

مقایسه میزان لیپوپروتئین (a) در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک با افراد سالم

دکتر سیمین الماسی* دکتر زهرا رضائی یزدی** دکتر محمدرضا هاتف*** دکتر مهناز صندوقی***

Comparison of serum lipoprotein (a) values in patients with systemic lupus erythematosus and healthy persons

S Almasi ❖ Z Rezaei M Hatf M Sandoghi

دریافت: ۸۵/۳/۲ پذیرش: ۸۵/۱۲/۷

*Abstract

Background: One of the complications in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is the early cardiovascular events. In recent years, lipoprotein (a) [LP (a)] is considered to be an important risk factor for cardiovascular disorders.

Objective: To compare the serum LP (a) levels in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) and the healthy persons.

Methods: This was case-control study conducted at Imam Reza Hospital, Mashhad (Iran) in a period between the years 2003-2005. Both groups were matched for age and sex. SLE was diagnosed based on ACR criteria and also the SLEDAI standards for activity score. The LP (a) values and also other blood lipids of 30 patients with recently diagnosed SLE were compared with 30 healthy persons. The data were analyzed using SPSS.

Findings: The most obvious clinical finding in patients was skin lesions (96%) and a positive ANA test as the most prominent laboratory result. The mean LP (a) in patients and the healthy persons was 32.64 and 21.64 mg/dl, respectively ($p < 0.015$).

Conclusion: Patients with SLE showed increased levels of LP (a) and other blood lipids compared with those in healthy persons. It seems that the patients with SLE are at higher risk for atherosclerosis and coronary diseases.

Keywords: Lipoprotein (a), Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

*چکیده

زمینه: یکی از مشکلات بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، حوادث قلبی-عروقی زودرس است که عامل خطر مهم در این رابطه لیپوپروتئین a LP(a) است.

هدف: مطالعه به منظور مقایسه سطح LP(a) سرم در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک با افراد سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی که در سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ انجام شد، LP(a) و سایر چربی‌های خون ۳۰ بیمار با لوپوس تازه تشخیص داده شده در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد با ۳۰ فرد سالم که هم سن و هم جنس بودند، اندازه‌گیری و مقایسه شد. تشخیص SLE بر اساس معیارهای ACR و بررسی فعالیت بیماری بر اساس معیار SLEDAI بود و داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای و تی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سن بیماران بین ۱۴ تا ۵۱ سال بود. ۲۵ نفر (۸۳/۳٪) زن و ۵ نفر (۱۶/۶٪) مرد بودند. بیش‌ترین تظاهر بالینی بیماران (۹۶٪) ضایعه‌های پوستی و بیش‌ترین تظاهر آزمایشگاهی ANA مثبت بود. میانگین LP(a) در افراد بیمار ۳۲/۶۴ و در افراد سالم ۲۱/۶۴ میکروگرم بر دسی لیتر و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.015$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها به نظر می‌رسد افراد مبتلا به SLE در مقایسه با افراد سالم بیش‌تر در معرض خطر بیماری کرونری و آترواسکلروز قرار دارند.

کلیدواژه‌ها: لیپوپروتئین (a)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک

* استادیار روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

** دانشیار روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*** استادیار روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

❖ E mail: simin_almasi@yahoo.com

آدرس مکاتبه: قزوین، مرکز آموزشی-درمانی بوعلی سینا، تلفن ۳۳۳۹۰۴۹

*مقدمه:

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری اتوایمون است که می‌تواند هر عضوی از بدن را گرفتار نماید.^(۱) یکی از این اعضای درگیر، سیستم قلبی-عروقی و با شیوع بیش‌تر آترواسکلروز در این بیماران است.^(۲) علاوه بر آن شکل تحت حاد بیماری‌های کرونری قلبی نیز در بیماران لوپوس بیش‌تر است و در مطالعه‌ای در اسکن‌های تالیوم بیش‌تر از ۴۰ درصد بیماران اشکالاتی دیده شده است.^(۳)

عوامل خطر مهم بروز بیماری‌های قلبی-عروقی مانند هیپرلیپیدمی، دیابت، مصرف سیگار، چاقی و فشار خون در بیماران لوپوس هم وجود دارد، اما امروزه نشان داده شده است که التهاب نیز ممکن است در تشکیل پلاک‌های آترواسکلروز نقش داشته باشد.^(۴،۵)

آترواسکلروز روندی است که باعث درگیری دیواره عروق می‌شود و در آن رسوب و تجمع چربی، التهاب مزمن، مرگ سلولی و ترومبوزیس وجود دارد که مجموع این عوامل باعث انسداد عروق و سگته‌های قلبی و مغزی می‌شود. اگرچه افزایش کلسترول خون یک عامل خطر شناخته شده است، اما امروزه نشان داده شده که فسفولیپیدهای اکسید شده هم ممکن است در این مورد نقش داشته باشند.^(۶،۷)

فسفولیپیدهای اکسید شده تحت شرایط استرس سلول در طول روند عفونت‌های ویروسی و حالت‌های التهابی مانند آرتريت روماتوئید و آترواسکلروز تجمع می‌یابند و می‌توانند با پروتئین‌ها پیوند کووالانس دهند و لیوپروتئین‌هایی تشکیل دهند که در عملکرد اشکال دارند و باعث بروز آترواسکلروز می‌شوند.^(۶،۷)

حضور مولکول‌های اتصالی به مونوسیت و عوامل جذب کننده شیمیایی (Chemoattractant) باعث می‌شوند که مونوسیت‌ها به فضای ساب اندوتلیال مهاجرت کنند و به ماکروفاژ تبدیل شوند. سپس این ماکروفاژها باعث آزاد شدن اکسیژن واکنش‌گر و اکسید شدن LDL می‌شوند. این مولکول‌ها توسط گیرنده‌ای به

نام Scavenger که روی ماکروفاژها و سلول‌های عضله‌های صاف است تشخیص داده شده و به سلول‌های حبابی (foam) تبدیل می‌شوند.^(۸)

مطالعه اخیر، ارتباط بین سطح فسفولیپیدهای اکسید شده در خون و افزایش سطح LP(a) که با افزایش بیماری قلبی-عروقی همراه است را نشان داده‌اند.^(۹)

همچنین LP(a) یک عامل خطر مستقل برای بروز آترواسکلروز است که خصوصیات مشابه پلاسمینوژن در آپولیپوپروتئین (a) را دارد و باعث می‌شود لیوپروتئین (a) خصوصیات پروترومبوتیک داشته باشد.^(۱۰، ۱۱)

احتمالاً LP(a) در مکانیسم‌های ایمنی‌شناسی نقش دارد. بنابراین، اندازه‌گیری سطح LP(a) در بیماران لوپوس مهم است.^(۱۲)

لذا این مطالعه با هدف مقایسه سطح LP(a) در بیماران مبتلا به لوپوس با افراد سالم انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

در این مطالعه مورد-شاهدی که در سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شد، تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به SLE فعال به‌عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند. میزان فعالیت بیماری آنها بر اساس معیار سنجش فعالیت بیماری لوپوس (SLEDAI) تعیین و درجه‌بندی شد. اطلاعات مربوط به فعالیت علائم بالینی و آزمایشگاهی هر یک از بیماران در برگه‌های جمع‌آوری اطلاعات وارد شد.

همین تعداد افراد سالم هم‌سن و هم‌جنس که زیر ۵۵ سال بودند و عامل خطری نداشتند به‌عنوان گروه شاهد از بین دانشجویان و کارکنان بیمارستان به‌صورت داوطلب انتخاب شدند.

بیمارانی که سابقه سگته قلبی، دیابت، مصرف کورتیکواستروئید، یا سن بالای ۵۵ سال داشتند از مطالعه حذف شدند. تمام افراد شرکت کننده اعم از افراد بیمار و

مثبت داشتند و ۹۳/۳ درصد آنها دارای Anti - DNA مثبت بودند (جدول شماره ۱).

جدول ۱ - خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به SLE (۳۰ نفر)

تظاهر بالینی	تعداد	درصد
ANA مثبت	۳۰	۱۰۰
ضایعه‌های پوستی	۳۰	۹۶/۶
آنتی DNA	۲۸	۹۳/۳
آرتريت- آرتراژری	۲۷	۹۰
نفروپاتی	۱۷	۵۶/۶
لکوپنی	۱۷	۵۶/۶
درگیری مغزی	۱۶	۵۳/۳
ترومبوسیتوپنی	۸	۲۶/۶

متوسط LP(a) در گروه بیماران ۳۲/۶۴ میلی گرم بر دسی لیتر و در گروه سالم ۲۱/۴۶ میلی گرم بر دسی لیتر و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. سطح تری گلیسرید و LDL در گروه بیماران به صورت معنی داری از گروه شاهد بالاتر و از طرفی سطح HDL در گروه بیماران پایین تر بود. در صورتی که سطح کلسترول تام در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۲).

جدول ۲ - مقایسه میانگین پروفایل‌های چربی در دو گروه مورد و شاهد (هر گروه ۳۰ نفر)

گروه چربی‌های خون (میلی گرم بر دسی لیتر)	مورد	شاهد	معنی داری سطح
LDL	۱۲۰±۱۱/۴۵	۱۰۵/۲۶±۲۷/۱۷	۰/۰۰۵
HDL	۴۱/۹۰±۱۰/۷	۵۰/۹۶±۷/۶۷	۰/۰۰۰
کلسترول تام	۱۹۰/۵±۴۴/۳	۱۸۸/۸±۱۷/۶۲	۰/۸۴۱
تری گلیسرید	۱۵۶/۶±۷۲/۴	۹۶/۲۹±۱۹/۹	۰/۰۰۰
LP(a)	۳۲/۶۴±۱۹/۸۸	۲۱/۶۴±۱۳/۳۹	۰/۰۱۵
نمره بیماری	۲۵/۶±۱۲/۷	۰	۰/۰۱

سالم از چگونگی مطالعه اطلاع کامل داشتند و پس از جلب رضایت از آنها نمونه خون ناشتا جهت تعیین پروفایل چربی‌ها شامل LP(a)، کلسترول تام، HDL، LDL و تری گلیسرید گرفته شد. تمامی نمونه‌های خون در بخش روماتولوژی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد توسط یک تکنیسین که آگاهی لازم را داشت، گرفته شد.

تمام بیماران در زمان نمونه‌گیری، بیماری فعال داشتند و قبل از گرفتن نمونه خون، دارویی مصرف نمی‌کردند. تمام نمونه‌های خون به مدت یک ساعت در دمای اتاق لخته شد یا به مدت شش دقیقه سانتریفوژ شده و سرم آنها جدا و در دمای ۷۰ درجه فریز شد. سپس تمام نمونه‌های جمع‌آوری شده (۶۰ نمونه) به صورت یک جا در شرایط مناسب سرمایی به آزمایشگاه فرستاده شد و در مدت ۲۴ ساعت اندازه‌گیری LP(a) به روش الیزا با استفاده از کیت مخصوص انجام شد. مسؤولین آزمایشگاه از این که سرم مربوط به گروه بیمار یا سالم است، اطلاعی نداشتند. نتایج با نرم افزار SPSS و با استفاده از شاخص‌های آمار توصیفی (میانگین، میانه، انحراف معیار) و آزمون‌های آماری تی و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

متوسط سنی بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک ۲۴ سال با محدوده سنی ۱۴ تا ۵۱ سال بود. ۲۵ نفر (۸۳/۳ درصد) زن و ۵ نفر (۱۶/۶ درصد) مرد بودند.

متوسط سنی گروه شاهد نیز ۲۶ سال با محدوده سنی ۱۴ تا ۵۰ سال بود و از نظر تعداد مرد و زن مشابه گروه بیماران بودند.

تمام بیماران حداقل ۴ معیار تشخیصی برای SLE را داشتند. بیشترین تظاهر بالینی بیماران (۹۶/۶ درصد) ضایعه‌های پوستی و به دنبال آن تظاهرات اسکلتی-عضلانی (۹۰ درصد) بود. تمام بیماران ANA

* بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که بیماران مبتلا به SLE در خطر بروز بیماری کرونری و آترواسکلروز هستند، زیرا سطح LDL، تری گلیسرید و LP(a) در آنها نسبت به افراد سالم بالاتر است.

در چند مطالعه محدود در سایر کشورها نیز سطح این چربی‌ها در بیماران لوپوسی نسبت به افراد سالم بالاتر گزارش شده است.^(۱۷)

لیپوپروتئین (a) یک پروتئین غنی از کلسترول می‌باشد و به عنوان یک عامل خطر مستقل برای آترواسکلروز پذیرفته شده است و در پلاک‌های آترواسکلروز آئورت و شریان‌های کرونری و شریان‌های مغزی وجود دارد.^(۱۳)

نکته مهم دیگر در این مطالعه این است که کلسترول تام در بیماران و افراد سالم تفاوت بازرزی نداشت. البته تنها به دلیل طبیعی بودن کلسترول تام سرم نمی‌توان از پایین بودن خطر سکته قلبی در بیماران SLE اطمینان داشت و به نظر می‌رسد در بیماران مبتلا به SLE بهتر است پروفایل سایر چربی‌ها (LDL، LP(a)، TG) و HDL را هم به صورت دوره‌ای اندازه‌گیری کنیم.

امروزه ثابت شده که LP(a) یک عامل خطر برای بیماری کرونری است و نقش بیش‌تری نسبت به سایر لیپوپروتئین‌ها دارد.^(۱۴)

با توجه به هزینه بسیار بالای سکته‌های قلبی و آترواسکلروز در افراد سالم و به‌خصوص در بیماران مبتلا به SLE، به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری سطح LP(a) که امروزه نقش اساسی آن در بروز آترواسکلروز ثابت شده است می‌تواند در افراد پرخطر مقرون به صرفه باشد و با کنترل زودتر فعالیت بیماری در کاهش پروفایل چربی‌های خون و حوادث قلبی- عروقی نقش داشته باشد.

مطالعه حاضر به صورت واضح نشان داد که میزان LP(a) در بیماران بالاتر بود ($>30\text{mg/dl}$) و اثر درمان با استروئید بر روی LP(a) نامشخص است. در حالی که

در بعضی مطالعات، میزان LP(a) در گروه مصرف‌کننده استروئید بالا بوده^(۱۵،۱۴) و در بعضی مطالعات هم با مصرف استروئید کاهش داشته است^(۱۶) و لازم است که در این مورد مطالعات بیشتری انجام شود.

به‌طور کلی می‌توان به این نتیجه رسید که سطح چربی‌های مضر به‌خصوص LP(a) در بیماران مبتلا به SLE حتی در زمانی که کورتیکواستروئید دریافت نکرده باشند، بالاست و بهتر است از نظر پروفایل چربی‌ها و خطرات سکته قلبی و آترواسکلروز پی‌گیری شوند. این نکته قابل توجه است که آترواسکلروز در این بیماران در سنین پایین‌تری اتفاق می‌افتد.

* مراجع:

1. Petri MA. Arthritis and Allied conditions. Textbook of Rheumatology. 15^{ed}, Philadelphia: lippincott; 2004, 1473
2. Jonsson H, Nired O, Sturfelt G. Outcome systemic lupus erythematosus; a prospective study of patients from a defined population. Medicine (Baltimore) 1989 May; 65: 141-50
3. Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV, et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. Am J med 1984; 77: 286-92
4. Rass R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J 1999; 138: 419-20
5. Ridker PM, Cushman M, Stampf MJ, et al. Inflammation aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-9
6. Berliner JA, Subbanagounder G, Leitinger N, et al. Evidence for a role of phospholipids products in atherogenesis. Trends Cardiovasc Med 2001 Apr-May; 11(3-4): 142-7
7. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in

atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003 Oct; 14(5): 421-30

8. Podrez EA. Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor, CD 36. *J Biol Chem* 2002; 277: 38508 -16

9. Nabab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: The role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004; 45: 993-1007

10. Mclean JW, Tomlinson JE, Kuang WG, et al. DNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330:132-7

11. Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J*

Rheumatol. 1998; 25: 69-73

12. Dahlen GH. LP(a) in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 1994; 108: 111-26

13. Borba EF, Bonfa E, Vinager CGC, et al. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1033-4

14. Houlston R, Friedl W. Biochemistry and clinical significance of lipoprotein (a). *Ann Clin Biochem* 1988; 52: 499- 503

15. Malekpour A. Lipoprotein (a): structure, properties and clinical interest. *Lab Med* 1993; 24: 31-5

16. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum LP(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis: Dependence on serum LDL level. *Atherosclerosis.* 1986; 62: 249-57