مقاله اصیل پژوهشی

بررسی ارتباط هموسیستئین پلاسما با لیپوپروتئین با چگالی پایین اکسیدشده در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر

دکتر کیهان قطره سامانی[1]- دکتر فرشاد روغنی[2]- عفت فرخی[3]

چکیده

زمینه و هدف: بیماری‌های قلبی، عروقی و بویژه بیماری عروق کرونر، یکی از علل مهم مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد میزان غلظت هموسیستئین تام پلاسما با افزایش خطر بیماری عروق کرونر در ارتباط است و به احتمال زیاد یک ارتباط علت و معلول بین این دو وجود دارد؛ کاهش غلظت هموسیستئین تام، شیوع بیماری عروق کرونر را کاهش می‌دهد. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط میزان هموسیستئین تام پلاسما با بیماری عروق کرونر و همچنین ارتباط آن با سایر عوامل خطر بیماری‌های قلبی،عروقی از جمله لیپوپروتئین با چگالی پایین اکسیدشده (ox-LDL) انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه مورد- شاهدی،۲۶۰ نفر از افرادی که نیاز به آنژیوگرافی داشتند، وارد مطالعه شدند. گروه مورد شامل ۱۳۰ نفر با گرفتگی حداقل یک رگ بالای ۵۰٪ و گروه شاهد، ۱۳۰ نفر بدون گرفتگی عروق کرونر در آنژیوگرافی بودند. میزان هموسیستئین تام، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، زیر واحدهای HDL، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و ox-LDL اندازه‌گیری گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری مناسب، در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میزان هموسیستئین تام در بیماران عروق کرونر (۱۹/۲۵±۸/۲۰ µmol/L) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد (۱۴/۸±۴/۱۷ µmol/L) بود؛ همچنین در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر، ارتباط مثبت معنی‌داری بین افزایش سطح هموسیستئین تام و سطح ox-LDL پلاسما مشاهده شد (r =۰/۴۲۶، P<۰/۰۰۱). با وجود کاهش HDL_2 در بیماران مبتلا به تنگی عروق نسبت به گروه شاهد، ارتباط قابل توجهی بین افزایش سطح هموسیستئین و کاهش HDL_2 در این مطالعه دیده نشد.

نتیجه‌گیری: در کنار سایر اثرات شناخته‌شده، هموسیستئین با افزایش سطح پلاسمایی ox-LDL نیز می‌تواند به عنوان عامل افزایش خطر بیماری قلبی، عروقی مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: بیماری عروق کرونر؛ هموسیستئین؛ HDL؛ ox-LDL

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۸؛ ۱۶ (۳): ۴۷-۵۳

دریافت: ۱۳۸۶/۲/۲ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۷/۹ پذیرش: ۱۳۸۷/۷/۲۷

[1] نویسنده مسؤول؛ PhD بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
آدرس: شهرکرد- رحمتیه- دانشکده پزشکی- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی
تلفن: ۰۹۱۳۲۸۰۰۳۸۲ نمابر: ۳۳۴۶۶۹۲ -۰۳۸۱ پست الکترونیکی: kgsamani@hotmail.com
[2] استادیار گروه آموزشی قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
[3] کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

مقدمه

بیماری‌های قلبی، عروقی یک معضل مهم در حوزه سلامت عمومی در کشورهای توسعه‌یافته است. در بیماری عروق کرونر، عروقی که کار خونرسانی به عضله قلب را به عهده دارند، مسدود می‌گردند و این بیماری شایع‌ترین نوع بیماری قلب و عروق می‌باشد (۱). انسداد شریان‌های کرونر اغلب با آترواسکلروز[۱] شروع می‌گردد و این وضعیت با رسوب کلسترول، کلسیم و یا تولید ضایعات سلولی و مواد دیگر در لایه داخلی عروق به همراه تشکیل بافت همبند می‌باشد که به آن پلاک آترواسکلروز می‌گویند.

عوامل خطر مختلفی مانند فشار خون بالا، الگوی لیپیدهای خونی نامطلوب مانند HDL پایین، LDL و تری‌گلیسرید بالا و سیگار کشیدن، در ایجاد بیماری عروق کرونر نقش دارند. از عوامل خطر مهم بیماری عروق کرونر، میزان هموسیستئین خون می‌باشد. هموسیستئین یک اسید آمینه گوگرددار است که در جریان متابولیسم اسید آمینه ضروری متیونین در سلول ساخته می‌شود (۱). روند شناسایی هموسیستئین به عنوان یک عامل خطر برای بیماری‌های قلبی، عروقی در سال ۱۹۶۴ شروع شد. در آن سال Mudd و همکارانش، نشان دادند که تجمع هموسیستئین در خون به علت نقص در آنزیم سیستاتیونین بتاسنتاز[۲] (CBS) می‌باشد که در نهایت منجر به دفع هموسیستین از طریق ادرار می‌گردد (۲).

مطالعات McCully نشان داد که بیماران با نقص در CBS دچار آسیب‌های عروقی شدید می‌گردند و احتمالاً هموسیستئین یا یکی از مشتقات آن مسؤول آسیب عروقی می‌باشد (۳)؛ این اساس فرضیه‌ای شد مبنی بر این که افزایش هموسیستئین در خون ممکن است یک عامل خطر مستقل برای ایجاد آترواسکلروز باشد (۴). این فرضیه برای اولین بار توسط Wilcken آزمایش گردید و نشان داده شد که بیماران مبتلا به عروق کرونر نسبت به افراد شاهد، متابولیسم غیرطبیعی هموسیستئین دارند (۵). مطالعات مختلف نشان داد که افزایش غلظت هموسیستئین تام در چند مرحله بر روی سلول‌های آندوتلیال اثر می‌گذارد. آسیب سلول‌های آندوتلیال، فعال‌شدن پلاکت‌ها، فعال‌شدن پروتئین C، فعال‌شدن فاکتورهای بافتی و افزایش اکسید شدن خودبه‌خود LDL، روندهایی می‌باشند که از طریق آنها هموسیستئین می‌تواند باعث آترواسکلروز و ترومبوز گردد (۶-۸).

عوامل محیطی و ژنتیکی می‌توانند باعث افزایش میزان هموسیستئین تام گردند. کاهش ویتامین B_6 و اسیدفولیک با افزایش سطح هموسیستئین پلاسما همراه است (۱۰،۹)؛ همچنین گزارش شده است که افزودن ویتامین‌های B_6 و B_{12} و اسید فولیک در غذا، باعث کاهش پیشرفت و مانع رشد پلاک‌های کاروتید در ۱۰۱ بیمار مبتلا به بیماری عروقی که سطح هموسیستئین بالا داشته‌اند، شده است (۱۱).

از سایر عوامل محیطی، مصرف قهوه و سیگار، نارسایی کلیه و وضعیت‌های بالینی ویژه نظیر سرطان، آرتریت روماتوئید و پرکاری تیروئید و نیز مصرف داروهای ضدّ صرع و متوتروکسات را می‌توان نام برد (۱۲-۱۴)؛ در هر حال افزایش غلظت هموسیستئین توتال به عنوان یک عامل خطر عروق کرونر همواره مطرح می‌باشد.

مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط میزان هموسیستئین تام پلاسما با بیماری عروق کرونر و تأثیر هموسیستئین بر غلظت زیرواحدهای HDL بویژه HDL_2 و همچنین ارتباط هموسیستئین با سایر عوامل خطر بیماریهای قلبی، عروقی بویژه LDL اکسید شده[۳] (ox-LDL) انجام شد.

روش تحقیق

این مطالعه مورد- شاهدی بر روی مراجعه‌کنندگان به درمانگاه قلب و عروق بیمارستان آیت الله کاشانی شهرکرد در

[۱] *Atherosclerosis*
[۲] *Cystathionine β-Synthase*
[۳] *Oxidized LDL (ox-LDL)*

سال ۱۳۸۵ که نیازمند انجام آنژیوگرافی عروق قلبی بودند، انجام شد. نمونه‌گیری از افراد در دسترس به روش آسان انجام گردید.

حجم نمونه با توجه به شرایط موجود و مطالعات مشابه ۲۶۰ نفر در نظر گرفته شد. افرادی که در آنژیوگرافی انجام‌شده دارای حداقل یک رگ با گرفتگی به میزان حداقل ۵۰٪ بودند، در گروه مورد و افرادی که در آنژیوگرافی گرفتگی عروق نداشتند (از نظر بیماری عروق قلبی منفی قلمداد شدند) در گروه شاهد قرار گرفتند.

افراد بالای ۸۰ سال، همچنین مبتلایان به پرکاری تیروئید، سرطان، افراد با گرفتگی یک رگ به میزان کمتر از ۵۰٪، بیماران کلیوی و بیماران متابولیک از مطالعه حذف شدند.

به منظور همسان‌سازی دو گروه مورد بررسی، افراد با سن کم از گروه شاهد و همچنین تعدادی از افراد سیگاری از گروه مورد حذف شدند و نمونه‌گیری تا تکمیل ۲۶۰ نفر ادامه یافت.

مشخصات افراد مورد مطالعه شامل سن، جنس و ... ثبت گردید و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از تمامی آنها، به میزان ۷ تا ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی در حالت ناشتا گرفته شد؛ بلافاصله پس از لخته‌شدن خون در کمتر از نیم ساعت، سرم آن با استفاده از سانتریفوژ در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه جدا گردید و در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد برای انجام آزمایشات بعدی نگهداری گردید.

سطح هموسیستئین سرم به روش الیزا و با استفاده از کیت اندازه‌گیری هموسیستئین ساخت شرکت IBL (آلمان) تعیین شد. سطح کلسترول و تری‌گلیسرید سرمی نیز به روش آنزیمی، HDL به روش رسوبی و کراتینین به روش ژافه (تشکیل کمپلکس رنگی حاصل از واکنش کراتینین با اسید پیکریک در محیط قلیایی) با استفاده از کیت‌های مربوطه ساخت شرکت پارس‌آزمون با استفاده از اتوآنالیزر RA1000 (ساخت آمریکا) تعیین گردید.

سطح LDL از روی میزان کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL طبق فرمول زیر محاسبه گردید:

$$LDL = Chol - (TG/5 + HDL)$$

بهترین روش اندازه‌گیری برای تعیین زیرواحدهای HDL استفاده از اولتراسانتریفوژ می‌باشد ولی روش‌های رسوبی نیز صحت و دقت لازم برای تعیین زیرواحدهای HDL را دارا می‌باشند. روش رسوبی دکستران سولفات و $MgCl_2$ در بین روش‌های رسوبی متداول‌تر می‌باشد. در این روش ابتدا لیپوپروتئین‌های حاوی Apo-B که همان ذرات LDL هستند، رسوب داده می‌شوند.

اندازه‌گیری سطح کلسترول مایع فوقانی در این مرحله نشان‌دهنده HDL تام می‌باشد. پس از این مرحله مجدداً مایع فوقانی تحت تأثیر رسوب‌دهنده قرار می‌گیرد که باعث می‌شود HDL_2 از مایع رویی مرحله اول رسوب داده شود. کلسترول مایع فوقانی مرحله اول به عنوان HDL تام و کلسترول مایع رویی مرحله دوم به عنوان HDL_3 اندازه‌گیری می‌شود. اختلاف کلسترول مرحله اول (تام) و دوم (HDL_3) برابر با سطح HDL_2 خواهد بود (۱۵).

سطح LDL اکسیدشده سرمی به روش الیزا و با استفاده از کیت تجاری ساخت شرکت DRG آلمان، اندازه‌گیری شد و نتایج بر حسب U/L گزارش گردید (۱۶).

اندازه گیری کراتینین صرفاً برای این منظور بود که افراد مبتلا به بیماری کلیوی از مطالعه حذف شوند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون آماری تی در سطح معنی‌داری $P<0/05$ تجزیه و تحلیل شدند؛ برای بررسی ارتباط بین متغیرها نیز از آزمون Paired Sample Correlation استفاده گردید.

یافته‌ها

متغیرهای جمعیت‌شناختی در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود اختلاف معنی‌داری بین دو گروه، مشاهده نمی‌شود. میانگین و

انحراف معیار غلظت سرمی عوامل اندازه‌گیری شده در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۲ ارائه شده است.

سطح ox-LDL،کلسترول تام و هموسیستئین در گروه مورد نسبت به شاهد افزایش و غلظت HDL_2 کاهش نشان می‌دهد. ارتباط بین سطح هموسیستئین با سایر موارد اندازه‌گیری شده نیز در جدول ۳ نشان داده شده است.

در گروه شاهد، سطح هموسیستئین تام سرمی ارتباط معنی‌داری با سایر موارد بررسی شده نداشت؛ اما در گروه مورد، افزایش هموسیستئین با کاهش سطح HDL_2 و بویژه افزایش سطح ox-LDL ارتباط معنی‌داری نشان داد ($P<۰/۰۰۱$).

جدول ۱- مقایسه مشخصات جمعیت‌شناختی در گروه شاهد و مورد

متغیر	گروه شاهد (۱۳۰ نفر)	گروه مورد (۱۳۰ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۵۲/۸±۱۱/۱	۵۴/۶±۹/۷	۰/۰۸
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	۲۶/۹±۴/۰	۲۷/۱±۴/۱	۰/۶۴
سیگاری	۳۴ (٪۲۶/۱)	۴۵ (٪۳۴/۶)	۰/۰۹
مرد	۷۸ (٪۶۰)	۸۶ (٪۶۶/۱)	۰/۱۳

جدول ۲- میانگین و انحراف‌معیار سطح سرمی عوامل بررسی‌شده در گروه شاهد و مورد

متغیر	گروه شاهد (۱۳۰ نفر)	گروه مورد (۱۳۰ نفر)	سطح معنی‌داری
هموسیستئین (µmol/L)	۱۴/۸۲ ± ۴/۱۷	۱۹/۲۵ ± ۸/۲	۰/۰۰۱*
تری گلیسرید (mg/dL)	۲۰۱/۴۵ ± ۱۱۱/۰۱	۲۰۱/۹ ± ۱۱۰/۶	۰/۴۶
کلسترول (mg/dL)	۲۱۸/۵۲ ± ۵۸/۰۸	۲۲۴/۶۵ ± ۴۲/۹۱	۰/۰۴*
HDL توتال (mg/dL)	۴۷/۰۹ ± ۱۰/۳۸	۴۵/۱۴ ±۱۳/۲	۰/۱۲
LDL (mg/dL)	۱۳۱/۱۴ ± ۵۴/۴۷	۱۴۹/۱۲ ± ۴۵/۴۰	۰/۲۶
HDL2 (mg/dL)	۲۹/۰۱ ± ۷/۱۵	۱۹/۱ ± ۹/ ۲۵	۰/۰۰۱*
ox-LDL (U/L)	۵۷/۰۰ ± ۱۰/۲۲	۷۹/۱۲ ± ۱۱/۱۲	۰/۰۰۱*

* از نظر آماری معنی‌دار است.

جدول ۳- مقایسه ارتباط سطح هموسیستئن با سایر عوامل بررسی‌شده سرمی در گروه شاهد و مورد

متغیر	گروه شاهد		گروه مورد	
	ضریب همبستگی	سطح معنی‌داری	ضریب همبستگی	سطح معنی‌داری
کلسترول	-۰/۰۲	۰/۸۳	-۰/۱۸	۰/۱۷
تری‌گلیسرید	-۰/۲۲	۰/۱۰	۰/۱۰	۰/۴۵
HDL تام	-۰/۰۲	۰/۸۵	-۰/۰۸	۰/۵۵
LDL	۰/۰۶	۰/۶۳	۰/۲۰	۰/۱۳
HDL2	۰/۳۱	۰/۸۲	-۰/۰۷	۰/۰۰۱ *
ox-LDL	۰/۲۴	۰/۰۷	۰/۴۲	۰/۰۰۱ *

* از نظر آماری معنی‌دار است.

بحث

افزایش سطح هموسیستئین پلاسما، به عنوان یک عامل خطر مستقل برای آترواسکلروز شناخته شده است (۱۷). در مطالعه حاضر، میانگین سطح هموسیستئین تام سرمی در بیماران عروق کرونر ۸/۲±۱۹/۲۵ µmol/L و در گروه شاهد ۴/۱۷±۱۴/۸۲ µmol/L بود. از آنجا که میزان طبیعی هموسیستئین تام بین ۵/۹–۱۵/۳ µmol/L می‌باشد (۱۸)، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، میزان هموسیستئین تام افزایش یافته است. این نتایج با تحقیقات مشابه، همخوانی دارد (۱۹–۲۲).

میزان کلسترول و LDL اکسید شده در بیماران نسبت به گروه شاهد افزایش داشت (P<۰/۰۵). با وجود بالاتر بودن سطح کلسترول، LDL که با اکسید شدن شانس بیماری قلبی عروقی را افزایش می‌دهد (۲۳)، تغییر قابل توجهی نسبت به گروه شاهد نداشت. در مورد تری‌گلیسرید نیز این یافته دیده شد؛ با توجه به این که علائم بیماری تنگی عروق کرونر در معاینه بالینی کلیه افراد گروه مورد وجود داشت، عدم وجود اختلاف معنی‌دار در سطح تری‌گلیسرید و LDL که عامل خطر شناخته شده بیماری عروق کرونر هستند، منطقی به نظر می‌رسد.

غلظت HDL_2 در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد، حدود ۳۳٪ کاهش داشت. این یافته با مطالعه قبلی انجام شده در کشور، مطابقت دارد (۲۴). هرچند بین سطح HDL و بیماری قلبی، عروقی ارتباط معکوس گزارش شده است ولی این مسأله بدین معنی نیست که افراد با سطح HDL پایین، الزاماً به بیماری قلبی، عروقی مبتلا می‌گردند (۲۵). با توجه به این که تغییر در HDL تام در بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود، به نظر می‌رسد هموسیستئین با تغییر در ترکیب زیر واحدهای HDL، باعث کاهش سطح HDL_2 گردیده است. از آنجا که HDL_2 نسبت به سایر انواع HDL، نقش محافظتی مهمتری در بیماری‌های قلبی، عروقی دارد، به نظر می‌رسد هموسیستئین با کاهش غلظت HDL_2 احتمال ایجاد آترواسکلروز را افزایش می‌دهد.

مقایسه سطح ox-LDL بین دو گروه مورد و شاهد در این مطالعه، نشان‌دهنده افزایش اکسیداسیون LDL در گروه بیمار است. بر اساس نتایج یک مطالعه، افزایش سطح هموسیستئین در بیماران با نقص ژنتیکی در مسیر تولید متیونین (نظیر کمبود آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز)، سطح ox-LDL را افزایش می‌دهد (۲۵). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که ox-LDL نقش اصلی در ایجاد ضایعات اولیه آترواسکلروز در دیواره عروق دارد (۲۶–۳۰).

بر اساس یافته‌های مطالعه فعلی، به نظر می‌رسد هموسیستئین به صورت عامل خطر مستقل عمل نکرده و از طریق افزایش ox-LDL شانس بیماری قلبی، عروقی را افزایش می‌دهد. افزایش آنتی‌بادی بر علیه ox-LDL مانند افزایش هموسیستئین با کاهش جریان خون عروق عضله میوکارد همراه است که این مسأله اهمیت ox-LDL و هموسیستئین را در مراحل اولیه آترواسکلروز در افراد جوان نشان می‌دهد (۳۱). هموسیستئین با افزایش تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن[۱] و تولید سیتوکین‌ها، تبدیل پلاک‌های اولیه آتروم را به ضایعات مسدود کننده عروق تسریع می‌کند (۳۲). بر اساس نتایج این مطالعات، هموسیستئین می‌تواند با افزایش اکسیژن فعال، تولید ox-LDL را افزایش دهد.

در پژوهش حاضر، از بین موارد بررسی‌شده در گروه مورد، تنها ارتباط معنی‌داری بین سطح هموسیستئین تام سرمی با سطح HDL_2 و ox-LDL دیده شد. در بیماران دیابتی نیز ارتباط ox-LDL و هموسیستئین نشان داده شده است (۳۳)؛ در حالی که در گروه شاهد، هموسیستئین با هیچ کدام از عوامل بررسی‌شده، از جمله HDL_2 و ox-LDL ارتباط معنی‌داری نداشت. شاید بتوان در توجیه این یافته چنین بیان کرد که کاهش مشاهده شده در سطح HDL_2 و نیز افزایش ox-LDL به دلیل وجود گرفتگی عروقی اثبات‌شده در گروه مورد نسبت به گروه شاهد باشد؛ از طرف دیگر عدم وجود

[۱] *Reactive Oxygen Species*

ارتباط آماری معنی‌دار بین سطح هموسیستئین و ox-LDL در افراد شاهد نیز شاید به دلیل طبیعی بودن سطح هموسیستئین در این افراد باشد.

از آنجا که سطح هموسیستئین توتال ارتباط نزدیکی با مصرف میزان فولات و B_{12} دارد، پیشنهاد می‌گردد در مطالعه‌ای سطح هموسیستئین توتال و ویتامین B_{12} و فولات در این استان نیز مورد مطالعه قرار گیرد و در صورت امکان نسبت به کاهش سطح هموسیستئین از طریق غنی‌سازی رژیم غذایی با فولات، اقدام لازم در جهت کاهش خطر بیماری قلبی، عروقی انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

هموسیستئین همواره به عنوان عامل خطر مستقل در بیماری‌های قلبی، عروقی مطرح می‌شود ولی در این مطالعه مشاهده شد که هموسیستئین با افزایش سطح ox-LDL و همچنین تغییر در سطح خونی زیرواحدهای HDL نیز می‌تواند باعث افزایش خطر بیماری قلبی، عروقی شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی با شماره ۲۶۹ است با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به انجام رسید که بدین‌وسیله تقدیر و تشکر می‌گردد.

منابع:

1- Burtis CA, Ashwood ER, Brouns DE. Clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. USA: Elsevier; 2006.

2- Mudd SH, Finkelstein JD, Irrevere F, Laster L. Homocystinuria: an enzymatic defect. Science. 1964; 143: 1443-1445.

3- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol. 1969; 56(1): 111-128.

4- McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis.1975; 22(2): 215-227.

5- Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. J Clin Investig. 1976; 57(4): 1079-1082.

6- Cobbaert C, Arentsen JC, Mulder P, Hoogerbrugge N, Lindemans J. Significance of various parameters derived from biological variability of lipoprotein(a), homocysteine, cysteine and total antioxidant status. Clin Chem. 1997; 43(10): 1958-1964.

7- Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, Robinson J, Thomas O, Leonard JV et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. J Am Coll Cardiol.1993; 22(3): 854-858.

8- Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA, Rabelink TJ. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. Circulation. 1998; 97(3): 237-241.

9- de Jong SC, Stehouwer CD, van den Berg M, Geurts TW, Bouter LM, Rauwerda JA. Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study. J Intern Med. 1999; 246(1): 87-96.

10- Vermeulen EG, Rauwerda JA, Erix P, de Jong SC, Twisk JW, Jakobs C, et al. Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature atherothrombotic cerebrovascular disease. A prospective cohort study. Neth J Med. 2000; 56(4): 138-46.

11- Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. Am J Hypertens. 2000; 13(1 Pt 1): 105-110.

12- Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CM, Duran M, Hautvast JG, Eskes TK, et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. Am J Clin Nutr. 1999; 69(1): 99-104.

13- Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. Arch Intern Med. 2001; 161(5): 695-700.

14- Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. Am J Clin Nutr. 2001; 73(3): 628-637.

15- Roche D, Migueres ML, Lequang NT, Burstein M, Ekindjian OG, Girard-Globa A. Concentrations of high-density lipoprotein subfraction HDL2 and lipoprotein A-I in a random population of healthy subjects. Clin Chem. 1991; 37(12): 2111-2113.

16- Holvoet P, Macy E, Landeloos M, Jones D, Jenny NS, Van de Werf F, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of circulating oxidized LDL. Clin Chem. 2006; 52(4): 760-764.

17- Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. Int J Epidemiol. 2002; 31(1): 59-70.

18- Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. Ann Intern Med. 1999; 131(5): 331-339.

19- Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. J Cardiovasc Risk. 1998; 5(4): 229-232.

20- Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? Arch Intern Med. 2000: 160(4): 422-434.

21- Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr. 2000; 72(2): 324-332.

22- Pezshkeyan M, Norri M, Refahi R, Afrasiabi A, Rahbani M, Qujeq D. Relationship between hyperhomocysteinemia and oxidative stress with severity of atherosclerotic lesion. J Med Sci. 2005; 5(4): 243-246.

23- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106(25): 3143-3421.

24- Dusti M. Isolation of HDL2 and HDL3 assessment of concentration of cholesterol. TUMJ. [serial online] 1997; 55(6): 7-12. Available from: http://journals.tums.ac.ir/abs.aspx?tums_id=5834. [Persian]

25- Schaefer EJ, Asztalos BF. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein metabolism and heart disease risk reduction. Curr Opin Lipidol. 2006; 17(4): 394-398.

26- Fraley AE, Tsimikas S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2006; 17(5): 502-509.

27- Chen J, Mehta JL. Interaction of oxidized low-density lipoprotein and the renin-angiotensin system in coronary artery disease. Curr Hypertens Rep. 2006; 8(2): 139-143.

28- Verhoye E, Langlois MR; Asklepios Investigators. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? Clin Chem Lab Med. 2009; 47(2):128-137.

29- Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. J Lipid Res. 2009; 50 Suppl: S376-381.

30- Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. Biochem Soc Trans. 2001; 29(Pt 2): 358-362.

31- Laaksonen R, Janatuinen T, Vesalainen R, Lehtimäki T, Elovaara I, Jaakkola O, et al. High oxidized LDL and elevated plasma homocysteine contribute to the early reduction of myocardial flow reserve in healthy adults. Eur J Clin Invest. 2002; 32(11): 795-802.

32- Wang G, Mao JM, Wang X, Zhang FC. Effect of homocysteine on plaque formation and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes. Chin Med J (Engl). 2004; 117(11): 1650-1654.

33- Koubaa N, Nakbi A, Smaoui M, Abid N, Chaaba R, Abid M, et al. Hyperhomocysteinemia and elevated ox-LDL in Tunisian type 2 diabetic patients: role of genetic and dietary factors. Clin Biochem. 2007; 40(13-14): 1007-1014.

Abstract *Original Article*

Evaluation of correaltion between plasma homocysteine and oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary artery disease

K. Ghatreh Samani[1], F. Roghani[2], E. Farrokhi[3]

Background and Aim: Cardiovascular diseases (CVD), especially coronary heart diseases (CHD) are major causes of death in developed countries. Studies have been shown that total plasma homocysteine (tHcy) has been associated with an increased risk of CHD, probably a causal type. A lower tHcy concentration will reduce the frequency of CHD. The aim of this study was to evaluate the correlation between tHcy and CHD and its relationship with other CVD risk factors such as oxidized low density lipoprotein (ox-LDL).

Materials and Methods: A total number of 260 patients with coronary angiography indication were included in this case control study. The study group consisted of 130 patients with at least one vessel stenosis greater than 50% and the control group consisted of 130 normal angiogram without stenosis. Total Hcy, cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL) and its sub fractions, low density lipoprotein (LDL) and ox-LDL were measured in two groups. Data were analyzed by SPSS using relevant statistical tests at the significant level of $P<0.05$.

Results: The mean serum tHcy level in CVD patients (19.25±8.20 µmol/L) was significantly higher ($P<0.001$) than the control group (14.8±4.17 µmol/L). Moreover, among patients with CVD, a positive significant correlation between tHcy and ox-LDL level in plasma, was found ($r=0.426$, $P<0.001$). Despite reduced HDL_2 concentration in patients with CVD than the control group; no significant correlation between high tHcy and low HDL_2 was achieved in this study.

Conclusion: Beside other known effects, homocysteine may also act as a risk factor for cardiovascular diseases by increasing plasma ox-LDL concentration.

Key Words: Coronary heart disease; Homocysteine; HDL; ox-LDL

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2009; 16 (3): 47-53

Received: 21.2.2008 Last Revised: 30.9.2008 Accepted: 18.10.2008

[1] *Corresponding Author; Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences kgsamani@hotmail.com.*
[2] *Assistant Professor, Cardiology Department of Medical, Shahrekord University of Medical Sciences*
[3] *Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences*