانی

مجریان طرح لازم می‌دانند تا بدینوسیله از معاونت

## منابع

1. Maines MD. Heme Oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical application. *FASEB J* 1988; 2(10): 2557-68.
2. Yamaguchi T, Komoda Y & Nakajima H. Biliverdin IX- $\alpha$ -reductase and biliverdin IX- $\beta$ -reductase from human liver. *J Biol Chem* 1994; 269(39): 24343-8.
3. Mylonas C & Kouretas D. Lipid peroxidation and tissue damage. *In Vivo* 1999; 13(3): 295-309.
4. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory condition. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
5. Pantopoulos K & Schipper HM. Principles of Free Radical Biomedicine. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999: 721-68.
6. Mayer M. Association of Serum Bilirubin Concentration with Risk of Coronary Artery Disease. *Clin Chem* 2000; 46(11): 1723-7.
7. Stocker R, Yamamoto Y, Mc Donagh AF, Glazer AN & Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235(4792): 1043-6.
8. Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, Tok D, Kirbas I, Ciftci O, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men and women. *Atherosclerosis* 2006; 184(2): 431-7.
9. Schwertner HA, Jackson WG & Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40(1): 18-23.
10. Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ, Lai LP, Chiang FT, Tseng CD, et al. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. *Atherosclerosis* 2009; 203(2): 563-8.
11. Torgerson JS, Lindroos AK, Sjostrom CD, Olsson R, Lissner L & Sjostrom L. Are elevated aminotransferases and decreased bilirubin additional characteristics of the metabolic syndrome? *Obes Res* 1997; 5(2): 105-14.
12. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Naqai R & Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 1038-44.
13. Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T, Yoshikawa A, Nakazaki M, et al. Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high-sensitivity C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels* 2013; 28(2): 157-65.

14. Vitek L & Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. *Adv Clin Chem* 2007; 43(1): 1-57.
15. Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA & Creager MA. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES) 1999 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(1): 166-72.
16. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR & Garcia Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902(1): 230-9.
17. Tanaka M, Funkui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakanoka K, Hasegawa G, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification(CAC). *Atherosclerosis* 2009; 206(1): 287-91.
18. Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(9): 1786-95.
19. Hoekstra KA, Godin DV & Cheng KM. Protective role of heme oxygenase in the blood vessel wall during atherogenesis. *Biochem Cell Biol* 2004; 82(3): 351-9.
20. Neuzil J & Stocker R. Free and albumin-bound Bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994; 269(24): 16712-9.
21. Nakayama M, Takahashi K, Komaru T, Shioiri H, Sato KI, Shirato K, et al. Increased expression of heme oxygenase-1 and bilirubin accumulation in foam cells of rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(8): 1373-7.
22. Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox signal* 2004; 6(5): 841-9.
23. Rigato I, Ostrow JD & Tiribell C. Bilirubin and the risk of common non-hepatic diseases. *Trends Mol Med* 2005; 11(6): 277-83.
24. Vachharajani TJ, Work J, Issekutz AC & Granger DN. Heme oxygenase modulates selectin expression in different regional vascular beds. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(5): 1613-7.
25. Hopkins PN, Wu LL, Hunt Sc, James BC, Vincent GM & Williams RR. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(2): 250-5.
26. Troughton JA, Woodside JV, Young IS, Arveiler D, Amuyel P, Kee F, et al. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(1): 79-84.
27. Erdogan T, Cicek Y, Kocaman SA, Cetin M, Canga A, Sahin I, et al. Increased Serum Bilirubin Level is Related to Good Collateral Development in Patients with Chronic Total Coronary Occlusion. *Intern Med* 2012; 51(3): 249-55.
28. Kilian JG, Keech A, Adams MR & Celermajer DS. Coronary collateralisation: determinants of adequate distal vessel filling after arterial occlusion. *Coron Artery Dis* 2002; 13(3): 155-9.
29. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Mehta H, Eberli FR, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7): 1872-8.
30. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eyrol NK, Unal S, Arinc H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99(1): 2239-42.



31. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997; 96(8): 2667-74.
32. Walden CE, Knopp RH, Johnson JL, Heiss G, Wahl PW & Hoover JJ. Effect of estrogen / Progestin potency on clinical chemistry measures. The lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *AM J Epidemiol* 1986; 123(3): 517-31.
33. Luquita MG, Catania VA, Pozzi EJ, Veggi LM, Hoffman T, Pellegrino JM, et al. Molecular basis of perinatal changes in UDP-glucuronyltransferase activity in maternal rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1): 49-56.
34. Freeman R. Hormone replacement therapy (estrogen and progesterone): is it necessary for heart disease prevention? *Prev Cardiol* 2000; 3(1): 21-3.
35. Endler G, Hamwi A, Sunder Plassmann R, Exner M, Vukovich T, Mannhalter C, et al. Is Low Serum Bilirubin an Independent Risk Factor for CAD in Men but Not in Women? *Clin Chem* 2003; 49(7): 1201-4.
36. Schwertner HA. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis* 1998; 136(2): 383-7.
37. Madhavan M, Wattigne WA, Srinivasan SR & Berenson GS. Serum bilirubin distribution and its relation to cardiovascular risk in children and young adults. *Atherosclerosis* 1997; 131(1): 107-13.
38. Ghem C, Sarmiento Leite RE, De Quadros AS, Rossetto S & Gottschall CA. Serum bilirubin Concentration in Patients with and Established CAD. *Int Heart J* 2010; 51(2): 86-91.

# Can Bilirubin Be An Indicator For Predicting Coronary Artery Disease?

Nabatchian Fariba<sup>1</sup>(Ph.D)- Einollahi Nahid<sup>2</sup>(Ph.D)  
Boroomand Mohammad Ali<sup>3</sup>(M.D.) - Abbasi Sakineh<sup>4</sup>(Ph.D)

1 Assistant Professor, Medical Laboratory Sciences Department, School of Allied Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
2 Associate Professor, Medical Laboratory Sciences Department, School of Allied Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
3 Associate Professor in Pathology, Director of Pathology Department and Clinical Laboratory, Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
4 Assistant Professor, Biotechnology Department, School of Allied Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

Received : Nov 2012  
Accepted : May 2013

**Background and Aim:** Oxidative interactions such as the formation of oxygen, peroxy radicals and LDL-cholesterol oxidation are involved in the development of atherosclerosis process.

This study aims to examine the relationship between serum bilirubin levels and the incidence of coronary artery disease.

**Materials and Methods:** Eighty-five patients and ninety-two healthy volunteers were enrolled in this study. Total and direct bilirubin levels were measured using diazo method. Besides, triglycerides and total cholesterol were determined by enzymatic method, HDL-Cholesterol by polyanionic method, and LDL-Cholesterol by direct method. For statistical analysis of data, SPSS 17 was applied. For qualitative variables, Chi-square and for quantitative variables, t-student tests were used. The significance level was set at  $P=0.05$ .

**Results:** Direct, indirect and total bilirubin levels were 0.213, 0.375, 0.588 mg/dl for control group and 0.228, 0.365, 0.593 mg/dl for patient group, respectively. No significant difference was observed between the mean values for direct, indirect and total bilirubin in the two groups. Furthermore, there was no significant difference between triglycerides and total cholesterol level figures in the two groups. However, there was a significant difference between HDL-Cholesterol levels ( $P=0.001$ ), smoking ( $P=0.031$ ), family history ( $P=0.006$ ), and mean blood pressure ( $P<0.001$ ) of the two groups.

**Conclusion:** The results of this study indicate that measurement of bilirubin as a marker for predicting coronary artery disease may be important. In the end, it should be mentioned that the findings of this study are consistent with some previous studies, but incompatible with others in this area.

**Key words:** Coronary Artery Disease, Bilirubin, Antioxidants

\* Corresponding Author:  
Einollahi N ;  
E -mail:  
Einolah@tums.ac.ir