

## بررسی ارتباط بین شدت بیماری عروق کرونری با اسید اوریک و Fetuin A در بیماران تحت آنژیوگرافی عروق کرونری

بهرز کریمیان<sup>۱</sup>، کمال خادم وطن<sup>۲</sup>، میرحسین سیدمحمدزاده<sup>۳</sup>، وحید علی نژاد<sup>۴</sup>، پیمان عباس نژاد<sup>۵</sup>، فرهاد نوری<sup>۶</sup>، جعفر نوروززاده<sup>۷\*</sup>

تاریخ دریافت 1394/04/21 تاریخ پذیرش 1394/06/26

### چکیده

پیش‌زمینه و هدف: اسید اوریک (UA) و Fetuin A (FA) به‌عنوان عوامل خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی مطرح شدند. UA محصول نهایی متابولیسم پورینها است و در بدن نقش آنتی‌اکسیدانی ایفا می‌کنند. FA یک پروتئین ترشحی از کبد، که یکی از نقش فیزیولوژیکی آن مهار کلسیفیکاسیون عروق می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط شدت گرفتگی عروق کرونری با سطح UA و FA صورت گرفته است.

مواد و روش کار: 83 نفر که تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته بودند. براساس نتایج آنژیوگرافی، در سه گروه شامل: کنترل (8/9 ± 55 سال؛ 21 نفر: CLT)، با گرفتگی یک‌رگ (10/1 ± 57 سال؛ 20 نفر: IVD)؛ و گروه بیماران با گرفتگی چند رگ (9/7 ± 65 سال؛ 42 نفر: Multi VD) دسته‌بندی شدند. سطح سرمی FA به روش الایزا و پارامترهای بیوشیمیایی با روش‌های روتین آزمایشگاهی اندازه‌گیری شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ویرایش 22) انجام گرفت.

یافته‌ها: سطوح سرمی UA در گروه‌های Multi VD و IVD بالاتر از گروه CTL بودند (P=0.05). سطح سرمی FA با افزایش شدت گرفتگی کاهش اندکی نشان داد (P=0.23). Multiple regression analysis نشان داده کهس، BMI، HDL-C، گلوکز و Hb با شدت گرفتگی ارتباط معنی‌داری داشتند (P≤0.05). همچنین تحلیل‌های آماری نشان دادند که افزایش UA یک عامل خطر مستقل برای بروز گرفتگی عروق کرونر می‌باشد. ارتباطی بین سطوح FA و شدت گرفتگی عروق وجود نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به حجم کم نمونه‌های مورد مطالعه یافته‌های نشان می‌دهد افزایش میزان سرمی UA با شدت گرفتگی عروق کرونر ارتباط دارد و یک عامل خطر مستقل برای بروز بیماری می‌باشد. اما در خصوص بررسی نقش FA با شدت گرفتگی عروق کرونر هنوز نیاز به مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگ‌تر و با در نظر گرفتن درجه کلسیفیکاسیون عروق نیاز می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: گرفتگی عروق کرونری، اسید اوریک، Fetuin A

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و ششم، شماره هشتم، ص 663-671، آبان 1394

آدرس مکاتبه: ارومیه، کیلومتر 5 جاده سرو، پردیس نازلو، دانشکده پزشکی، تلفن: 0441-2780801

Email: jnouroozzadeh@yahoo.co.uk

<sup>1</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی علوم پزشکی ارومیه، ایران

<sup>2</sup> دانشیار گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

<sup>3</sup> استادیار گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه ایران

<sup>4</sup> دانشجوی دکترا تخصصی آمار زیستی، دانشکده پزشکی علوم پزشکی تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>5</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی علوم پزشکی ارومیه، ایران

<sup>6</sup> دکترا تخصصی علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه پاستور، مهاباد

<sup>7</sup> استاد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

## مقدمه

رسوب کلسیم در دیواره عروق کرونری به‌عنوان یک شاخص گسترش آترواسکلروز عروق کرونری مطرح می‌باشد (2). کلسیفیکاسیون ماتریکس خارج سلولی یک فرایند فیزیولوژی که برای گسترش و عملکرد بافت‌های همانند استخوان، دندان و رشد غضروف ضروری است.

کلسیفیکاسیون در بافت‌های نرم می‌تواند منجر به آسیب شود. افزایش سن، هیپرتانسیونو اختلالات متابولیک با کلسیفیکاسیون عروق بخصوص در شریان‌ها همراه می‌باشد. عوامل القا کننده کلسیفیکاسیون شامل: هیپرفسفاتی، هیپرکلسمی، تحریک آپاپتوز سلول‌های عضلات صاف عروق<sup>1</sup> (VSMC) و آزاد شدن matrix vesicles و apoptotic bodies است که می‌تواند موجب رسوب کریستال‌های<sup>2</sup> (BCP) در لایه انتیما عروق کرونری گردد (3، 4). اسید اوریک(uric acid: UA) محصول نهایی متابولیسم نوکلوتیدهای پورین در انسان است. پیشنهاد شده است که UA از طریق مسیر گزانتین اکسیداز در تولید رادیکال فعال اکسیژن شرکت کرده و باعث آسیب به غشای سلول می‌شود (5). همچنین نشان داده شده است که UA باعث مهار تکثیر و مهاجرت سلول اندوتلیال و تحریک تولید پروتئین التهابی واکنش گر C-C- reactive protein: CRP) می‌شود (6). UA از طریق سیستم انتقال آلبومین‌های آلی در غشا سبب فعل کردن میتوزن‌های و تکثیر سلول‌های VSMC شده که در آغاز آترواسکلروزیس مهم است (7).

فتین A (Fetuin A) یک گلیکوپروتئین که در کلاس مهار کننده‌های سیستمین پروتئاز است. FA یک پروتئین فاز حاد منفی که توسط کبد ترشح می‌شود (8). مطالعات نشان داده که سطح پایین FA با کلسیفیکاسیون عروق و بیماری شریان محیطی ارتباط دارد (9). FA با افزایش حلالیت و مهار رشد کریستال‌های کلسیم از رسوب کلسیم و فسفات جلوگیری می‌کند. کریستال‌های کلسیم، باعث پارگی پلاک و تحریک آنژیوزن می‌شوند (11). نقش دیگر FA به‌عنوان یک واسطه ضد التهابی در غیرفعال کردن ماکروفاژها می‌باشد (12). Basar و همکاران، در مطالعه‌ی نشان دادند که سطح پایین FA در زمان پذیرش بیماران<sup>3</sup> STEMI می‌تواند در تشخیص بیماران با جریان خون کرونری ضعیف مفید باشد (10). هدف از این مطالعه ارزیابی سطوح سرمی FA و UA در بیماران CAD و ارتباط آن‌ها با شدت گرفتگی عروق کرونری.

## مواد و روش کار

در این پژوهش 83 نفر که در 3 ماه اول 1393 برای آنژیوگرافی به بیمارستان سیدالشهدا ارومیه مراجعه کرده بودند، به‌صورت تصادفی وارد مطالعه شدند. کاهش لومن قطر حداقل یکی از رگ‌های اصلی به میزان 50 درصد یا بیشتر به‌عنوان معیار تنگی رگ در نظر گرفته شد. بیماران براساس گرفتگی شریان کرونری در سه گروه گرفتگی در یک رگ (1VD<sup>4</sup>)، گرفتگی در چند رگ (Multi VD<sup>5</sup>) و گروه کنترل افراد بدون گرفتگی (CLT<sup>6</sup>) گروه‌بندی شدند. بیماران با مراحل 3 و 4 نارحتی مزمن کلیوی و دیالیزی، مشکلات کبدی، نقرس، سابقه انفارکتوس میوکارد، بیماران با تومور و دارای اختلالات مادرزادی قلبی از مطالعه خارج شدند.

نمونه‌های خون بعد از 12 ساعت ناشتا جمع‌آوری گردید. نمونه‌ها به مدت 15 دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری شدند. سپس سرم بلافاصله در فریز -80 تا زمان استفاده نگهداری شد. براساس نتایج آنژیوگرافی، افراد شرکت کننده در مطالعه در سه گروه شامل: گروه کنترل بدون گرفتگی (21 نفر: CLT)، گروه بیماران با گرفتگی یک رگ (20 نفر: 1VD) و گروه بیماران با گرفتگی در چند رگ (42 نفر: Multi VD) قرار گرفتند. سطح سرمی UA، غلظت کلسترول توتال، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با وزن مولکولی بالا (HDL-C) و لیپوپروتئین با وزن مولکولی پایین (LDL-C) با استفاده از اتوآنالایزر XL selectra اندازه‌گیری شد. سطح سرمی FA با تکنیک الایزا با استفاده از کیت تولیدی شرکت (DiaMetra) اندازه‌گیری شد. سرعت فیلتراسیون گلومرولی<sup>7</sup> (GFR) با فرمول MDRD محاسبه شد.

آنالیز آماری: داده‌های مشخصات دموگرافیک، بالینی و آنالیت‌های بیوشیمیایی، با استفاده از نرم‌افزار SPSS22.0 مورد آنالیز قرار گرفتند. داده‌ها با توزیع نرمال با آزمون One – Way – ANOVA و در آنالیت‌های با توزیع غیرنرمال از آزمون ناپارامتری Kruskal Wallis استفاده شده است. برای تعیین همبستگی از آزمون ضریب پیرسون استفاده شده است. داده‌های پرت با استفاده از فرمول test Dixon q حذف شدند. همچنین در این مطالعه نتایج در سطح  $P \leq 0.05$  (ضریب اطمینان 95 درصد) به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

<sup>4</sup>vessel disease<sup>5</sup>Multi vessel disease<sup>6</sup> Control<sup>7</sup>Glomerular Filtration Ratio<sup>1</sup>vascular smooth muscle cells<sup>2</sup>basic calciumphosphate<sup>3</sup>ST segment elevation myocardial infarction

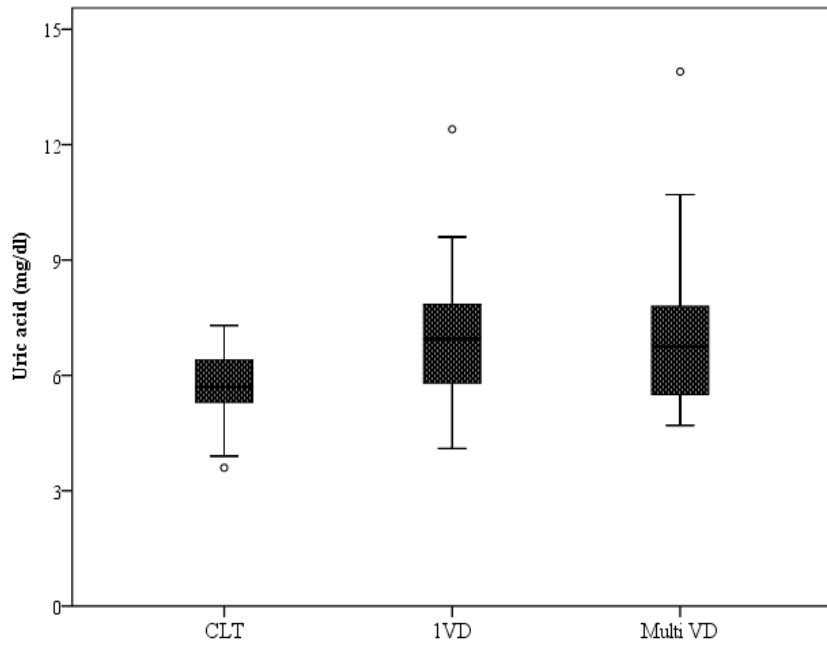
جدول (۱): مشخصات دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه براساس نتایج آنژیوگرافی

P	Multi VD (تعداد 42 نفر)	1VD (تعداد 20 نفر)	کنترل (تعداد 21 نفر)	متغیرها
۰/۰۰۰	میانگین $\pm$ انحراف معیار ۶۵/۴ $\pm$ ۹/۷	میانگین $\pm$ انحراف معیار ۵۷ $\pm$ ۱۰/۱	میانگین $\pm$ انحراف معیار ۵۵ $\pm$ ۸/۹	سن (سال)
۰/۰۱	۵۲	۷۵	۲۸	جنس (مرد) (%)
۰/۰۰۲	۴۰	۵	۵/۹	دیابت میلیتوس (%)
۰/۰۰۱	۷۸/۲	۵۰	۴۲/۸	هیپرتانسیون (%)
۰/۹۹	۱۴	۱۵	۱۵	سابقه خانوادگی (%)
۰/۰۴	۳۰	۳۰	۹/۵	مصرف سیگار (%)
۰/۰۰۷	۲۵/۵ $\pm$ ۳/۹	۲۷/۲ $\pm$ ۳/۶	۲۸/۷ $\pm$ ۳/۵	BMI (kg/m <sup>2</sup> )

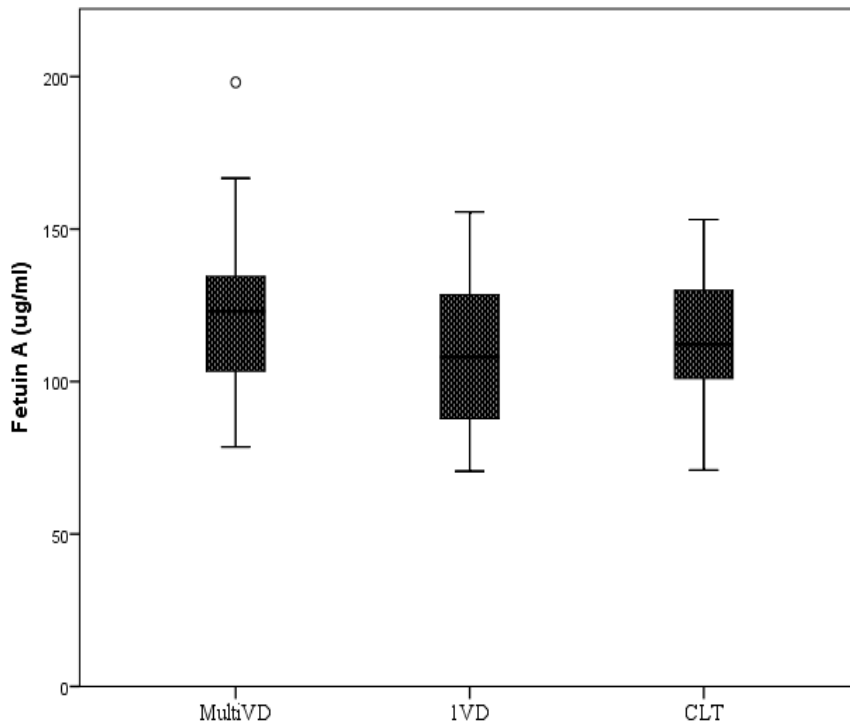
جدول (۲): نتایج متغیرهای بیوشیمیایی گروه‌های مورد مطالعه، براساس نتایج آنژیوگرافی آن‌ها ذکر شده است.

P	Multi VD (تعداد 42 نفر)	1VD (تعداد 20 نفر)	کنترل (تعداد 21 نفر)	متغیرها
۰/۴۳	۱۵۱ $\pm$ ۸۶	۱۷۰/۴ $\pm$ ۸۲/۱	۱۳۷/۵ $\pm$ ۶۹/۶	تری گلسیرید (mg/dl)
۰/۷۶	۱۷۸ $\pm$ ۵۰/۷	۱۸۷/۹ $\pm$ ۳۸/۴	۱۸۰/۷ $\pm$ ۵۶/۵	کلسترول توتال (mg/dl)
۰/۰۱۷	۳۸/۴ $\pm$ ۹/۹	۴۰/۳ $\pm$ ۷/۴	۴۶/۳ $\pm$ ۱۲/۵	HDL-C (mg/dl)
۰/۵۹	۱۰۱/۳ $\pm$ ۲۷/۴	۱۰۸/۵ $\pm$ ۲۸	۹۹/۷ $\pm$ ۳۵/۶	LDL-C (mg/dl)
۰/۰۰۳	۱۴۵/۴ $\pm$ ۷۳/۱	۱۱۱/۱ $\pm$ ۲۰/۹	۱۰۱/۱ $\pm$ ۲۰/۵	گلوکز (mg/dl)
۰/۵۴	۱۰/۴ $\pm$ ۱/۱	۱۰/۷ $\pm$ ۰/۶۳	۱۰/۱ $\pm$ ۱/۲	کلسیم (mg/dl)
۰/۱۹	۳/۸ $\pm$ ۰/۵۱	۴/۱ $\pm$ ۰/۸۶	۳/۷ $\pm$ ۰/۵	فسفر (mg/dl)
۰/۰۷۳	۴/۶ $\pm$ ۰/۵	۴/۹۲ $\pm$ ۰/۳۷	۴/۷ $\pm$ ۰/۵۹	آلبومین (g/dl)
۰/۵۸	۱/۰۶ $\pm$ ۰/۲۲	۱/۰۲ $\pm$ ۰/۲۳	۱/۰۱ $\pm$ ۰/۱۷	کراتنین (mg/dl)
۰/۰۰۹	۷۷/۲ $\pm$ ۲۳/۲	۸۹/۵ $\pm$ ۲۱/۸	۹۵/۳ $\pm$ ۲۱/۵	GFR (mL/min/m <sup>2</sup> )
۰/۲۳	۱۲۲/۹ $\pm$ ۲۵/۵	۱۰۸ $\pm$ ۲۶/۲	۱۲۵/۶ $\pm$ ۵۵/۷	Fetuin A (ug/dl)
۰/۰۵	۷/۰ $\pm$ ۲/۱	۶/۹ $\pm$ ۱/۹	۱۳۷/۵ $\pm$ ۶۹/۶	اسید اوریک (mg/dl)
۰/۰۰۵	۱۲/۸۴ $\pm$ ۱/۶	۱۴ $\pm$ ۱/۹	۱۸۰/۷ $\pm$ ۵۶/۵	هموگلوبین (g/dl)

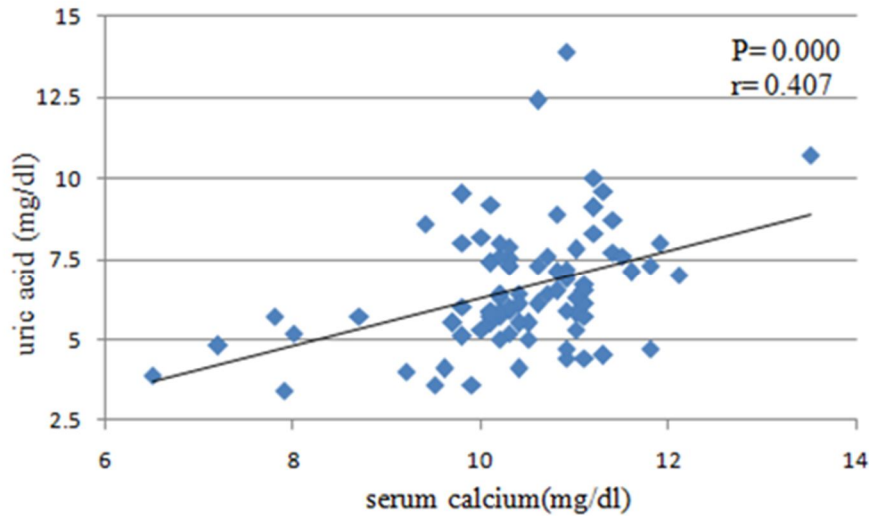
HDL-C لیپوپروتئین با چگالی بالا، LDL-C لیپوپروتئین با چگالی پایین، GFR میزان فیلتراسیون گلومرولی



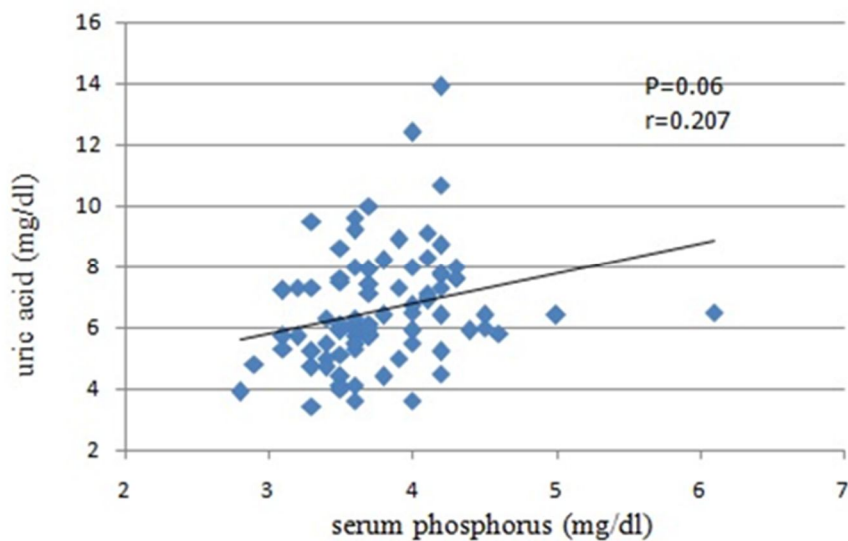
نمودار (۱): مقایسه میانگین سطح اسید اوریک در گروه‌های 1VD Multi VD, و افراد کنترل



نمودار (۲): مقایسه میانگین سطح Fetuin A در گروه‌های 1VD Multi VD, و افراد کنترل



نمودار (۳): همبستگی بین سطح UA و کلسیم سرم



نمودار (۴): ارتباط مثبت بین سطح UA و فسفر سرمی

### یافته‌ها

گروه‌های IVD و VDMulti به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. فیلتراسیون گلوومرولی در گروه‌های IVD و Multi VD به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود ( $P = 0.009$ ). همچنین سطوح گلوکز و هموگلوبین در گروه Multi VD در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشتند. مقایسه گروه‌های مورد مطالعه براساس متغیرهای بیوشیمیایی در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ( $60/7 \pm 10/6$  سال) بود. میانگین سنی زنان (تعداد ۴۲ نفر،  $61 \pm 10/4$  سال) و میانگین سنی مردان (تعداد ۴۱ نفر،  $60/4 \pm 10/9$  سال) بود. همان‌طوری‌که در جدول ۱ آمده است، سن با شدت گرفتگی افزایش معنی‌داری داشت. تفاوت معنی‌داری از نظر شاخص توده بدن، دیابت، مصرف سیگار و هیپرتانسیون بین گروه با Multi VD و گروه کنترل مشاهده شد (جدول ۱). سطح HDL-C در

پژوهش میانگین اسید اوریک در زنان گروه CAD و گروه شاهد (به ترتیب:  $7/1 \text{ mg/dl}$  و  $5/7 \text{ mg/dl}$ ;  $P=0.02$ ) بود. در مقابل در مردان سطوح اوریک اسید به ترتیب:  $6/9 \text{ mg/dl}$  و  $5/9 \text{ mg/dl}$  ( $P=0.13$ ) بود. با توجه کم‌تر بودن حجم نمونه، نتایج این مطالعه در رابطه با افزایش میزان سرمی اوریک اسید در افراد با CAD در مقایسه با گروه شاهد با داده‌های Jelic و همکارانش هم‌خوانی دارد. شایان‌الذکر است در این مطالعه میزان سرمی اوریک اسید در زنان حدود 30 درصد بیشتر از آن که در مطالعه Jelic و همکارانش گزارش شده است. یک از دلایل افزایش سطوح اوریک اسید در زنان ارومیه نسبت به زنان در مطالعه Jelic ممکن رژیم غذایی باشد که نیاز به بررسی بیشتری دارد.

Devecci و همکاران ارتباط میان سطوح اسید اوریک در 1012 بیمار با شدت گرفتگی عروق کرونری ارزیابی کردند. تفکیک داده‌ها بر حسب شدت گرفتگی به صورت زیر می‌باشد:  $31/6$  درصد گروه IVD،  $32/5$  درصد گروه 2VD و  $34/9$  درصد گروه 3VD. در این پژوهش توزیع افراد مورد بررسی (83 نفر) بر حسب شدت گرفتگی به ترتیب IVD (24 درصد)، Multi VD (50 درصد) بود. همچنین Devecci نشان داد که افزایش میزان اسید اوریک در هر دو جنس (زن و مرد) با شدت CAD همبستگی داشت ( $r=0.541$ ;  $P<0.001$ ). این نتایج نیز بیان کننده آن است که افزایش اوریک اسید یک عامل خطر برای بروز گرفتگی عروق کرونری است (odds ratio: 1.31;  $P=0.001$ ). با وجود آنکه در این بررسی تعداد نمونه‌ها نسبت به مطالعه Devecci و همکاران بسیار کم‌تر بود. اما نتایج مطالعه نیز نشان می‌دهد که سطوح سرمی اسید اوریک با شدت گرفتگی عروق کرونری همبستگی دارد ( $r=0.312$ ;  $P=0.004$ ). همچنین آزمون رگرسیون لجستیک نشان داد افزایش سطح سرمی اسید اوریک یک فاکتور خطر مستقل برای گرفتگی عروق کرونری است (odds ratio: 1.61;  $P=0.017$ ).

یکی از نقش‌های فیزیولوژی مهمی FA غیرفعال کردن ماکروفاژها در سیستم ایمنی است. سطح پایین FA باعث تسهیل در شروع پروسه التهابی و افزایش تولید سایتوکین‌های التهابی همانند فاکتور نکروز دهنده تومور می‌شود (16، 17). همچنین تحقیقات اخیر نشان داده است که کاهش سطح سرمی FA یک عامل خطر برای بروز بیماری قلبی عروقی می‌باشد (16). اکثر مطالعات انجام گرفته در این زمینه، ارتباط سطح FA را در بیماران با کلسیفیکاسیون عروق بررسی کردند و همکاران ارتباط میان سطوح FA و شدت گرفتگی عروق کرونری در 1375 نفر بدون علائم حاد بیماری قلبی بررسی کردند. میانگین سن شرکت کننده‌ها  $70 \pm 11$  سال و 64 درصد جمعیت مورد مطالعه

میانگین سطح و دامنه سرمی اسید اوریک در افراد شرکت کننده در مطالعه به ترتیب:  $7/1 \pm 1/9 \text{ mg/dl}$  و  $3/4 \text{ mg/dl}$  -13/9 بود. فراوانی هیپراوریسمی در بین زنان ( $6 \text{ mg/dl} \leq \text{UA}$ ) و در بین مردان ( $7 \text{ mg/dl} \leq \text{UA}$ ) به ترتیب 26 درصد و 24 درصد بود. میانگین اسید اوریک در گروه Multi VD و کنترل به ترتیب  $5/9 \pm 1/3 \text{ mg/dl}$  ( $P=0.05$ ) بود. مقایسه میانگین سطح اسید اوریک در گروه‌های مورد مطالعه در نمودار شماره 1 ارائه شده است.

تفاوت معنی‌داری بین سطوح FA در گروه کنترل و گروه‌های IVD و یا multi VD دیده نشد. سطوح سرمی Fetuin A در سه گروه مورد بررسی در نمودار شماره 2 آمده است. میزان اسید اوریک با سطوح کلسیم و فسفر همبستگی مثبتی داشت (نمودار شماره 3 و 4).

## بحث

در اثر تجزیه پورین‌ها در بدن انسان اسید اوریک تولید می‌گردد که 75 درصد آن از طریق کلیه دفع می‌شود. اسید اوریک یک ترکیب کاهنده است، اکسید می‌شود و الکترون آزاد می‌کند. تبدیل پورین‌ها به اسید اوریک توسط آنزیمی به نام آنزیمی گزانتین اکسیدوردوکتاز کاتالیز می‌گردد. آنزیم اکسیدوردوکتاز دارای دو ایزوفرم متفاوت است. ایزوفرم گزانتین دهیدروناز در شرایط فیزیولوژی عمل کرده و از نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید ( $\text{NAD}^+$ ) به عنوان پذیرنده الکترون استفاده می‌کند. در شرایط ایسکمیک به موازات تجزیه ATP به آدنین و گزانتین و به تبع آن افزایش اسید اوریک، ایزوفرم دوم آنزیم گزانتین اکسیداز فعال می‌شود. این فرم آنزیم گزانتین اکسیداز که از اکسیژن به عنوان پذیرنده الکترون استفاده می‌کند منجر به تشکیل آنیون سوپر اکسید می‌شود (13). آنیون سوپر اکسید به طور مستقیم باعث مهار نیتریک اکسید می‌شود. نیتریک اکسید به عنوان یک اتساع دهنده ماهیچه صاف عروق عمل می‌کند. همچنین نیتریک اکسید تجمع لکوسیت و پلاکت را نیز مهار می‌کند. حال با کاهش نیتریک اکسید که در حضور افزایش رادیکال‌های آزاد رخ می‌دهد باعث اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود.

Jelic و همکاران سطح اسید اوریک را در مردان و زنان (تعداد 356) با CAD (گرفتگی بیشتر از 50 درصد) در مقایسه با 350 نفر گروه شاهد (گرفتگی کم‌تر از 50 درصد) بررسی کردند. آن‌ها دریافتند که در زنان تفاوت معنی‌داری بین میزان سرمی UA در گروه CAD نسبت به گروه شاهد وجود داشت (به ترتیب:  $5/3 \text{ mg/dl}$  و  $4/1 \text{ mg/dl}$ ;  $P<0.01$ ) ولی در مردان تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب:  $6/4 \text{ mg/dl}$  و  $5/3 \text{ mg/dl}$ ) (14). در این

زنان تشکیل دادند. بیماران براساس نمره شدت کلسیفیکاسیون عروق (CAC) در چهار گروه (0، 1-100، 100-300 و >300) تقسیم‌بندی شدند نتایج این پژوهش بیان می‌کند که 20 درصد افراد که در گروه اول (CAC=0) قرار گرفتند دارای کم‌ترین مقدار سطح FA می‌باشند و 28 درصد این افراد بیشترین میزان FA را دارند. همچنین 36 درصد افراد در گروه چهارم (CAC >300) دارای کم‌ترین مقدار سطح FA می‌باشند و فقط 13 درصد آن‌ها دارای بیشترین میزان FA هستند و این نشان می‌دهد که کاهش سطح FA به‌طور مستقل در ارتباط با افزایش شدت CAC عمل می‌کند (19).

تنها یک مقاله‌ی وجود دارد که ارتباط بین سطوح سرمی FA با شدت گرفتگی عروق کرونر و همچنین درجه کالسیفیکاسیون بررسی کردند. Koyama و همکاران در یک مطالعه مقطعی سطح FA در 92 بیمار با تحت آنژیوگرافی بررسی کردند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه  $62/4 \pm 10/4$  (n=92) سال و 80 درصد افراد را مردان تشکیل می‌دادند. یافته‌های مطالعه نشان داد که سطح FA در بیماران با 3VD به‌طور چشمگیری پایین‌تر از گروه کنترل بود (به ترتیب  $245/5 \pm 50/9$  ug/ml).

### نتیجه‌گیری

با توجه به حجم کم نمونه‌های مورد مطالعه یافته‌های نشان می‌دهد افزایش میزان سرمی اسید اوریک با شدت گرفتگی عروق کرونر ارتباط دارد و همچنین اسید اوریک یک عامل خطر مستقل برای بروز بیماری گرفتگی عروق کرونر است. اما درخصوص بررسی نقش FA با شدت گرفتگی عروق کرونر هنوز نیاز به مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگ‌تر با در نظر گرفتن درجه کلسیفیکاسیون عروق نیاز می‌باشد.

and clinical implications. *J Cardiol* 2012;59(3):235-42.

### References

- Papadakis S, Moroz I. Population-level interventions for coronary heart disease prevention: what have we learned since the North Karelia project? *Curr Opin Cardiol* 2008;23(5):452-61.
- Stanford W. The role of coronary artery calcifications in coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17(6): 473-4.
- Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994;94(4):1597-604.
- Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification. *Semin Dial* 2007; 20(2): 103-9.
- Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms
- Kang D-H, Park S-K, Lee I-K, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(12):3553-62.
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269-75.
- Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112(3):357-66.
- Ix JH, Barrett-Connor E, Wassel CL, Cummins K, Bergstrom J, Daniels LB, et al. The associations of fetuin-A with subclinical cardiovascular disease in community-dwelling persons: the Rancho

- Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(23):2372–9.
10. Basar N, Sen N, Kanat S, Ozlu MF, Ozcan F, Cay S, et al. Lower fetuin-A predicts angiographic impaired reperfusion and mortality in ST-elevation myocardial infarction. *J Investig Med* 2011;59(5):816–22.
  11. Pateinakis P, Papagianni A, Douma S, Efstratiadis G, Memmos D. Associations of fetuin-A and osteoprotegerin with arterial stiffness and early atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2013;14:122.
  12. Gagneux C, Daveau M, Hiron M, Derambure C, Papaconstantinou J, Salier J-P. The inflammation-induced down-regulation of plasma Fetuin-A (alpha2HS-Glycoprotein) in liver results from the loss of interaction between long C/EBP isoforms at two neighbouring binding sites. *Nucleic Acids Res* 2003;31(20):5957–70.
  13. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(6):409–14.
  14. Jelić-Ivanović Z, Memon L, Spasojević-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojević N, Spasić S. Independent association of high serum uric acid concentration with angiographically defined coronary artery disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;211(4):369–77.
  15. Sinan Deveci O, Kabakci G, Okutucu S, Tulumen E, Aksoy H, Baris Kaya E, et al. The association between serum uric acid level and coronary artery disease. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):900–7.
  16. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112(3):357–66.
  17. Lim P, Moutereau S, Simon T, Gallet R, Probst V, Ferrieres J, et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am J Cardiol* 2013;111(1):31–7.
  18. Mori K, Ikari Y, Jono S, Emoto M, Shioi A, Koyama H, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21(5):281–5.
  19. Ix JH, Barrett-Connor E, Wassel CL, Cummins K, Bergstrom J, Daniels LB, et al. The associations of fetuin-A with subclinical cardiovascular disease in community-dwelling persons: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(23):2372–9.
  20. Mikami S, Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, et al. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens Res* 2008;31(6):1163–70.



## EVALUATION OF THE ASSOCIATIONS BETWEEN THE SEVERITY OF CORONARY HEART DISEASE AND SERUM LEVELS OF URIC ACID OR FETUINA UNDERGOING CORONARY ANGIOGRAPHY

Behrooz Karimian<sup>1</sup>, Kamal Khademvatan<sup>2</sup>, Mir Hossein Seyyed-Mohammadzad<sup>3</sup>, Vahid Alinejad<sup>4</sup>, Peyman Abasnejad<sup>5</sup>, Farhad Noori<sup>6</sup>, Jaffar Nourooz-Zadeh<sup>7\*</sup>

Received: 12 Jul, 2015; Accepted: 17 Sep, 2015

### Abstract

**Background & Aims:** It has been proposed that uric acid (UA) and FetuinA (FA) are independent risk factor for the development of cardiovascular disease (CAD). UA is the end-product of purine metabolism and is considered an endogenous antioxidant. FA is a protein secreted by the liver; acting as an inhibitor of coronary artery calcification. The aim of the present investigation was to survey the association between severity of CAD and sera UA or FA.

**Materials & Methods:** Subjects (n=83) undergoing coronary angiography were enrolled. According to angiographic results, the subjects were divided into: Control (CTL; n=21; age 55±8.9 years), one vessel obstruction (1VD; n=20; 57±10.1 years) and multi-vessel obstruction (Multi VD; n=42; 65.4±9.7 years). FA level were determined by ELISA. Clinical biochemical parameters were assayed by routine laboratory methods. Statistical analyses were performed using SPSS package (version 22).

**Results:** Serum UA levels in multi VD and 1VD were higher than that of CTL group (P=0.05). FA levels slightly declined with the severity of CAD (P=0.23). Multi-regression analysis revealed that age, BMI, HDL-C, glucose and Hb were associated with the severity of CAD. It was also found that UA is independent for the prevalence of CAD.

**Conclusions:** Considering the small sampling size, this study demonstrates that increasing UA levels is associated with the severity of CAD and is an independent risk factor for the occurrence of CAD. Regarding the impact of FA on the severity of CAD, further studies with larger sample size and the implementation of a scoring system for degree of artery calcification are deemed necessary.

**Keywords:** Coronary artery disease, Uric acid, Fetuin A

**Address:** Clinical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

**Tel:** +98 44 32780801

**Email:** jnouroozzadeh@yahoo.co.uk

SOURCE: URMIA MED J 2015; 26(8): 671 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> MSc., Clinical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Cardiology Department, Faculty of Medicine, Cardiology Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Cardiology Department, Faculty of Medicine, Cardiology Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>4</sup> PhD Candidate in Bio-Statistics, Tarbiat Moddares University, Tehran, Iran

<sup>5</sup> MSc., Clinical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>6</sup> Doctor of Laboratory Science, Pasteur Clinical Diagnostic Laboratory, Mohabad, West Azerbaijan, Iran

<sup>7</sup> Professor, Clinical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Nutrition Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)