مجله دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پیاورد سلامت) دوره۷ شماره ۲ خرداد و تیر۱۳۹۲، ۱۰۰-۹۱

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

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

دکتر فریبا نباتچیان[۱]، دکتر ناهید عین اللهی[۲]، دکتر محمدعلی برومند[۳]، دکتر سکینه عباسی[٤]

چکیده

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

روش بررسی: هشتاد و پنج بیمار و نود و دو فرد سالم انتخاب شدند. میزان بیلیروبین مستقیم و تام به روش دیازو و اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلسترول تام، به روش آنزیمی انجام شد. HDL – کلسترول به روش پلی‌آنیون – کاتیون و LDL – کلسترول 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= ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها : مقادیر بیلیروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در گروه کنترل به ترتیب ۰/۲۱۳، ۰/۳۷۵ و ۰/۵۸۸ و در بیماران به ترتیب ۰/۲۲۸، ۰/۳٦۵، ۰/۵۹۳ میلی گرم در دسی لیتر بود. بین میانگین مقادیر بیلیروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر تری گلیسرید و کلسترول تام در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر HDL- کلسترول در دو گروه(P=۰/۰۰۱) سابقه فامیلی(P=۰/۰۰٦)، میانگین فشار خون(P<۰۰۱)، استعمال سیگار(P=۰/۰۳۱) 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، بیلیروبین، آنتی اکسیدانها

* نویسنده مسئول :
دکتر ناهید عین اللهی؛
دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :
Einolahn@tums.ac.ir

- دریافت مقاله : آذر ۱۳۹۱ - پذیرش مقاله : خرداد ۱۳۹۲

مقدمه

رنگدانه بیلیروبین، همواره به عنوان یک محصول دفعی سمّی که در طی کاتابولیسم هِم تشکیل می‌شود در نظر گرفته شده است.

هِم اکسیژناز آنزیم محدودکننده سرعت در تولید بیلیروبین به شمار می‌آید. این آنزیم میکروزومی در بافتهای مرکزی و محیطی وجود دارد و هِم را به بیلیوردین و منوکسیدکربن تبدیل می‌کند(۱). سپس بیلیوردین به وسیلهٔ آنزیم سیتوزولی بیلیوردین ردوکتاز به بیلیروبین احیاء می‌شود(۲).

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

[۱] استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۲] دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳] دانشیار پاتولوژی، بخش پاتولوژی و آزمایشگاه بالینی، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[٤] استادیار، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

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 پراُکسیل ارتباط دارد(۵-۳).

ظرفیت آنتی اکسیدانی بیلیروبین و توانایی آن برای شکار بالقوه رادیکالهای پر اُکسیل، 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 پراُکسیل همراه هستند(٦). هم چنین، بیلیروبین بعنوان یک آنتی اکسیدان می‌تواند از اکسیدان لیپوپروتئین با دانسیته کم جلوگیری نماید(۷). علاوه بر این، غلظت سرمی پایین‌تر 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(۱۳-۱۱). 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(٦۷/۱٪) مرد مبتلا به عارضه شریان کرونر(CAD) که بیماری ایشان به روش آنژیوگرافی و به تائید پزشک متخصص رسیده است و تعداد ۹۲ نفر شامل ۵۳ نفر(۵۷/٦٪) زن و ۳۹ نفر(٤۲/٤٪) 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 سولفانیلیک دی ازته) اندازه‌گیری شد.

در این روش، بیلیروبین با نمک دی ازونیوم اسید سولفانیلیک 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 ٥٤٦ نانومترسنجش شد. کلسترول تام و تری گلیسرید به روش آنزیمی (رنگ‌سنجی) اندازه‌گیری شد. اصول اندازه‌گیری تری گلیسرید بر مبنای هیدرولیز تری گلیسریدها توسط آنزیم‌ها و اندازه‌گیری گلیسرول آزاد شده می‌باشد:

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

H_2O_2 + ٤- آمینوآنتی پیرین $\xrightarrow{\text{اکسیداز}}$ Quinoneimine dye + $2H_2O$

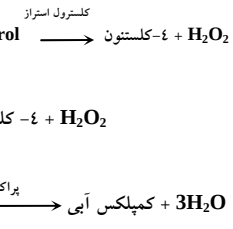
که جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانومتر قرائت گردید. اندازه‌گیری کلسترول تام برمبنای هیدرولیز استرهای کلسترول توسط آنزیم‌ها و اندازه‌گیری کلسترول آزاد شده می‌باشد:

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

H_2O_2 + ٤-آمینو آنتی پیرین $\xrightarrow{\text{پراکسیداز}}$ Quinoneimine dye + $2H_2O$

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

که جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانومتر قرائت گردید. اندازه‌گیری HDL– کلسترول به روش پلی آنیون – کاتیون دو ظرفیتی(رنگ‌سنجی) می‌باشد. میزان LDL– کلسترول با استفاده از روش مستقیم اندازه‌گیری شد. در این روش نیاز به آماده‌سازی نمونه نیست. نمونه مستقیماً و در ۲ مرحله در مجاورت معرف‌ها قرار می‌گیرد.



جذب نوری نیز در طول موج ۵۴۶ نانومتر قرائت گردید. آنالیز آماری داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS 17 انجام شد. آزمون Chi-square برای متغیرهای کیفی و آزمون t-student برای متغیرهای کمّی بکار گرفته شد.

یافته‌ها

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 بیلی‌روبین 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 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. بین میانگین مقادیر بیلیروبین مستقیم در دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد(P=۰/۳۲۰).

هم چنین، بین میانگین مقادیر بیلیروبین غیرمستقیم در دو گروه نیز ارتباط معنی‌داری بدست نیامد(P=۰/۸۴۶). بین میانگین مقادیر بیلیروبین تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد(P=۰/۹۴۰). میانگین و انحراف معیار تری‌گلیسرید، 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=۰/۵۴۸) و میانگین مقادیر کلسترول تام در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی‌داری نداشت(P=۰/۷۵۱). اگرچه بین میانگین مقادیر HDL– کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی‌دار بود(P=۰/۰۰۱)، اما بین میانگین مقادیر LDL– کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی‌داری دیده نشد(P=۰/۸۱۳).

تعداد ۶۵ نفر از افراد گروه سالم دارای سابقه فامیلی نبودند که این تعداد در گروه بیمار به ۴۳ نفر رسید. بنابراین، تفاوت معنی‌داری در این خصوص در دو گروه بیمار و سالم مشاهده شد(P=۰/۰۰۶).

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 معنی‌دار در دو گروه بیمار و سالم در مورد میانگین فشار خون وجود داشت(P<۰/۰۰۱).

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 معنی‌داری مشاهده شد(P=۰/۰۳۱).

ابتلا به دیابت در بین گروه بیمار و سالم بررسی شد. تفاوت معنی‌داری بین ابتلا به دیابت و بروز CAD وجود داشت(P<۰/۰۰۱). بین میانگین میزان بیلیروبین تام و دیابت در هر دو گروه به لحاظ آماری ارتباط وجود داشت، اما این تفاوت معنی‌دار نبود(P=۰/۱۲۷). همبستگی بین HDL– کلسترول و بیلیروبین در مردان و زنان محاسبه شد که بین این دو پارامتر ارتباط خیلی

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

خفیف و معکوس به دست آمد(زنان r = −۰/۰۰۸، مردان r = −۰/۰۷۳).

ارتباط بیلیروبین تام با افراد غیرسیگاری(۰/۳۹±۰/۵۹۷) و غیرسیگاری(۰/۵۲±۰/۵۷۲) محاسبه شد که تفاوت معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد. میانه بیلیروبین تام سرم در زنان پایین‌تر از مردان بود(در زنان: ۰/۴۱۶± ۰/۵۴ و در مردان ۰/۴۴۱ ± ۰/۶۳ میلی‌گرم در دسی لیتر). این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار بود(P=۰/۰۰۱). میزان پارامترهای بالینی و بیولوژیکی در دو گروه بیمار و سالم در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: مشخصات بالینی وآزمایشگاهی در دو گروه بیمار و سالم

کلیه مقادیر برحسب میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

	بیمار (n=۸۵)		سالم (n=۹۲)		P
سن (سال)	۵۸/۶۲±۶/۴۲		۵۶/۳۷±۷/۱۳		۰/۰۲۹
جنس (مرد – زن)	مرد	زن	مرد	زن	
	۵۷	۲۸	۳۹	۵۳	۰/۰۰۱
نمایه توده بدن (BMI) (کیلوگرم‌برمترمربع)	۲۸/۵۴±۴/۶۴		۲۸/۴۶±۵/۱۹		۰/۹۰۷
سابقه فامیلی	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	۴۲	۴۳	۲۷	۶۵	۰/۰۰۶
فشار خون	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	۸۲	۳	۳۲	۶۰	<۰/۰۰۱
مصرف سیگار	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	۲۶	۵۹	۲۰	۷۲	۰/۳۰۱
دیابت	بله	خیر	بله	خیر	
(بله – خیر)	۴۳	۴۲	۲۰	۷۲	<۰/۰۰۱
بیلیروبین تام (میلیگرم‌بردسی‌لیتر)	۰/۵۹۳±۰/۴۳۳		۰/۵۸۸±۰/۴۳۲		۰/۹۴۰
بیلی‌روبین غیرمستقیم (میلیگرم بر دسی لیتر)	۰/۳۶۵±۰/۳۶۳		۰/۳۷۵±۰/۳۴۳		۰/۸۴۲
بیلی روبین مستقیم (میلیگرم بر دسی لیتر)	۰/۲۲۸±۰/۰۹۱		۰/۲۱۳±۰/۱۱۰		۰/۳۲۰
تری گلیسرید (میلیگرم بر دسی لیتر)	۱۸۵/۳۳±۱۲۹/۹۲		۱۷۳/۴±۱۳۲/۹		۰/۵۴۸
کلسترول تام (میلیگرم بر دسی لیتر)	۱۸۴/۷۸±۴۵/۵۱		۱۸۶/۸۵±۴۱/۷		۰/۷۵۱
HDL- کلسترول (میلیگرم بر دسی لیتر)	۴۱/۶۵±۱۱/۳۳		۴۷/۶۳±۱۲/۱۱		۰/۰۰۱
LDL- کلسترول (میلیگرم بر دسی لیتر)	۱۰۵/۷۱±۳۸/۳۹		۱۰۴/۳۷±۳۶/۸۱		۰/۸۱۳

بحث

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 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 جراحتی است که در آندوتلیوم ایجاد می‌شود. نقص در عملکرد آندوتلیوم با کاستی در عمل و فقدان

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

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 بیلیروبین که محصول نهایی کاتابولیسم هِم به شمار می رود دارای خواص بالقوه آنتی اکسیدانی در خون می باشد(۱۷و۹و۷).

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

علاوه بر ظرفیت آنتی اکسیدانی آن، بیلیروبین 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(۲٤).

Hopkins و همکاران(۲۵) و Troughton و همکاران(۲٦) در مطالعات خود ارتباطی بین بیماری شریان کرونر(CAD) و دیگر اختلالات عروقی با بیلیروبین و غلظت آن مشاهده نکردند. اما، Erdogan و همکاران(۲۷) پیشنهاد کردند مقادیر بالای بیلیروبین یک عامل پیش بینی کننده مستقل برای بیماریهای قلبی- عروقی است.

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

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(۳۱و۳۰).

تمامی این فاکتورهای خطر به نقص در عملکرد آندوتلیوم مربوط می‌شود. لیکن افزایش جریان خونی که به ناحیه آسیب دیده می‌رسد با مقادیر بیلیروبین مرتبط است(۸). مطالعات جدید پیشنهاد می‌کنند که بیلیروبین 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 بیلیروبین 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 قرارگرفت. اختلاف معنی دار بین جنسیت افراد و بروز بیماری عروق کرونر وجود داشت(P=۰/۰۰۱). جنسیت مرد یکی از مهمترین فاکتورهای خطر برای بروز این بیماری به شمار می‌رود(۳۲).

در مطالعه ما، میزان بیلیروبین تام سرم در گروه بیمار بالاتر از گروه سالم بود، اما این اختلاف معنی‌دار نبود. میزان بیلیروبین تام در جمعیت مردان(در هر دو گروه سالم و بیمار) بالاتر از زنان بود، اما این اختلاف نیز معنی دار نبود(P=۰/۱٦۰). اگرچه در مطالعه حاضر، کاهش بیلیروبین تام در بیماران دیده نمی‌شود.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

بیلیروبین سرمی پایین‌تر در زنان می‌تواند ناشی از تأثیر استروژن‌ها باشد(۳۲). این مسئله احتمالاً مربوط به افزایش ترشح بیلیروبین 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(۳٤). بنابراین تأثیر بالقوه استروئیدهای جنسی زنان از طریق کاهش بیلیروبین سرم به وسیلهٔ اثرات مفید استروژن‌ها پوشانده می‌شود.

تفسیر دیگر برای اختلافات مربوط به جنس در غلظت‌های بیلیروبین تام می‌تواند عوامل خطر متفاوت در زنان و مردان باشد. فقط ۳/۸٪ زنان بیمار سیگاری بودند، در حالی که ۹٦/۲٪ مردان بیمار سیگار می‌کشیدند. غلظت بیلیروبین تام در افراد سیگاری(۰/۵۲۰±۰/۵۷۲) پایین‌تر از افراد غیرسیگاری(۰/۳۹۷±۰/۵۹۷) بود. اما این تفاوت، در مطالعه ما از نظر آماری معنی‌دار نبود(P=۰/۷۳٤). Schwertner و همکاران ارتباط معکوس بین سیگاری بودن و غلظت بیلیروبین تام سرم را در افراد سالم و بیمار گزارش کرده‌اند(۹). این در حالی است که Endler و همکاران(۳۵) گزارش کرده‌اند غلظت بیلیروبین تام بطور معنی‌داری در افراد سیگاری پایین‌تر از افراد غیرسیگاری می‌باشد که با نتایج پژوهش ما مغایرت دارد.

در این مطالعه همبستگی معنی داری بین بیلیروبین تام و HDL– کلسترول در مردان(P=۰/۰۰۱ و r=۰/۱٤) مشاهده شد در حالی که در زنان(P=۰/٤ و r= –۰/۰۵) همبستگی دیده نشد. در عین حال تفاوت معنی‌داری بین میانگین مقادیر HDL– کلسترول در دو گروه بیمار و سالم مشاهده گردید(P=۰/۰۰۱). محققین نشان داده‌اند که بیلیروبین پلاسما به طور مستقیم با فاکتور حمایتی HDL- کلسترول مربوط است(۳٦). بدیهی است که بالابودن میزان HDL– کلسترول با گروه سالم ارتباط مستقیم دارد. زیرا افزایش این ترکیب با کاهش خطر بروز CAD همراه است. بیلیروبین تام با افزایش HDL– کلسترول و کاهش التهاب می‌تواند در پیشگیری CAD مؤثر باشد(۳۷). Ghem و همکاران(۳۸)، ارتباط منفی بین غلظت بیلیروبین تام و شیوع CAD را گزارش نموده‌اند. Schwertner و همکاران همین یافته را بین بیلیروبین تام و بروز CAD گزارش کرده‌اند(۹). اطلاعات ما نیز ارتباط معنی‌داری بین غلظت بیلیروبین تام و وقوع بیماری شریان کرونر نشان نمی‌دهد(P=۰/۹٤).

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

در مطالعه ما، شاخص فشار خون بالا، اختلاف معنی داری بین گروه سالم و بیمار داشت(P<۰/۰۰۱). در واقع بیماری شریان کرونر یک عارضهٔ چند عاملی(multifactorial) می‌باشد. در همین راستا، فاکتورهای خطری مانند فشار خون بالا، دیابت ملیتوس می‌توانند در گسترش آن مؤثر باشند.

اگرچه، خود بیلیروبین، 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 پیش آگهی 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 پیش بینی بروز بیماری

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

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 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.

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-α-reductase and biliverdin IX-β-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 intimamedia 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.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

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. Arteriorscler 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 effeicient 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 expession 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 Myocaridal Infarction (PRIME). Eur J Cardniovasc 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: determinats 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.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

31. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholestrolemia 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 Epidmiol 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. Athrosclerosis 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, Sarmento 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.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 10:12 IRDT on Monday March 27th 2017

Can Bilirubin Be An Indicator For Predicting Coronary Artery Disease?

Nabatchian Fariba[1](Ph.D)- Einollahi Nahid[2](Ph.D)
Boroomand Mohammad Ali[3](M.D.) - Abbasi Sakineh[4](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:
Einolahn@tums.ac.ir