



## بررسی ارتباط CRP فوق حساس با بیماری ایسکمیک قلب: یک مطالعه جمعیتی

معصومه توحیدی<sup>۱</sup>، مهسان اسدی<sup>۲</sup>، زینب دهقانی<sup>۱</sup>، کتایون وحدت<sup>۱</sup>، سیدرضا امامی<sup>۱</sup>، ایرج نبی پور<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

### چکیده

**زمینه:** اندازه‌گیری سطح سرمی پروتئین واکنش‌گر C به‌روش فوق حساس (hs-CRP)، به‌عنوان عامل التهاب، در شناسایی افراد پر خطر برای بیماری‌های قلبی - عروقی پیشنهاد شده است. هدف این مطالعه بررسی همبستگی این پروتئین با بیماری‌های ایسکمیک قلب در سطح جمعیت ساکن شمال خلیج فارس می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی، ۱۶۷۵ (۴۹/۸ درصد مرد و ۵۰/۲ درصد زن) نفر از جمعیت بالای ۲۵ سال ساکن شهرهای شمال خلیج فارس به‌روش خوشه‌ای تصادفی انتخاب شدند. عوامل خطر ساز قلبی - عروقی در این افراد بر اساس پرسشنامه استاندارد مونیخای سازمان جهانی بهداشت (WHO) مورد بررسی قرار گرفتند. از شاخص‌های دانشگاه مینوسوتا (Minnesota Code Criteria) در نوار قلب در حالت استراحت، جهت شناسایی بیماری‌های ایسکمیک نوار قلب (Ischemic EKG) استفاده شد. از روش الیزا نیز برای اندازه‌گیری hs-CRP استفاده گردید.

**یافته‌ها:** در مجموع ۳۳/۳ درصد از افراد شرکت‌کننده در این مطالعه دارای hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر بودند. میانگین هندسی hs-CRP گروه با بیماری‌های ایسکمیک قلب (۲/۹۶±۳/۷۵ میلی‌گرم در لیتر) در مقایسه با افراد طبیعی (۱/۸۴±۳/۸۴ میلی‌گرم در لیتر) تفاوت معنی‌داری را داشت (P<۰/۰۰۱). در آنالیز رگرسیون لجستیک نیز، hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر با بیماری‌های ایسکمیک قلب (بعد از کنترل عوامل خطر ساز قلبی - عروقی) همبستگی چشمگیری را از خود نشان داد. (OR=۱/۶۷) با محدوده اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۳۰ - ۱/۲۱، P=۰/۰۰۲)

**نتیجه‌گیری:** در جمعیت بالای ۲۵ سال ساکن خلیج فارس hs-CRP به‌صورت مستقل با بیماری‌های ایسکمیک قلب همراهی داشته و بدین‌سان، اندازه‌گیری آن در کسانی که دارای خطر میانه برای بیماری‌های قلبی عروقی هستند، توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** پروتئین واکنش-گر C، بیماری‌های قلبی عروقی، سکته قلبی، بیماری‌های ایسکمیک قلب

دریافت مقاله: ۹۰/۶/۱۸ - پذیرش مقاله: ۹۰/۷/۶

\* بوشهر، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس

## مقدمه

بیماری‌های ایسکمیک قلب (IHD)<sup>۱</sup> در جهان پیشرفته بیشترین مرگ، ناتوانی و بار مالی را نسبت به سایر بیماری‌ها ایجاد می‌کند (۱). با توجه به افزایش شدید بیماری ایسکمیک قلبی در جهان، احتمالاً بیماری ایسکمیک قلبی تا سال ۲۰۲۰ به شایع‌ترین علت مرگ در جهان تبدیل خواهد شد (۱).

بر اساس مطالعات انجام شده در شمال خلیج فارس، بیماری‌های ایسکمیک قلب IHD در ساکنین بالای ۲۵ سال شیوع بالایی دارد و بروز سکته قلبی مردان ۴۸۱/۰۵ و در زنان ۱۵۶/۶۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد (۲ و ۳). عوامل خطر گوناگونی برای آترواسکلروز<sup>۲</sup> شناسایی شده‌اند. عوامل خطر غیرقابل تغییر مثل سن، جنس مذکر، سابقه فامیلی، بیماری زودرس شریان کرونری و عوامل خطر مستقل قابل تغییر مثل هیپرلیپیدمی، پری فشارخون دیابت شیرین، سندرم متابولیک، مصرف سیگار، چاقی، شیوه زندگی بی تحرک؟، سالمندی، مصرف زیاد الکل، استرس و همچنین نشانه‌هایی مثل افزایش لیپوپروتئین α، هیپرهموسیستینمی<sup>۳</sup> کلسیفیکاسیون شریان کرونری و در نهایت افزایش CRP با حساسیت بالا (hs-CRP) (۴ و ۵).

پروتئین واکنش‌گر C با حساسیت بالا یک نشان‌گر التهابی است که نقش مستقیم در ایجاد التهاب و تخریب عروق و حوادث قلبی عروقی CVD<sup>۴</sup> دارد. بسیاری از مطالعه‌های بالینی به بررسی ارتباط آن با CVD پرداخته و نشان دادند که hs-CRP یک پیش‌گویی کننده مستقل برای بیماری‌های عروق کرونر قلب است (۶-۹). از این رو مرکز کنترل بیماری‌های آمریکا و انجمن قلب آمریکا به اهمیت اندازه‌گیری hs-CRP در

بیمارانی که دارای خطر متوسط بیماری‌های قلبی عروقی هستند، تأکید کرده‌اند (۱۰). از دیدگاه آسیب شناختی، همه مراحل فرآیند آترواسکلروتیک، از شروع پارگی پلاک، ممکن است یک پاسخ التهابی به آسیب و اختلال عملکرد اندوتلیال باشد. آسیب به دیواره اندوتلیال آغازگر آبخاری فرایندهایی است که پاسخ التهابی را تنظیم می‌کند که باعث به‌کارگیری سلول‌های سفید خون در دیواره عروق می‌شود، آنها را به سلول‌های فوم غیر طبیعی تغییر می‌دهد و منجر به گسترش ضایعات آترواسکلروتیک می‌شود (۱۱).

میان بیومارکورهایی که این فرآیند التهابی را باعث می‌شوند hs-CRP یکی از مهم‌ترین‌هاست (۱۲). در کل، سطوح افزایش یافته CRP وقتی با روش‌های فوق حساس جدید اندازه‌گیری می‌شود (hs-CRP) به‌شدت با ریسک سکته قلبی، سکته مغزی، بیماری شریانی محیطی و مرگ ناگهانی قلبی مرتبط است (۷ و ۹).

سطوح hs-CRP بالاتر از ۱ میلی‌گرم بر لیتر با ریسک کم حوادث عروقی؛ سطوح ۳-۱ میلی‌گرم بر لیتر با ریسک متوسط؛ سطوح بالاتر از ۳ میلی‌گرم بر لیتر با ریسک بالا در ارتباط هستند (۱۳). به هر حال، یافتن کلسیفیکاسیون کرونری یا سطوح افزایش یافته hs-CRP، در بیماران بدون بیماری عروق کرونر شناخته شده یا عوامل خطر بیماری عروق کرونر ممکن است افرادی را که نیاز به تعدیل شدیدتر عوامل خطر دارند، مشخص نماید (۶ و ۱۳).

با توجه به شیوع بالای بیماری ایسکمیک قلب در شمال خلیج فارس و عدم شناخت کافی از عوامل خطر، انجام پژوهشی جامع برای بررسی همبستگی CRP با بیماری ایسکمیک قلب ضروری می‌باشد. بنابراین، در این بررسی مقطعی، به ارتباط افزایش hs-CRP با بیماری‌های قلبی

<sup>1</sup> Ischemic Heart Diseases

<sup>2</sup> Atherosclerosis

<sup>3</sup> Hyper homocysteinemia

<sup>4</sup> Cardio Vascular Diseases

عروقی در جمعیت بالای ۲۵ سال ساکن در شهرهای ساحلی شمال خلیج فارس پرداخته شد.

## روش کار

در این مطالعه مقطعی، ۱۶۷۵ (۴۹/۸ درصد مرد و ۵۰/۲ درصد زن) نفر از جمعیت بالای ۲۵ سال ساکن شهرهای شمال خلیج فارس به روش خوشه‌ای تصادفی انتخاب شدند.

تبلیغات این مطالعه، از طریق روزنامه و تلویزیون محلی انجام شد، افراد انتخاب شده کمتر از ۲۵ سال داشتند، خانواده‌ها از طریق نامه خانه به خانه که به وسیله گروه تحقیقاتی پروژه قلب سالم خلیج فارس تحویل داده می‌شد و از مطالعه اطلاع می‌یافتند. پس از یک آموزش ابتدایی درباره بیماری‌های قلبی - عروقی و عوامل خطر همراه آن از آنان دعوت به عمل آمد که در صبح روز بعد، پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن، در برنامه غربالگری در یکی از مراکز محلی خدمات رسانی بهداشتی، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر شرکت نمایند. از تمام افراد خواسته شد که در حالت ناشتا، بین ساعات ۷:۳۰ تا ۹:۳۰ صبح، در مرکز تحقیقاتی یا مراکز بهداشتی-درمانی شهرستان مربوطه حضور یابند. در بدو ورود با استفاده از پرسشنامه مونیکا (WHO MONICA) و به وسیله گروه آموزش دیده، اطلاعاتی درباره سن، جنس، وضعیت تأهل، تحصیل، سیگار، مصرف استروژن و داروهای مورد استفاده در درمان آنژین، هیپرتانسیون، دیابت و دیس‌لیپیدمی شرکت‌کنندگان به دست آمد.

فشارخون، دو مرتبه از بازوی راست، پس از پانزده دقیقه استراحت در حالت نشسته و با فشارسنج جیوه‌ای استاندارد، اندازه‌گیری شد. قد و وزن با استفاده از (Standimeter) اندازه گرفته شد (البته

لباس و کفش‌های سنگین، قبل از اندازه‌گیری قد و وزن برداشته شد). شاخص توده بدنی محاسبه گردید و دور کمر در حد فاصل میانه لبه دنده‌ای و ستیغ ایلیاک اندازه گرفته شد. ECG دوازده لیدی در حالت استراحت تهیه گردید. نمونه خون ناشتا تهیه شده و تمام نمونه‌ها، به سرعت سانتریفیوژ و تفکیک گردید و آنالیز آن در همان روز جمع‌آوری نمونه‌ها در مرکز تحقیقاتی خلیج فارس با به‌کارگیری (the Selectra 2 autoanalyzer Vital, Netherlands) صورت گرفت. سطح گلوکز خون با روش آنزیماتیک کلریمتریک گلوکز اکسیداز<sup>۵</sup> و با استفاده از کیت تجاری (Pars Azmun Inc, Tehran, Iran) اندازه‌گیری شد. سطح کلسترول توتال و کلسترول HDL با به‌کارگیری کلسترول اکسیداز فنول آمینو آنتی‌پیرین<sup>۶</sup> و سطح تری‌گلیسرید با استفاده از روش آنزیماتیک گلیسرول<sup>۳</sup>- فسفات اکسیداز فنول آمینو آنتی‌پیرین<sup>۷</sup> اندازه گرفته شد. سطح سرمی کلسترول LDL با (Friedman Formula) محاسبه شد.

نوار قلب در حالت استراحت resting EKG بر اساس شاخص‌های کدگذاری دانشگاه مینوسوتا تقسیم‌بندی شد. به این صورت که کد ۱/۱ و ۱/۲ به عنوان سکته قلبی و کدهای ۴/۴-۴/۱، ۱/۳، ۵/۳-۵/۱ و ۷/۱ به عنوان تغییرات ایسکمی قلبی و مجموع تغییرات ایسکمی قلبی همراه با سکته قلبی به عنوان بیماری‌های ایسکمیک قلب محسوب شدند.

اندازه‌گیری CRP با روش فوق حساس توسط کیت الیزای CRP HS (از کارخانه بین‌المللی DRG در آمریکا) انجام شد. میزان حداقل غلظت قابل تشخیص این کیت حدود ۰/۱ میلی‌گرم در لیتر بود. سطح برش

<sup>5</sup> Colorimetric Method Enzymatic Glucose Oxidase

<sup>6</sup> Oxidase Phenol Aminoantipyrene Cholesterol

<sup>7</sup> Enzymatic-Method Glycerol -3 Phosphate Oxidase Phenol Aminoantipyrene

### یافته‌ها

تعداد ۱۶۷۵ نفر (۴۹/۸ درصد مرد و ۵۰/۲ درصد زن) از افراد بالای ۲۵ سال برای بررسی همبستگی سطح سرمی hs-CRP با بیماری‌های ایسکمیک قلب، مورد بررسی قرار گرفتند؛ از جمعیت مورد مطالعه ۲۵/۴ درصد بین ۲۵-۳۴ سال، ۳۰/۱ درصد بین ۳۵-۴۴ سال، ۴۳/۱ درصد بین ۴۵-۵۴ سال و ۵۰/۳ درصد نیز بین ۵۵-۶۴ سال بودند.

جدول (۱) میانگین سطح سرمی لیپیدها، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک سطح سرمی گلوکز ناشتا، شاخص توده‌ی بدنی و سطح سرمی hs-CRP و نیز میزان مصرف دخانیات و عدم تحرک فیزیکی را به تفکیک جنس نشان می‌دهد. میانگین هندسی hs-CRP در زنان بالاتر از مردان بود ( $P < 0.0001$ ).

برای hs-CRP بر اساس پیشنهاد انجمن قلب امریکا بالاتر از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در نظر گرفته شد. اهمیت تفاوت در نتایج به‌دست آمده از دو گروه با آنالیز آماری مجذور کای Chi-square، با استفاده از جدول  $2 \times 2$  احتمالات مشخص شد. یک "Two-Tailed test" برای مقایسه ارزش معانی، در دو گروه به‌کار گرفته شد. ( $P < 0.05$ ) از نظر آماری، معنادار در نظر گرفته شد.

آنالیز لجستیک رگرسیون چند متغیره برای تأیید ارتباط بین بیماری‌های ایسکمیک قلبی و hs-CRP استفاده گردید. برای آنالیز اطلاعات، جمعیت مورد مطالعه در چهار گروه سنی (۲۵-۳۴ و ۳۵-۴۴ و ۴۵-۵۴ و ۵۵-۶۴ سال) طبقه‌بندی شدند. آنالیز آماری با کامپیوتر IBM استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS USA, Il.Chicago.Inc) ویرایش ۹/۵ انجام شده و اطلاعات با میانگین و انحراف معیار ارائه گردید.

جدول (۱) مقایسه میانگین عوامل خطر ساز قلبی عروقی، بیماری‌های ایسکمیک قلب و hs-CRP در ساکنین شمال خلیج فارس به تفکیک جنس

P.value	مردان n=۸۳۴	زنان n=۸۴۱	
>0.0001	۲۶/۰۵±۴/۶۵	۲۸/۳۵±۵/۵۷	شاخص توده بدنی kg/m2
>0.0001	۱۳۱/۱۰±۴۸/۱۳	۱۲۱/۳۵±۲۳/۷۸	فشارخون سیستولیک mm/Hg
>0.0001	۸۳/۸۸±۴۸/۳۴	۷۷/۲۳±۱۸/۵۸	فشارخون دیاستولیک mm/Hg
>0.0001	۲۰۱/۷۱±۴۶/۸۷	۲۰۹/۴۹±۴۸/۲۹	کلسترول تام mm/dl
>0.0001	۴۱/۴۱±۳۱/۸۳	۴۷/۹۸±۴۳/۳۸	HDC-کلسترول mm/dl
>0.0001	۱۷۸/۹۶±۱۰۷/۲۲	۱۶۰/۲±۹۴/۳۳	تری‌گلیسرید mm/dl
0.۳۶۱	۹۰/۵۹±۳۵/۰۴	۹۲/۳۰±۴۲/۵۱	گلوکز ناشتا mm/dl
>0.0001	۱/۶۳±۳/۵۶	۲/۳۳±۴/۰۵	(mm/l)Hs.CRp
>0.0001	٪۳۶/۶	٪۲۰/۷	مصرف دخانیات
0/۱۸۰	٪۶۸/۳	٪۷۳/۶	عدم فعالیت فیزیکی

در مردان و زنان با افزایش سن، شیوع بیماری‌های ایسکمیک قلب افزایش می‌یافت ( $P < 0.0001$ ). در مردان و زنان مورد مطالعه، با افزایش سن میزان شیوع hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر افزایش از خود نشان می‌دهد ( $P < 0.0001$ ).

جدول ۲ و ۳ میزان فراوانی سکته قلبی، ایسکمی قلبی و بیماری‌های ایسکمیک قلب بر اساس نوار قلب و کدگذاری بر اساس شاخص مینوسوتا را نشان می‌دهد. بر اساس این جدول، شیوع بیماری‌های ایسکمیک قلب در مردان ۸/۹ درصد و در زنان ۱۵ درصد بود.

جدول ۲) شیوع سکنه قلبی، ایسکمی قلبی و بیماری‌های ایسکمیک قلب در مردان به تفکیک گروه سنی

گروه سنی	ایسکمی قلبی	سکنه قلبی	بیماری‌های ایسکمیک قلب
۲۵-۳۴	۱۶٪(۵/۴)	۲٪(۰/۷)	۱۸٪(۶)
۳۵-۴۴	۱۳٪(۵)	۴(۱/۵)	۱۷٪(۶/۶)
۴۵-۵۴	۱۶٪(۹/۸)	۱٪(۰/۶)	۱۷٪(۱۰/۴)
۵۵-۶۴	۱۷٪(۱۵/۶)	۵٪(۴/۶)	۲۲٪(۲۰/۲)
کل	۶۲٪(۱۷/۴)	۱۲٪(۱/۴)	۷۴٪(۸/۹)

جدول ۳) شیوع سکنه قلبی، ایسکمی قلبی و بیماری‌های ایسکمیک قلب در زنان به تفکیک گروه سنی

گروه سنی	ایسکمی قلبی	سکنه قلبی	بیماری‌های ایسکمیک قلب
۲۵-۳۴	۳۵٪(۱۰/۳)	۰٪(۰)	۳۵٪(۱۰/۳)
۳۵-۴۴	۲۴٪(۱۰/۲)	۰٪(۰)	۲۴٪(۱۰/۲)
۴۵-۵۴	۳۴٪(۱۹/۴)	۵٪(۲/۹)	۳۹٪(۲۲/۳)
۵۵-۶۴	۲۵٪(۲۸/۴)	۳٪(۳/۴)	۲۸٪(۸۳/۱)
کل	۱۱۸٪(۱۴/۱)	۸٪(۱)	۱۲۶٪(۱۵)

میانگین هندسی hs-CRP در افراد با بیماری‌های ایسکمیک قلب  $2/96 \pm 3/75$  میلی‌گرم در لیتر) با افراد طبیعی  $1/84 \pm 3/84$  میلی‌گرم در لیتر) تفاوت چشمگیر آماری از خود نشان داد ( $P < 0/0001$ ).

به‌طور کلی، میزان شیوع hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در افراد با بیماری‌های ایسکمیک قلب (۵۰/۳) با افراد طبیعی (۳۱/۰ درصد) تفاوت معنی‌دار آماری داشت ( $P < 0/0001$ ).

بر اساس آنالیز رگرسیون لجستیک، بالاترین چارک hs-CRP در مقایسه با کمترین چارک آن، با بیماری‌های ایسکمیک قلب، همبستگی از خود نشان داد؛ این همبستگی بعد از همسان‌سازی عوامل خطرناک قلبی عروقی مانند سطوح لیپیدی، دیابت تیپ ۲، فشارخون، مصرف دخانیات و شاخص توده بدنی، نیز با این بیماری‌ها ارتباط چشمگیری را داشت ( $OR = 1/86$ ) با محدوده اطمینان ۹۵ درصد (۱/۱۱-۳/۱۱) ( $P = 0/017$ ). این همبستگی حتی با

حذف افرادی که دارای hs-CRP بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم در لیتر بودند نیز پابرجا ماند ( $OR = 2/01$ ) با محدوده اطمینان ۹۵ درصد (۱/۰۹-۳/۶۸) ( $P = 0/024$ ).

جدول ۴) همبستگی hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با hs-CRP کمتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر با بیماری‌های ایسکمیک قلب در ساکنین شمال خلیج فارس

P.value	CI95%	OR	
$0/0001 >$	۱/۶۶-۳/۰۲	۲/۲۴	غیرهمسان شده (خام)
$0/0001 >$	۱/۳۳-۲/۵۰	۱/۸۲	همسان شده برای سن و شاخص توده بدنی
$0/002$	۱/۲۱-۲/۳۰	۱/۶۷	همسان شده برای عوامل خطرناک بیماری‌های ایسکمیک قلب*

\*مانند سطوح لیپیدی، دیابت تیپ ۲، فشارخون، مصرف دخانیات و شاخص توده بدنی

هنگامی که سطح تقسیم‌بندی hs-CRP را از بالاترین چارک در مقایسه با کمترین چارک را به‌صورت سطح برش پیشنهادی انجمن قلب آمریکا (سطح برش hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با کمتر از آن) تغییر داده شد، همچنان hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر با بیماری‌های ایسکمیک قلب، همبستگی چشمگیر خود را نشان داد ( $OR = 1/67$ )، با محدوده اطمینان ۹۵ درصد (۱/۲۱-۲/۳۰) ( $P = 0/002$ ). این ارتباط معنی‌دار آماری، حتی هنگامی که افراد با hs-CRP بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم در لیتر حذف شدند، پابرجا ماند ( $OR = 1/66$ ) با محدوده اطمینان ۹۵ درصد (۱/۱۵-۲/۴۰) ( $P = 0/006$ ).

### بحث

در این مطالعه جمعیتی که به‌صورت مقطعی در جمعیت بالای ۲۵ سال ساکنین شمال خلیج فارس انجام گردید، وجود یک همبستگی چشمگیری میان hs-CRP با بیماری ایسکمی قلبی مشاهده شد. در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک که در زنان و مردان انجام

بیماری‌های قلبی عروقی، مانند سطوح لیپید و مصرف دخانیات بود (۱۷).

مولکول CRP توسط هپاتوسیت‌ها ساخته می‌شود، بیان ژن آن توسط فاکتور نکروز توموری الفا و اینترلوکین ۶ تنظیم می‌شود، این عوامل از سلول‌های چربی ترشح می‌شوند (۱۸). در نتیجه، افراد چاق که سلول‌های چربی بیشتر و بزرگتری دارند نیز سطح سرمی CRP بالاتری دارند. از این رو سطوح بالاتر CRP نه تنها با عوامل خطر ساز شناخته شده قلبی عروقی بلکه با خود چاقی ارتباط نزدیکی دارد (۱۹ و ۲۰). بدین‌سان، همبستگی سطوح بالای hs-CRP با بیماری‌های ایسکمی قلبی در بررسی کنونی ممکن است در نتیجه همبستگی چاقی با hs-CRP بوده باشد. اما این فرضیه درست نمی‌باشد زیرا با تعدیل چاقی و دیگر عوامل خطر ساز قلبی عروقی در مدل‌های رگرسیونی لوجستیک، همبستگی معنی‌دار بالاترین چارک CRP در مقایسه با پایین‌ترین چارک با بیماری‌های ایسکمی قلبی پابرجا می‌ماند.

بنابراین پژوهش حاضر مؤید این نظریه است که التهاب مزمن، در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی، نقش مهمی بازی کرده و از این رو مارکرهای التهابی به‌عنوان عوامل خطر ساز جدید و نوپدید در ایجاد خطر بیماری‌های CHD<sup>۸</sup> بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲۱ و ۲۲).

بر اساس پیشنهاد انجمن قلب آمریکا و مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا چنانچه سطح CRP بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم در لیتر باشد، نمی‌توان از CRP به‌عنوان ارزیابی خطر بیماری قلبی عروقی استفاده کرد و لازم است دیگر فرآیندهای التهابی فعال (مانند تروما، عفونت و غیره) کنار گذاشته شود. از این رو، هنگامی که CRP برای ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی عروقی در هنگام پیشگیری اولیه استفاده می‌شود، بیمار

شده‌اند، به وجود همبستگی بین افزایش hs-CRP و افزایش خطر بیماری قلبی عروقی اشاره شده است. در مطالعات بزرگ آینده‌نگارانه، hs-CRP یک فاکتور پیشگویی کننده مستقل قوی برای رخداد بیماری‌های قلبی عروقی در آینده مانند سکتة قلبی، سکتة مغزی ایسکمیک، بیماری عروق محیطی و مرگ ناگهانی قلبی در میان افراد بدون بیماری‌های قلبی عروقی بوده است (۱۴ و ۱۵). در مطالعه کنونی، بالاترین چارک hs-CRP در مقایسه با پایین‌ترین چارک آن همبستگی معنی‌داری با بیماری ایسکمی قلبی از خود نشان دادند. این همبستگی حتی با تعدیل سایر عوامل خطر ساز بیماری قلبی عروقی پابرجا ماند. از این رو، به‌نظر می‌رسد که به توان hs-CRP را به‌عنوان عامل مستقل خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی در سطح جمعیت بالای ۲۵ سال شمال خلیج فارس مطرح نمود.

در مطالعات آینده‌نگر که برای برآورد رخداد بیماری‌های قلبی عروقی (CHD) در سطح جمعیت‌های گوناگون به انجام رسیده است نیز نتایج مشابه این بررسی به‌دست آمده است؛ به این‌صورت که افرادی که در بالاترین چارک سطوح hs-CRP بوده‌اند، ۲ تا ۳ برابر خطر نسبی بالاتری را برای رخداد بیماری‌های عروق کرونر از خود در مقایسه با کسانی که در پایین‌ترین چارک hs-CRP بوده‌اند، نشان دادند (۱۶).

برای مثال در مطالعه سلامت پزشکان که یک مطالعه هم‌گروهی بر ۱۰۸۶ مرد سالم صورت گرفت، کسانی که سطوح پایه hs-CRP آنها در بالاترین چارک بودند، دو برابر خطر سکتة مغزی ایسکمیک یا بیماری عروق محیطی و سه برابر افزایش خطر سکتة قلبی به نسبت کسانی که در پایین‌ترین چارک بودند از خود نشان دادند. این اثرات، مستقل از دیگر فاکتورهای خطر ساز

<sup>8</sup> Coronary Heart Disease (CHD)

سطوح لیپیدی، فشارخون، دیابت و مصرف دخانیات نیز تعدیل کردیم، CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با سطوح پایین‌تر از ۳ میلی‌گرم در لیتر با بیماری‌های ایسکمی قلبی همبستگی معنی‌دار خود را از دست نداد. همچنین هنگامی که در مدل‌های گوناگون دیگر رگرسیون لوجستیک، افراد با CRP بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم را از مطالعه حذف کردیم، ارتباط چشمگیری میان hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با hs-CRP کمتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر با بیماری ایسکمی قلبی پابرجا ماند.

در نتیجه، بر اساس داده‌های تجزیه و تحلیل این مطالعه، می‌توان بیان نمود که hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر را می‌بایست به‌عنوان یک عامل خطر ساز بیماری‌های ایسکمی قلبی در ساکنین بالای ۲۵ سال شمال خلیج فارس محسوب نمود. اما ذکر یک نکته در اینجا لازم است که هر چند hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در این بررسی با بیماری‌های ایسکمی قلبی همبستگی از خود نشان داد ولی تعیین سطوح برش<sup>۹</sup> برای hs-CRP با مطالعه کنونی امکان‌پذیر نیست. تعیین سطوح برش برای کاربرد بالینی این آزمون جهت برآورد خطر بیماری‌های قلبی عروقی بسیار حائز اهمیت است، زیرا داده‌های چندین بررسی نشان داده‌اند که سطوح برش تعیین شده و پیشنهادی انجمن قلب آمریکا را نمی‌توان به‌صورت عموم در تمام جمعیت‌ها به‌کار برد (۲۵).

برای مثال در یک مطالعه هم‌گروهی چند نژادی، ۶۵/۷ درصد از افراد چینی میانسال دارای سطوح CRP یک میلی‌گرم در لیتر یا کمتر بودند و ۶/۳ درصد از آنها CRP سرمی بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر داشتند (۸). در مقایسه با این گروه، ۴۲/۷ درصد از سفیدپوستان دارای CRP یک میلی‌گرم یا کمتر و ۲۵/۰ درصد دارای CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر بودند (۸).

در همین مطالعه، ۵۱/۶ درصد از شرکت کنندگان دارای خطر پیش‌بینی کننده بر اساس امتیازدهی

می‌بایست از هر گونه التهاب حاد مانند عفونت، تروما و دیگر مسائل حداقل تا دو هفته قبل از سنجش آن فارغ باشد (۲۳). در مطالعه ما هر چند که به ظاهر افراد شرکت کننده در آن سالم بودند و علائمی از وجود التهاب حاد و عفونت از خود نشان نداده بودند، اما ما برای نشان دادن همبستگی میان سطوح سرمی hs-CRP و بیماری‌های ایسکمی قلبی، در فاز دوم آنالیز، افرادی را که دارای hs-CRP سرمی بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم در لیتر بوده‌اند حذف کردیم. یافته‌های این فاز از آنالیز نیز باز نشانگر همبستگی معنی‌دار بالاترین چارک hs-CRP با بیماری‌های ایسکمی قلبی در مقایسه با کمترین چارک بود.

بر اساس بیانیه مشترک انجمن قلب آمریکا و مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا، از CRP می‌توان به‌عنوان عامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در کسانی که نمره خطر آنان بر اساس مقیاس خطر فرامینگهام میان ۱۰ و ۲۰ درصد است استفاده کرد. بر اساس پیشنهاد این دو سازمان، سطوح CRP کمتر از ۱ میلی‌گرم در لیتر به‌عنوان خطر کم، ۱ تا ۳ میلی‌گرم در لیتر در میزان خطر متوسط و بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در گروه پرخطر برای بیماری‌های قلبی عروقی قرار می‌گیرند (۲۴).

در بخش دیگر آنالیز داده‌های پژوهش کنونی، ما سطح تقسیم‌بندی سطوح سرمی hs-CRP را از بالاترین چارک در مقایسه با کمترین چارک به‌صورت سطوح سرمی بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با سطوح پایین‌تر از ۳ میلی‌گرم در لیتر وارد مدل رگرسیونی خود کردیم. بر اساس نتایج آنالیز رگرسیون لوجستیک hs-CRP بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر در مقایسه با سطوح پایین‌تر از ۳ میلی‌گرم در لیتر، همبستگی چشمگیری را با بیماری‌های ایسکمی قلبی در سطح جمعیت بالای ۲۵ سال شمال خلیج فارس از خود نشان داد. این همبستگی بعد از تعدیل سن و جنس نیز پابرجا ماند و هنگامی که در آخرین مرحله از آنالیز نیز، عوامل خطر ساز شناخته شده قلبی - عروقی مانند

<sup>۹</sup> Cut Points

فرامینگهام کمتر از ۱۰ درصد بودند ولی CRP آنها در محدوده‌ی میانی یا بالا بود (که نشانگر تقسیم‌بندی قابل ملاحظه توسط CRP است)، برعکس ۱۵/۹ درصد از شرکت کنندگان که دارای خطر پیش‌بینی کننده بر اساس امتیازدهی فرامینگهام بالاتر از ۲۰ درصد بودند نیز دارای CRP پایین بودند (۸). از این رو، سطوح برشی CRP که برای خطر بیماری‌های قلبی عروقی تعریف شده است، کاربرد آن برای همه جمعیت‌ها احتمالاً درست نمی‌باشد. البته ممکن است کسی بیان دارد که همین گونه انتقاد نیز برای سطوح کلسترول و فشارخون حاکم است ولی باید گفت که درمان برای کاهش این عوامل خطر ساز نشانگر کاهش رخدادهای بیماری‌های قلبی عروقی، بدون در نظر گرفتن زیر گروه‌ها، بوده است.

مهم‌ترین مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی که به‌خوبی طراحی شده بود، مطالعه ژوپیت (Gupiter) می‌باشد. در این مطالعه از روزوواستاتین (Rosuvastatin) جهت پیشگیری اولیه رخدادهای قلبی عروقی در زنان و مردانی (۱۷۸۰۲ نفر) که دارای CRP سرمی بالاتر از ۲ میلی‌گرم در لیتر همراه با سطوح LDL-کولسترول کمتر از ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، بدون هیچ‌گونه اندیکاسیونی جهت کاربرد استاتین‌ها داشتند، استفاده گردید (۲۶).

این مطالعه نشان داد که مصرف روزانه ۲۰ میلی‌گرمی روزوواستاتین با کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی توأم بوده است. از آنجا که نیمی از شرکت کنندگان در این مطالعه دارای امتیاز و خطر فرامینگهام بیشتر از ۱۰ درصد بودند، نتایج آن به کاربرد تلاش فراوان برای کاهش خطر (مانند کاربرد داروهای کاهنده‌ی لیپید در کسانی که در خطر میانه‌ی خطر بیماری‌های قلبی عروقی هستند، تأکید ورزید. اما متأسفانه در مطالعه‌ی این موضوع را که اگر افراد بر اساس سطوح تقسیم‌بندی CRP در حد گروه پر خطر باشند، آیا از

درمان سود می‌برند یا خیر را مشخص نکرد. در یک فراگرد کلی، مطالعه ما نیز همسان با دیگر مطالعات که در جمعیت‌های دیگر انجام شده است نشان داد که در افراد بالای ۲۵ سال، hs-CRP به‌عنوان یک عامل مستقل با بیماری‌های ایسکمی قلبی همبستگی دارد. از آنجا که میزان بروز سکتة قلبی در شهر بوشهر (برای مردان ۴۸۱/۰۵ و در زنان ۱۵۶/۶۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر) بسیار بالاست و از میزان بروز این بیماری در کشورهای غرب اروپا پیروی می‌کند، بنابراین پیشنهاد می‌شود که از اندازه‌گیری hs-CRP به‌عنوان یک مارکر خطر بیماری‌های قلبی عروقی در افرادی که امتیاز فرامینگهام آنان بین ۱۰ تا ۲۰ درصد است استفاده شود. همچنین تا زمانی که میزان سطح برش سرمی hs-CRP برای بروز رخدادهای قلبی عروقی در جمعیت منطقه خلیج فارس آشکار نشده است، کاربرد سطح برش بالاتر از ۳ میلی‌گرم در لیتر CRP برای این جمعیت توصیه می‌شود. زیرا همان‌گونه که نشان داده شد، حداقل این میزان سطح برش، با شیوع بیماری‌های ایسکمی قلب همبستگی از خود نشان داد. خوشبختانه مطالعه‌ی آینده‌نگارانه ارتباط hs-CRP با بیماری‌های ایسکمی قلبی در سطح این جمعیت به پایان رسیده است و تجزیه و تحلیل یافته‌های این بخش از مطالعه می‌تواند در ترسیم نقش این عامل خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی در پیش‌بینی رخداد حوادث قلبی عروقی، نقش بسزایی داشته باشد.

### سپاس و قدردانی

بی‌شک انجام این پروژه بدون حمایت‌های محیطی و آزمایشگاهی خانم‌ها، شیوا مصدق‌زاده، زهرا امیری، بهنوش بنه‌گری و زهرا سنجدیه امکان‌پذیر نبود. از تلاش‌های این افراد و کلیه دست‌اندرکاران پروژه قلب سالم خلیج فارس کمال امتنان را داریم.

### References:

1. Greiw ASH, Gad Z, Mandil A, et al. Risk

Factors For Cardiovascular Diseases Among



- School Teachers In Benghazi, Libya. *Ibnosina J Med BS* 2010; 2: 168-77.
2. Shafiee E, Nabipour I, Assadi M, et al. Myocardial infection event rate in bushehr port: WHO MONICA project. *ISMJ* 2004; 6: 144-50.
  3. Amiri M, Emami SR, Nebipour I, et al. Risk factors of cardiovascular disease in bushehr port on the basis of the WHO MONICA project; The Persian Gulf healthy heart project. *ISMJ* 2004; 6: 151-61.
  4. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996; 131: 179-84.
  5. Atherosclerosis. Wikipedia: The free Encyclopedia. (Accessed in 10 May, 2012, at <http://en.wikipedia.org/wiki/Atherosclerosis>).
  6. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-7.
  7. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108: 161-5.
  8. Anand SS, Razak F, Yi Q, et al. C-Reactive Protein as a Screening Test for Cardiovascular Risk in a Multiethnic Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1509-15.
  9. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive Protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
  10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
  11. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
  12. Pfoetzner A, Schondorf T, Hanefeld M, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 706-16.
  13. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 17K-22K.
  14. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
  15. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
  16. Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 341-9.
  17. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
  18. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, et al. Elevated high sensitivity C-reactive protein is associated with type 2 diabetes mellitus: The Persian Gulf Healthy Heart Study. *Endocr J* 2008; 55: 717-22.
  19. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-Reactive Protein: Another Component of the Atherothrombotic Profile of Abdominal Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961-7.
  20. Miller M, Zhan M, Havas S. High Attributable Risk of Elevated C-Reactive Protein Level to Conventional Coronary Heart Disease Risk Factors: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2063-8.
  21. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
  22. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
  23. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis?. *Hypertension* 2004; 44: 6-11.
  24. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
  25. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, et al. Narrative Review: Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 35-42.
  26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-20.

Original Article*High sensitive C-reactive protein and ischemic heart disease, a population- based study*

M.Tohidi<sup>1</sup>, M.Assadi<sup>2</sup>, Z. Dehghani<sup>1</sup>, K. Vahdat<sup>1</sup>, SR. Emami<sup>1</sup>, I. Nabopour<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

<sup>2</sup>The Persian Gulf Nuclear Medicine, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

<sup>3</sup>The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

(Received 9 Sep, 2011      Accepted 28 Sep, 2011)

**Abstract**

**Background:** The measurement of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) serum concentration has been suggested as an inflammatory agent in screening of high risk individuals for ischemic heart disease. The aim of this study was to investigate the relationship of this protein with ischemic heart disease in the northern Persian Gulf population.

**Material and Methods:** In a cross-sectional study, 1615 (49.8% males, 50.2 % females) subjects over 25 years old were selected using a random cluster sampling technique in the northern Persian Gulf region. Cardiovascular risk factors in these subjects were studied according to WHO MONICA standard questionnaire. Minnesota code criteria's were used in resting EKG to identify ischemic EKG. Serum level of hs-CRP was measured by ELISA.

**Results:** Overall, 33.3 % of the participants had high levels of hs-CRP>3 mg/l. The geometrical means of hs-CRP in subjects with ischemic heart disease (2.96+3.75 mg/l) was higher than the normal subjects (1.84+3.84 mg/l) p(</0001). In multiple logistic regression analysis, there was a significant association between hs-CRP>3mg/l and ischemic heart disease [Odds ratio= 1.67, CI95% (1.21-2.30); p = 0.002].

**Conclusion:** In over 25 years old of northern Persian Gulf population, hs-CRP was independently associated with ischemic heart disease. Thus, the measurement of hs-CRP in those who have intermediate risk for cardiovascular diseases is recommended.

**Keywords:** C-reactive protein, cardiovascular disease, myocardial infarction, ischemia heart disease

\*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN; E-mail: inabipour@gmail.com