

بررسی اهمیت اندازه گیری غلظت بیلی رویین سرم به عنوان شاخصی برای پیشگویی بیماری شریان کرونر

• دکتر ناهید عین الهی

دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

naeinollahi@yahoo.co.uk

• دکتر فریبا نباتچیان

استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

• دکتر محمدعلی برومند

دانشیار پاتولوژی، رئیس بخش پاتولوژی و آزمایشگاه بالینی

مرکز قلب تهران

• دکتر سکینه عباسی

استادیار گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه

علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

فعل و انفعالات اکسیداتیو در گسترش روند آترواسکلروز دخیل هستند. به عنوان مثال تشکیل رادیکال‌های اکسیژن و پراکسی به خصوص اکسیداسیون LDL - کلسترول از آن جمله می‌باشند. هدف از این مطالعه، ارزیابی تلفیق بین مقادیر سرمی بیلیروبین به عنوان یک عامل آنتی اکسیداتیو و وقوع بیماری شریان کرونر می‌باشد.

روش بررسی

هشتاد و پنج بیمار مبتلا به بیماری شریان کرونر و نود و دو فرد سالم انتخاب شدند. میزان بیلیروبین مستقیم و تام به روش دیازو تعیین شد. بیلیروبین غیرمستقیم از تفاضل بیلیروبین مستقیم از بیلیروبین تام حاصل شد. اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلسترول تام، به روش آنزیمی انجام شد. اندازه‌گیری HDL - کلسترول به روش پلی‌آنیون - کاتیون دو ظرفیتی و همچنین اندازه‌گیری LDL - کلسترول به روش مستقیم انجام پذیرفت. آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS17 انجام شد. آزمون Chi-square 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 بیلیروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در گروه کنترل به ترتیب 0.213 ، 0.375 و 0.588 میلی گرم در



دسی لیتر و در بیماران به ترتیب 0.228 ، 0.365 ، 0.593 میلی گرم در دسی لیتر بود. بین میانگین مقادیر بیلیروبین مستقیم، غیرمستقیم و تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر تری گلیسرید و کلسترول تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. بین میانگین مقادیر HDL - کلسترول در دو گروه $(P=0.001)$ سابقه فامیلی $(P=0.006)$ ، میانگین فشار خون

($P < 0.001$)، استعمال سیگار ($P = 0.031$) تفاوت معنی دار به چشم می خورد.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که سنجش بیلی روبین به عنوان شاخصی برای پیشگویی بروز بیماری شریان کرونر می تواند حائز اهمیت باشد. اگر چه یافته های این مطالعه با برخی از مطالعات پیشین در این زمینه هم سو و با برخی دیگر مغایرت دارد.

واژه های کلیدی: بیماری شریان کرونر، بیلیروبین، آنتی اکسیدان ها

مقدمه

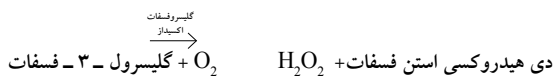
رنگدانه بیلیروبین، همواره به عنوان یک محصول دفعی سمی که در طی کاتابولیسم هم تشکیل می شود در نظر گرفته شده است. هم اکسیژناز آنزیم محدود کننده سرعت در تولید بیلیروبین به شمار می آید. این آنزیم میکروزومی در بافت های مرکزی و محیطی وجود دارد و هم را به بیلیور دین و منوکسید کربن تبدیل می کند (۱). سپس بیلیور دین به وسیله آنزیم سیتوزولی بیلیور دین ردوکتاز به بیلیروبین احیاء می شود (۲). در هر حال، مطالعات علمی جدیدتر پیشنهاد می کنند که بیلیروبین، آنتی اکسیدان فیزیولوژیک بالقوه ای است که می تواند نقش حمایتی مهمی را در برابر بروز آترواسکلروز، بیماری شریان کرونر (CAD) و التهاب بر عهده بگیرد. از سوی دیگر واکنش های اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی روند این بیماری ها مداخله می نمایند. دلایل کافی وجود دارد که گسترش بیماری شریان کرونر با اکسیداسیون لیپید و تشکیل رادیکال های اکسیژن همراه است و در نهایت آترواسکلروز و التهاب با تشکیل رادیکال های اکسیژن و پراکسیل ارتباط دارد (۳-۵). ظرفیت آنتی اکسیدانی بیلیروبین و توانایی آن برای شکار بالقوه رادیکال های پراکسیل، منجر به ارائه پیشنهاداتی شد که بر مبنای افزایش ملایم بیلیروبین خون می تواند نقش فیزیولوژیک برای حمایت در برابر بیماری هایی داشته باشد که با رادیکال های اکسیژن و پراکسیل همراه هستند (۶). همچنین، بیلیروبین به عنوان یک آنتی اکسیدان می تواند از اکسیدان لیوپروتئین بادنسیته کم جلوگیری نماید (۷). علاوه بر این، غلظت سرمی پایین تر بیلیروبین با نقص در عملکرد آندوتلیوم (۸) و افزایش خطر بیماری های 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، تحقیق در مورد ارتباط غلظت بیلیروبین، خطر بروز عارضه شریان کرونر، استرس اکسیداتیو و متابولیسم لیپید می باشد.

روش بررسی

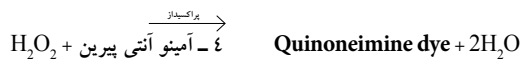
این تحقیق، یک مطالعه مورد - شاهد می باشد که افراد مورد مطالعه از بین بیماران مراجعه کننده به مرکز قلب تهران انتخاب شدند. تعداد ۸۵ بیمار شامل ۲۸ نفر (۳۲/۹٪) زن و ۵۷ نفر (۶۷/۱٪) مرد مبتلا به عارضه شریان کرونر (CAD) که بیماری ایشان به روش آنژیوگرافی و به تایید پزشک متخصص رسیده است و تعداد ۹۲ نفر شامل ۵۳ نفر (۵۷/۶٪) زن و ۳۹ نفر (۴۲/۴٪) مرد که با روش آنژیوگرافی بدون عارضه شریان کرونر تشخیص داده شده اند انتخاب گردید. BMI تمامی افراد و همچنین سابقه استعمال سیگار، ابتلا به دیابت و پر فشاری خون در جمعیت مورد مطالعه بر اساس اطلاعات درج شده در پرونده بیماران استخراج 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 سولفانلیک دی ازته) اندازه گیری شد. در این روش، بیلیروبین با نمک دی ازونیوم اسید سولفانلیک واکنش داده و ایجاد رنگ آزو می نماید که در pH قلیایی قرمز رنگ است. بیلیروبین مستقیم پس از ایجاد این کمپلکس به رنگ صورتی در می آید، اما در مورد بیلیروبین توتال با افزودن محلول تسریع کننده و در pH قلیایی، سبز رنگ می شود. بیلیروبین غیر مستقیم از تفاضل بیلیروبین مستقیم از بیلیروبین تام حاصل می شود. 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 آنزیم ها و اندازه گیری گلیسرول آزاد شده می باشد:





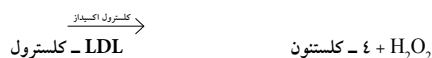
که جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانو متر قرائت گردید.

اندازه گیری کلسترول تام بر مبنای هیدرولیز استرهای کلسترول توسط آنزیم‌ها و اندازه گیری کلسترول آزاد شده می‌باشد:



که جذب نوری محصول رنگی در طول موج ۵۲۰ نانو متر قرائت گردید. اندازه گیری HDL - کلسترول به روش پلی آنیون - کاتیون دو ظرفیتی (رنگ سنجی) می‌باشد.

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 معرف‌ها قرار می‌گیرد.



جذب نوری نیز در طول موج ۵۴۶ نانومتر قرائت گردید. آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS 17 انجام شد. آزمون Chi - square برای متغیرهای کیفی و آزمون t-student برای متغیرهای کمی به کار 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 متر مربع) محاسبه شد و میانگین انحراف معیار در دو گروه سالم و بیمار به دست آمد. مقادیر بیلروبین مستقیم، غیر مستقیم و تام در دو گروه سالم

و بیمار به دست آمد.

مقادیر بیلی روبین مستقیم، غیر مستقیم 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 بیلروبین مستقیم در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۳۲۰). بین میانگین مقادیر بیلروبین غیر مستقیم در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۸۴۶). بین میانگین مقادیر بیلروبین تام در دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۹۴۰). 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=۰/۵۴۸) و میانگین مقادیر کلسترول تام در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری نداشت (P=۰/۷۵۱). اگر چه بین میانگین مقادیر HDL - کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی دار بود (P=۰/۰۰۱)، اما بین میانگین مقادیر LDL - کلسترول در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری 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 معنی داری 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 معنی دار 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 معنی داری مشاهده شد (P=۰/۰۳۱).

ابتلا به دیابت در بین گروه بیمار و سالم بررسی شد. تفاوت معنی داری بین ابتلا به دیابت و بروز CAD وجود داشت (P<۰/۰۰۱). بین میانگین میزان بیلروبین تام و دیابت در هر دو گروه به لحاظ آماری ارتباط وجود داشت، اما این تفاوت معنی دار نبود (P=۰/۱۲۷).

همبستگی بین HDL - کلسترول و بیلروبین در مردان و زنان



محاسبه شد که بین این دو پارامتر ارتباط خیلی خفیف و معکوس به دست آمد (زنان $r = -0/008$ ، مردان $r = -0/073$). ارتباط بیلیروبین تام با افراد غیر سیگاری ($0/597 \pm 0/39$) و سیگاری ($0/572 \pm 0/52$) محاسبه شد که تفاوت معنی داری بین آن‌ها مشاهده نشد.

میان‌ه بیلیروبین تام سرم در زنان پایین تر از مردان بود (در زنان: $0/54 \pm 0/416$ و در مردان $0/63 \pm 0/441$ میلی گرم در دسی لیتر). این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار بود ($P=0/001$). میزان پارامترهای بالینی و بیولوژیکی در دو گروه بیمار و سالم در جدول ۱ آمده است.

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

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 جراحی است که در آندوتلیوم ایجاد می‌شود. نقص در عملکرد آندوتلیوم با کاستی در عمل و فقدان 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 هم به شمار می‌رود دارای خواص بالقوه آنتی اکسیدانی در خون می‌باشد (۱۷، ۹، ۷).

آنزیم هم اکسیژناز مسئول تجزیه گروه هم هموگلوبین آنزیمی القاء پذیر 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 اشکال مختلف بیلیروبین در گردش خون و پیش‌ساز آن مانند بیلیرودین، 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 تاخیر 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 بیلیروبین و غلظت آن مشاهده نکردند. اما، Erdogan و همکاران (۲۷) پیشنهاد می‌کنند که مقادیر بالای بیلیروبین یک فاکتور پیشگوی

مستقل برای بیماری‌های قلبی - عروقی است. مقادیر بالای بیلروبین یک عامل پیش بینی 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 به توسط خون رسانی به ناحیه ایسکمی انجام دهند (۲۸).

این نکته روشن شده 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، ۳۰).

تمامی این فاکتورهای خطر با 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 آنتی اکسیدان بالقوه فیزیولوژیک می‌تواند حمایت مهمی را در برابر آترواسکلروز و التهاب فراهم نماید.

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد - شاهدهی است که برای مقایسه میزان بیلروبین سرم در بیماران دارای عارضه شریان کرونر که به تایید 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=۰/۰۰۱). 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=۰/۱۶۰). اگر چه در مطالعه حاضر، کاهش بیلروبین تام در بیماران دیده نمی‌شود.

بیلروبین سرمی پایین تر در زنان می‌تواند ناشی از تاثیر استروژن‌ها باشد (۳۲). این مسئله احتمالاً مربوط به افزایش ترشح بیلروبین به 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 تاثیر 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 (۰/۵۷۲±۰/۵۲۰) پایین تر از افراد غیرسیگاری (۰/۵۹۷±۰/۳۹۷) بود. اما این تفاوت، در مطالعه ما از نظر آماری معنی دار نبود (P=۰/۷۳۴). Schwertner و همکاران ارتباط معکوس بین سیگاری بودن و غلظت بیلروبین تام سرم را در افراد سالم و بیمار گزارش کرده اند (۹). این در حالی است که Endler و همکاران (۳۵) گزارش کرده اند غلظت بیلروبین تام به طور معنی داری در افراد سیگاری پایین تر از افراد غیرسیگاری می‌باشد.

در این مطالعه همبستگی معنی داری بین بیلروبین تام و HDL - کلسترول در مردان (P=۰/۰۰۱ و r=۰/۱۴) مشاهده شد در حالی که در زنان (P=۰/۰۵ و r=-۰/۰۵) همبستگی دیده نشد. در عین حال تفاوت معنی داری بین میانگین مقادیر HDL - کلسترول در دو گروه بیمار و سالم مشاهده گردید (P=۰/۰۰۱). محققین نشان داده اند که بیلروبین پلاسما به طور مستقیم با فاکتور حمایتی HDL - کلسترول مربوط است (۳۶). بدیهی است که بالا بودن میزان HDL - کلسترول با گروه سالم ارتباط مستقیم دارد. زیرا افزایش این ترکیب با کاهش خطر بروز CAD همراه است. بیلروبین تام با افزایش HDL - کلسترول و کاهش التهاب می‌تواند در پیشگیری CAD موثر 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 کرده اند (۹).

اطلاعات ما نیز ارتباط معنی داری بین غلظت بیلروبین تام و وقوع بیماری شریان کرونر نشان نمی‌دهد (P=۰/۹۴)



زیادی است. زیرا ممکن است مارکرهای جدید بتوانند در جلوگیری و درمان عارضه موثر باشند.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که سنجش بیلی روبین به عنوان شاخصی برای پیشگویی بروز بیماری شریان کرونر می تواند حائز اهمیت باشد. اگر چه یافته های این مطالعه با برخی از مطالعات پیشین در این زمینه هم سو و با برخی دیگر مغایرت دارد.

تشکر و قدردانی

مجریان طرح لازم می دانند تا بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که هزینه های طرح را فراهم نمودند صمیمانه سپاسگزاری و قدردانی نمایند. ضمناً این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۹۰-۰۳-۳۱-۱۴۹۸۹ می باشد.

در افراد کنترل میزان کلسترول تام، کمی بالاتر از بیماران می باشد، که احتمالاً به دلیل مصرف داروهای کاهنده چربی است. تا به حال هیچ دلیلی برای این که داروهای کاهنده چربی می تواند روی میزان بیلیروبین تاثیر گذارد گزارش نشده است.

در مطالعه ما، شاخص فشار خون بالا، اختلاف معنی داری بین گروه سالم و بیمار داشت ($P < 0/001$). در واقع بیماری شریان کرونر یک عارضه چند عاملی (multifactorial) می باشد. در همین راستا، فاکتورهای خطری مانند فشار خون بالا، دیابت ملیتوس می تواند در گسترش آن موثر باشند.

اگر چه، خود بیلیروبین، به تنهایی به عنوان یک مولکول پیشگویی کننده (predictive) بیماری شریان کرونر محسوب نمی شود، لیکن تحقیق برای معرفی مارکرهای جدید که می تواند به موازات فاکتورهای خطر موجود در تشخیص و پیش آگهی به کار گرفته شود دارای اهمیت

References

- 1- Maines MD. Heme Oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical application [Review]. *FASEB J* 1988; 2 : 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: 24343-8.
- 3- Mylonas. C, Kouretas D. Lipid peroxidation and tissue damage. *In Vivo* 1999; 13: 295-309.
- 4- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory condition. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- 5- Klebanoff SJ. Oxygen metabolites from phagocytes. In: Gallin JI, Snyderman R, eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. 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: 1723-1727.
- 7- Stocker R., Yamamoto Y, Mc Donagh AF, Glazer AN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235: 1043-1046.
- 8- Erdogan D, Gullu H, Yildirim E. 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: 431-437.
- 9- Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. 1994; 40: 18-23.
- 10- Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ, Lai LP. Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents. *Atherosclerosis* 2009; 203: 563-568.
- 11- Torgerson JS, Lindroos AK, Sjoström CD. Are elevated aminotransferases and decreased bilirubin additional characteristics of the metabolic syndrome? *Obes Res*. 1997; 5: 105-114.
- 12- Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25 : 1038-1044.
- 13- Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, Kataoka T. 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*. Received: 31 March 2011/ Accepted: 25 December 2011.
- 14- Vitek L, Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. *Adv Clin Chem* 2007; 43: 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: 166-72.
- 16- Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902: 230-239.
- 17- Tanaka M., Funkui M, Tomiyasu K, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC). *Atherosclerosis* 2009; 206: 287-291.
- 18- Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1786-95. (Review)
- 19- Hoekstra KA, Godin DV, Cheng KM. Protective role of heme oxygenase in the blood vessel wall during atherogenesis. *Biochem Cell Biol*. 2004; 82: 351-9. (Review)
- 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: 16712-9.
- 21- Nakayama M., Takahashi K, Komaru T, et al. Increased expression of heme oxygenase-1 and bilirubin accumulation in foam cells of rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1373-7.



- 22- Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox signal* 2004; 6: 841-9. (Review)
- 23- Rigato I, Ostrow JD, Tiribell C. Bilirubin and the risk of common non-hepatic diseases. *Trends Mol Med* 2005; 11: 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: H1613-7.
- 25- Hopkins PN, Wu LL, Hunt Sc, James BC. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 250-5.
- 26- Troughton JA; Woodside JV, Young IS, et al; PRIME Study Group. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 79-84.
- 27- Erdoga T, Cicek Y, Kocaman A. et al. Increased Serum Bilirubin Level is Related to Good Collateral Development in Patients with Chronic Total Coronary Occlusion 2012; 51: 249-255.
- 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: 155-159.
- 29- Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1872-1878.
- 30- Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.
- 31- Van Belle E, Rivard A, Chen D, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997; 96: 2667-2674.
- 32- Walden CE, Knopp RH, Johnson JL, Heiss G., Wahl PW. Effect of estrogen/ Progestin potency on clinical chemistry measures. The lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *AM J Epidemiol.* 1986; 123: 517-31.
- 33- Luquita MG, Catania VA, Pozzi EJ, Veggi LM, Molecular basis of perinatal changes in UDP-glucuronyltransferase activity in maternal rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:49-56.
- 34- Freeman R. Hormone replacement therapy (estrogen and progesterone): is it necessary for heart disease prevention? *Prev Cardiol* 2000; 3: 21-3.
- 35- Endler G., Hamwi A, Sunder R, Vukovich T. Is Low Serum Bilirubin an Independent Risk Factor for CAD in Men but Not in Women?
- 36- Schwertner HA. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis* 1998; 136: 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: 107-13.
- 38- Ghem C Msc. , Sarmiento-Leite RMD., Quadros A. S. MD, and Gottschall C. A. Serum bilirubin Concentration in Patients with and Established CAD. *Int Heart J* 2010; 51: 86-91.

