

# ORIGINAL ARTICLE

## ***Relationship between the Level of Serum Uric Acid and Severity of Coronary Artery Atherosclerosis Determined by Coronary Angiography in Patients with Chronic Stable Angina***

Maryam Nabati<sup>1</sup>,  
MohammadReza Shirani<sup>2</sup>,  
Zahra Esfahani<sup>3</sup>,  
Keyvan Yousefnejad<sup>1</sup>,  
Valiollah Habibi<sup>1</sup>,  
Mozhde Dabirian<sup>1</sup>,  
MohammadSadegh Parsaei<sup>4</sup>,  
Babak Bagheri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of cardiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Resident in Cardiology, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> General Practitioner, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 20, 2012 ; Accepted December 26 , 2013)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Coronary artery disease (CAD) is the first cause of death in modern societies. It is also the first cause for individual health care cost. Multiple risk factors are mentioned for its development among which elevated uric acid is recently introduced as an inflammatory factor. This study was performed for evaluating the serum uric acid level and severity of CAD determined by coronary angiography in patients with chronic stable angina after considering and adjusting other risk factors such as age, smoking (C.S), hypertension (HTN), hyperlipidemia (HLP) and diabetes mellitus (DM).

**Materials and methods:** This cross-sectional analytic study was performed in 200 patients with chronic stable angina to determine the relationship between the level of serum uric acid and severity of coronary atherosclerosis in angiography. Other common cardiovascular risk factors including age, DM, HTN, HLP and C.S were also considered.

**Results:** A total of 78 women (39%) and 123 men (61%) were included in the study. There were no significant differences between sex and risk factors including DM, HTN, HLP, C.S, age and serum uric acid level. In the studied population, the mean severity of coronary atherosclerosis score measured by Gensini score was  $15.8 \pm 10.7$  and the mean level of uric acid was  $10.5 \pm 6$  mg/dl. Significant correlation was seen in severity of coronary atherosclerosis and level of serum uric acid in the study population ( $r=0.51$ ,  $0.537$ , respectively  $P<0.0001$ ). Also, there was significant correlation between coronary atherosclerosis severity and HTN, age, DM and HLP. Multivariate analysis showed 15% contribution of serum uric acid level in developing coronary atherosclerosis.

**Conclusion:** This study showed an independent relationship between serum uric acid level and severity of coronary atherosclerosis.

**Keywords:** Chronic Stable Angina, coronary artery disease, serum uric acid

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(98): 19-26 (Persian).

## بررسی میزان سطح اسید اوریک سرمی و شدت درگیری عروق کرونر در آنژیوگرافی در بیماران مبتلا به Chronic Stable Angina

مریم نباتی<sup>۱</sup>  
محمد رضا شیران<sup>۲</sup>  
زهرا اصفهانی<sup>۳</sup>  
کیوان یوسف نژاد<sup>۱</sup>  
ولی الله حبیبی<sup>۱</sup>  
مژده دیبریان<sup>۱</sup>  
محمد صادق پارسایی<sup>۴</sup>  
بابک باقری<sup>۱</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری کرونری قلب (Coronary Artery Disease) اولین علت مرگ در جوامع امروزی و اولین علت مخارج بهداشتی فرد را تشکیل می‌دهد. عوامل خطر متعددی را برای ابتلاء به بیماری عروق کرونر مطرح می‌کنند که از جمله این ریسک فاکتورها بالا بودن سطح سرمی اسید اوریک به عنوان فاکتوری التهابی می‌باشد. بر همین اساس این مطالعه جهت بررسی میزان سطح سرمی اسید اوریک و شدت درگیری عروق کرونر در آنژیوگرافی در بیماران مبتلا به Chronic Stable Angina با در نظر گرفتن و تنظیم سایر ریسک فاکتورها مانند سن، سیگار، هایپرتشن، هایپر لیپیدمی و دیابت انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت Cross-Sectional تحلیلی جهت بررسی سطح اسید اوریک سرمی و شدت درگیری عروق کرونر در آنژیوگرافی در ۲۰۱ بیمار مبتلا به آژین مزمن صورت گرفته است. سایر عوامل خطر شایع بیماری قلبی-عروقی نیز شامل دیابت، فشارخون، هایپر لیپیدمی، سن و مصرف سیگار نیز در بیماران ثبت و در بررسی ارتباط در نظر گرفته شدند.

**یافته‌ها:** در این مطالعه بیماران شامل ۷۸ بیمار زن (۳۹ درصد) و ۱۲۳ مرد (۶۱ درصد) بودند. عوامل خطر شامل دیابت، فشارخون، سن، هایپر لیپیدمی و اسید اوریک در دو جنس مرد و زن تفاوت معنی داری نداشت. میانگین شدت درگیری کرونر در بیماران مورد مطالعه  $۱۵/۸ \pm ۱۰/۷$  بوده، میانگین سطح اسید اوریک  $۱۰/۵ \pm ۶/۰$  mg/dl بود که ارتباط مثبت و معنی داری بین آن‌ها هم در زنان و هم در مردان وجود داشته است (ضریب همبستگی Pearson =  $۰/۵۱۰$ ،  $p < ۰/۰۰۰۱$ ). همچنین ارتباط معنی داری بین شدت درگیری عروق کرونر با پروفشاری خون، سن و سابقه دیابت و هایپر لیپیدمی وجود داشت. آنالیز آماری چندگانه نیز نشان داده است که ۱۵ درصد این تغییرات مربوط به اسید اوریک می‌باشد.

**استنتاج:** با توجه به یافته‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد که بین سطح اسید اوریک سرم و شدت CAD ارتباطی مستقل وجود داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** آژین مزمن، بیماری عروق کرونر، اسید اوریک سرم

### مقدمه

این بیماری منجر به موربیدیتی بالا، ناتوانی و از دست رفت قدرت کار و تولید فرد می‌شود. و اولین علت

بیماری کرونری قلب (Coronary Artery Disease) اولین علت مرگ در جوامع امروزی است. علاوه بر آن،

E-mail: dr.babakbagheri@yahoo.com

مؤلف مسئول: بابک باقری- بیمارستان حضرت فاطمه زهرا(س)، مرکز قلب مازندران

۱. گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفواری، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دستیار قلب، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. پژوهشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۷/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۸/۳۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۰/۶

عمل می کند<sup>(۲)</sup>. برای بیش از ۵۰ سال ارتباط بین سطح سرمی اسید اوریک و پیشرفت بیماری کاردیوسکولار مطرح شده است. اگر چه مطالعات قبلی ارتباط معنی داری بین سطح اسید اوریک و آترواسکلروز عروق کرونر نشان داده اند و سطح بالا اسید اوریک را عامل خطری برای آسیب عروق کرونر شناخته شده است، ولی هنوز این که آیا اسید اوریک یک علت غیر وابسته در بیماری CAD است یا وابسته به حضور ریسک فاکتورهای کاردیوسکولار قبلی است شناخته نشده است<sup>(۳)</sup>. از طرفی دیگر اکثر مطالعات نقش اسید اوریک را به عنوان فاکتوری التهابی در آسیب عروق کرونر، در سندرم کرونری حاد نشان داده اند، ولی نقش آن ها در بیماران Chronic Stable Angina که طیف وسیعی از بیماران قلبی را شامل می شوند چندان مشخص نیست<sup>(۴-۱۰)</sup>. از آن جا که در این بیماران تشخیص و اصلاح عوامل خطر برای جلوگیری از روند پیشرفت به سمت مراحل حاد بسیار مهم است، بنابراین مطالعه بر روی آن ها از جمله اسید اوریک و ارتباط آن ها با شدت درگیری عروق کرونر می تواند راهکارهای مهمی در برنامه های پیشگیری و درمانی این بیماران فراهم آورد. بر همین اساس این مطالعه جهت بررسی سطح سرمی اسید اوریک و شدت درگیری عروق کرونر در مبتلایان به Chronic Stable Angina با در نظر گرفتن و تنظیم سایر عوامل خطر مانند سن، چاقی، سیگار، هایپرتنشن، هایپر لیپیدمی و دیابت طراحی و اجرا شد.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش Cross-Sectional از نوع تحلیلی برای بررسی سطح اسید اوریک سرمی بیماران مبتلا به Chronic Stable Angina و شدت درگیری عروق کرونر در آئزیوگرافی این بیماران در شش ماهه دوم سال ۱۳۹۰ انجام گردید. انتخاب بیماران به روش مستمر از بیماران chronic stable angina مراجعه

مخارج بهداشتی فرد را تشکیل می دهد. طیف بالینی بیماری کرونری قلب از ایسکمی بی صدا (بدون علامت) تا آژین پایدار مزمن، آژین ناپایدار، انفارکتوس حاد میوکارد، کاردیومیوپاتی ایسکمیک، مرگ ناگهانی قلبی، آریتمی ها و شوک کاردیوژنیک را شامل می شود. در حال حاضر در امریکا سالیانه ۹۰۰۰۰ نفر دچار انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) می شوند که در ۲۲۵۰۰ مورد منجر به مرگ می گردد که علت اکثر موارد را آریتمی یا نارسایی قلبی تشکیل می دهند<sup>(۱)</sup>. عوامل خطر متعددی را برای ابتلاء به بیماری عروق کرونر مطرح می کنند که از جمله آن ها می توان به هیپرتانسیون، هایپرلیپیدمی، سابقه خانوادگی بیماری های قلبی، استعمال سیگار و ... اشاره نمود. اغلب این عوامل خطر در میزان مورتالیتی و موربیدیتی پس از انفارکتوس ابتلاء به بیماری عروق کرونر نیز مؤثر می باشند و لذا شناسایی و اصلاح آن ها در هر دوره ای، اعم از زمانی که فرد دارای این عوامل هنوز دچار بیماری عروق کرونر نشده است یا زمانی که بیمار در فاز پس از MI بوده، خطر مورتالیتی در وی بالا است، حائز اهمیت می باشد. از جمله این عوامل خطر که نقش آن در ایجاد حوادث قلبی عروقی به تایید رسیده است بالا بودن سطح سرمی اسید اوریک به عنوان فاکتوری التهابی می باشد که با افزایش ۴/۵ برابری در مرگ و میر قلبی در بیماران دچار سندروم کرونری حاد همراه است<sup>(۲)</sup>. اسید اوریک خون یک محصول نهایی از کاتابولیسم پورین است که خاصیت آنتی اکسیدانی دارد و همچنین حرک چسبندگی گرانولوستی ها به سلول های اندوتیال می باشد. اسید اوریک در سطوح نرمال سرمی، در مراحل زودرس آترواسکلروز مشابه آنتی اکسیدان ها عمل می کند و یک عامل قوی از ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسمما به شمار می رود. ولی در سطوح غیر طبیعی و بالاتر از نرمال (بالای ۶ در زنان و بالای ۷/۵ در مردان) ویژگی آنتی اکسیدانی آن بر عکس می شود و به صورت پرواکسیدان در مراحل دیررس آترواسکلروز

شدند. هیپرلیپیدمی به عنوان کلسترول توتال مساوی یا بالاتر از dl ۲۰۰mg یا LDL کلسترول مساوی یا بالاتر از az ۱۳۰mg/dl، یاسطح تری گلیسرید مساوی یا بالاتر از mg/dl ۲۰۰mg یا HDL کلسترول مساوی یا کمتر از mg/dl ۴۰ و یا استفاده از داروهای پایین برنده چربی در زمان مطالعه و هایپرتنشن به صورت فشارخون شریانی بیش از ۱۴۰/۹۰mm/Hg یا استفاده از داروهای پایین برنده فشارخون تعریف شد. دیابت به عنوان استفاده از انسولین و داروهای پایین برنده قندخون تعریف شد. در مواردی که سابقه پزشکی بیمار مشخص نبود، دیابت به عنوان قندخون ناشتای بیش از mg/dl ۱۲۶ در نظر گرفته شد. سابقه فامیلی مثبت به صورت وجود آترواسکلروز کرونری در فامیل درجه اول مرد زیر ۵۵ سال و فامیل درجه اول زن زیر ۶۵ سال در نظر گرفته شد<sup>(۴)</sup>. وجود آترواسکلروز کرونری به عنوان تنگی بیش از ۲۰ درصد در هر شریان کرونر و شدت آترواسکلروز با Gensini تعیین شد<sup>(۱۱)</sup>. اطلاعات مربوط به Score شماره ۱ بی اطلاع بود.

داده‌های به دست آمده در نرم افزار آماری SPSS 16 ثبت گردید. از t-Test برای آنالیز متغیرهای پارامتریک در دو گروه واژ آزمون مجموع مربعات همبستگی r برای بیان ارتباط سطح اسید اوریک و شدت درگیری عروق کرونر استفاده گردید. از آنالیز multivariate مدل رگرسیون نیز برای آزمون قدرت پیش‌بینی کنندگی عوامل خطر و اسید اوریک برای درگیری عروق کرونر استفاده شد ( $p < 0.05$ ).

## یافته‌ها

در این مطالعه ۲۰۱ بیمار مبتلا به آنژین صدری مزمن از نظر سطح اسید اوریک سرمی و ارتباط آن با میزان درگیری عروق کرونر در آنژیوگرافی مورد

کننده به مرکز قلب و عروق بیمارستان فاطمه زهراء (س) انجام و حجم نمونه ۲۰۳ نفر برآورد شد.

$$n = \frac{Z^2 \cdot P (1 - P)}{d^2}$$

معیار ورود به مطالعه: بیماران با علایم pain یا تست ورزش مثبت یا سابقه بستری به دلیل IHD وارد مطالعه شدند.

### معیارهای خروج مطالعه

- بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد یا سندرم حاد کرونری
- سابقه ابتلاء به هیچ بیماری التهابی مثل بیماری های کلژن واسکولار و بیماری های عفونی مزمن
- سابقه استنت گذاری و CABG
- سابقه نارسایی قلب
- مصرف الكل
- مصرف مکمل های ویتامینی شامل ویتامین C، نیاسین، فولات
- بیماری عفونی حاد حاد، بیماری اتوایمیون، بیماری نوبلاستیک، بیماری مزمن کبد و اختلال شدید فانکشن کلیه (GFR < 30).

- آنژیوگرافی کرونری نرمال پس از اخذ رضایت‌نامه از بیماران، اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن و جنس و عوامل خطر قلبی-عروقی، سابقه دیابت، سابقه فشارخون بالا و استعمال سیگار و آزمایشات مربوط به فشارخون، تست های آزمایشکاهی قندخون ناشتا، کلسترول تام، HDL-cholesterol، LDL-cholesterol، تری گلیسرید، اسید اوریک، آنزیم‌های کبدی، اوره، کراتینین، Erythrocyte sedimentation rate و reactive protein سرم برای بیماران انجام و نتایج آنها در فرم اطلاعاتی شماره ۱ ثبت گردید.

بیمارانی که سیگاری بودند یا کمتر از یک ماه قبل کشیدن سیگار را ترک کردند، سیگاری محسوب

معنی داری بین شدت درگیری عروق کرونر با سطح اسید اوریک خون، پرفشاری خون، سن و سابقه دیابت و هایپرلیپیدمی وجود دارد. ارتباط شدت درگیری کرونر با عوامل خطر دیابت، فشار خون، هایپرلیپیدمی، سیگار و سابقه خانوادگی نیز در جدول شماره ۳ خلاصه شده است.

جدول شماره ۲: توزیع عوامل خطر در دو جنس زن و مرد

معنی داری	سطح	مرد	زن	عامل خطر	تعداد (درصد)	
					تعداد	درصد
۰/۴		۶۴/۲	۷۹	فشارخون بالا	۵۲	۶۶/۷
۰/۰۸		۲۶/۸	۳۳	دیابت	۲۹	۳۷/۲
۰/۱۲		۷۰/۷	۸۷	CVD	۴۸	۶۱/۵
<۰/۰۰۱		۴۶/۳	۵۷	صرف سیگار	۰	۴۰/۰
۰/۰۰۷		۵۶/۱	۶۹	هایپرلیپیدمی	۲۹	۳۷/۲

جدول شماره ۳: شدت درگیری کرونر در افراد با و بدون عوامل خطر قلبی - عروقی

	سطح معنی داری	Gensini score
<۰/۰۰۱	۱۳/۱±۹/۵	غیردیابتیک
	۲۱/۸±۱۱/۱	دیابتیک
۰/۰۰۹	۱۷/۸±۱۰/۵	بدون هایپرلیپیدمی
	۱۳/۹±۱۰/۶	دارای هایپرلیپیدمی
<۰/۰۰۱	۹/۹±۸/۸	غیرهایپرتیسو
	۱۹±۱۰/۳	هایپرتیسو
۰/۱۴	۱۴/۲±۹/۳	سابقه فامیلی منفی
	۱۶/۶±۱۱/۳	سابقه فامیلی مثبت
۰/۵۶	۱۶/۱±۱۱/۲	غیرسیگاری
	۱۵/۱±۹/۶	سیگاری

ارتباط بین سطح اسید اوریک با شدت آترواسکلروز کرونر، سن، سطح آتریونیتیک (Blood urea nitrogen)، کراتینین (Cr)، تری گلیسرید (TG)، Low density، High density lipoprotein (HDL) Pearson correlation (chol) با lipoprotein و کلسترول (cholesterol) سنجیده شد. ارتباط معنی داری بین سطح اسید اوریک با شدت آترواسکلروز کرونر ( $r = 0.53$ ,  $p < 0.001$ )، سن ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.001$ )، BUN ( $r = 0.42$ ,  $p = 0.001$ )، سرمی ( $r = 0.14$ ,  $p = 0.03$ ) و تری گلیسرید سرمی ( $r = 0.209$ ,  $p = 0.001$ )، کراتینین سرمی ( $r = 0.173$ ,  $p = 0.001$ ) و وجود داشته

بررسی قرار گرفت. در این مطالعه بیماران شامل ۷۸ بیمار زن (۳۹ درصد) و ۱۲۳ مرد (۶۱ درصد) بودند. میانگین سایر پارامترهای دموگرافیک و بیوشیمیایی در دو جنس مرد و زن در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱: میانگین مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی در دو جنس مرد و زن

متغیر	سن (سال)	انحراف معیار+میانگین	انحراف معیار-میانگین	مرد	زن	سطح
اسید اوریک پلاسمای (mg/dl)	۵۶/۱+۱۴/۶	۵۷/۳+۱۲/۷	۵۶/۱+۱۴/۶	۰/۸	۰/۸	
درگیری کرونر	۶/۱+۱/۹	۵/۸+۱/۷	۶/۱+۱/۹	۰/۲	۰/۲	
BUN	۱۶/۴+۱۰/۹	۱۴/۸+۱۰/۴	۱۶/۴+۱۰/۹	۰/۳۱	۰/۳۱	
کراتین	۲۷/۹+۱۲/۰	۲۵/۸+۵/۸	۲۷/۹+۱۲/۰	۰/۱۴	۰/۱۴	
تری گلیسرید	۰/۹۵+۰/۱۶	۰/۹۴+۰/۱۶	۰/۹۵+۰/۱۶	۰/۲۵	۰/۲۵	
کلسترول	۱۸۴/۱+۶۴/۱	۱۷۹/۹+۸۱/۹	۱۸۴/۱+۶۴/۱	۰/۳۷	۰/۳۷	
LDL	۲۱۲/۴+۱۱/۲	۱۹۵/۴+۲۲/۵	۲۱۲/۴+۱۱/۲	۰/۴۷	۰/۴۷	
HDL	۱۲۹/۱+۱۳/۱	۱۳۴/۴+۲۳/۴	۱۲۹/۱+۱۳/۱	۰/۰۴	۰/۰۴	
	۴۰/۳+۲/۳	۴۹/۹+۲/۲	۴۰/۳+۲/۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	

همان طور که در جدول آمده است متغیرهای بیوشیمیایی به جز HDL و LDL که به طور معنی داری در زنان بالاتر بوده است، سایر پارامترها تفاوت معنی داری در دو جنس نداشتند.

توزیع عوامل خطر ساز در بیماران مورد مطالعه به صورت زیر بوده است: ۶۵ درصد مبتلا به فشار خون، ۳۱ درصد مبتلا به دیابت، ۴۹ درصد مبتلا به هایپرلیپیدمی و ۲۸ درصد سیگاری بودند. ۶۷ درصد بیماران نیز سابقه خانوادگی بیماری قلبی - عروقی داشتند که به تفکیک دو جنس در جدول شماره ۲ شرح داده شده است.

میانگین شدت درگیری کرونر در ۲۰۱ بیمار مورد مطالعه ۱۵/۸+۱۰/۸ بوده، میانگین سطح اسید اوریک ۱۰/۵+۶/۰ بوده است که ارتباط مثبت و معنی داری بین آنها هم در زنان و هم در مردان وجود داشته است (ضریب همبستگی Pearson =  $0.510$ ,  $p < 0.001$ ). ضریب Pearson سطح پلاسمایی اسید اوریک خطر درگیری کرونر نیز بالاتر می رود. ارتباط سایر پارامترهای بیوشیمیایی و عوامل خطر با ریسک کرونری در جدول شماره ۳ خلاصه شده است. آنالیز آماری نشان داد که ارتباط

(به جز سابقه سیگار کشیدن) در زنان و مردان مطالعه تفاوت نداشت. اگر چه داده‌های به دست آمده در آنالیزهای Framingham و مطالعات ARIC<sup>(۶,۵)</sup> ارتباطی را بین اسید اوریک خون و بیماری قلبی-عروقی (CAD) نشان نداده است ولی اخیراً مطالعات متعددی گزارش کردند که ممکن است ارتباطی بین اسید اوریک سرمی و بروز و شدت CAD وجود داشته باشد<sup>(۷-۱۰)</sup>.

Fang و همکاران<sup>(۲۰۰۰)</sup> در مطالعه اپیدمیولوژیک NHANES 1 بر روی جمعیت بزرگ‌سال امریکا نشان دادند که افزایش سطح اسید اوریک با مورتالیتی و موربیدیتی قلبی عروقی ارتباط دارد<sup>(۱۳)</sup>. همچنین Madson و همکاران<sup>(۲۰۰۵)</sup> نیز نشان دادند که در بیماران مبتلا به CAD قابل توجه (تنگی بیشتر و مساوی درصد در آنژیوگرافی کرونری) سطوح بالای اسید اوریک می‌تواند عامل خطری برای پامدهای نامطلوب و مورتالیتی بیماران باشد<sup>(۱۴)</sup>.

در ایران نیز گودرزی نژاد و همکاران<sup>(۱۳۸۹)</sup> در مطالعه Observational در تهران روی ۵۴۰ بیمار تحت آنژیوگرافی کرونر ارتباط مستقل هایپراوریسمی را با CAD تنها در مردها نشان دادند<sup>(۴)</sup>. نتایج به دست آمده ما در این مطالعه نیز شواهد موجود را تأیید می‌کند و همراهی افزایش سطح اسید اوریک باشد آترواسکلروز را در هر دو جنس زن‌ها و مردها نشان می‌دهد. همچنین مطالعه ما به دلیل آن که موارد حاد کرونری از مطالعه خارج شدند چار تأثیر عوامل مخدوش کننده و التهابی بر روی سطح اسید اوریک نمی‌باشد. علی‌رغم این شواهد و نتایج، به علت ارتباط پیچیده سطح اسید اوریک با سایر عوامل خطر شناخته شده قلبی-عروقی مانند سندرم متابولیک، چاقی، دیابت و بیماری مزمن کلیوی<sup>(۱۵-۱۷)</sup> هنوز کاملاً مشخص نیست که سطح سرمی بالای اسید اوریک یک عامل خطر مستقل یا یک پیامد و یا فقط شاخصی برای CAD است.

است ولی ارتباطی بین سطح اسید اوریک با HDL سرمی ( $r=0.174$ ,  $p=0.095$ ) و LDL سرمی ( $r=0.178$ ,  $p=0.090$ ) وجود نداشت. آنالیز آماری چندگانه نیز نشان داد که ۳۸ درصد تغییرات مربوط به شدت درگیری عروق کرونر مربوط به عوامل خطر سن، دیابت، پرفشاری خون، هایپرلیپیدمی و سطح اسید اوریک خون می‌باشد که معادله آن به صورت زیر است (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: ارتباط خطی عوامل خطر ساز با ریسک کرونری

در مدل رگرسیون

متغیر معنی داری	Beta	T	ضرایب غیر استاندارد		سطح اسید اوریک پلاسمای سایر خوار خون سن (سال) سایر دیابت
			ضرایب استاندارد	خطای استاندارد (Odds ratio)B	
۰/۰۰۰	۰/۵۶۳۱	۰/۳۶۶	۰/۳۷۲	۲/۰۴۷	اوریک پلاسمای سایر خوار خون سن (سال) سایر دیابت
۰/۰۱۲	۰/۵۲۴	۰/۱۶۲	۱/۴۴۶	۳/۶۵۰	
۰/۰۱۵	۰/۴۴۴	۰/۱۶۵	۰/۰۵۲	۰/۱۷۷	
۰/۰۱۸	۰/۲۸۵	۰/۱۶۸	۱/۴۵۵	۳/۶۶۹	

$$\text{Rate of CVD} = -7.7 + 2.0 \text{ uric acid} + 3.6 \text{ BP} + 0.13 \text{ age} + 3.5 \text{ DM} + 0.8 \text{ HLP}$$

۱۴ درصد این تغییرات مربوط به اسید اوریک، ۱۵ درصد مربوط به پرفشاری خون و بقیه مربوط به سایر پارامترها می‌باشد. همان‌طور که ملاحظه می‌شود (B) odds ratio میزان خطر برای سطح اسید اوریک در پیشرفت آترواسکلروز کرونری ۲ می‌باشد ( $p<0.0001$ ).

## بحث

در این مطالعه که جهت بررسی سطح اسید اوریک خون و شدت آترواسکلروز در بیماران مبتلا به آنژین صدری مزمن صورت گرفته است، نشان دادیم که یک ارتباط مستقل، مثبت و معنی داری بین سطح پلاسمایی اسید اوریک با میزان درگیری کرونر وجود دارد. به طوری که با افزایش سطح اسید اوریک پلاسمای میزان درگیری عروق کرونر افزایش داشته است. این ارتباط هم در بیماران زن و هم در بیماران مرد معنی دار بوده، در زن و مرد با یکدیگر تفاوت نداشت. سطح اسید اوریک خون و سایر عوامل خطر ساز قلبی-عروقی نیز

چسبندگی پلاکتی (۲۳)، تولید رادیکال های آزاد (۲۴) و استرس اکسیداتیو (۲۵) نقش دارد.

انتخاب بیماران آثین صدری مزمن در مطالعه ما اثر این عوامل رادر بالا بدن سطح اسید اوریک وایجاد نتایج مثبت کاذب خشی می سازد. اخیراً نیز گزارش های متعددی اسید اوریک را به سندرم متابولیک ارتباط داده اند که مجموعه ای از تغییرات غیر طبیعی متابولیک است که مقاومت به انسولین مهم ترین ویژگی آن است و از آنجا که مقاومت انتخابی به انسولین و هایپر انسولینی باز جذب فعال اسید اوریک را تسهیل می کند (۲۶). ارتباط سندرم متابولیک با اسید اوریک سرمی قابل درک است. در مطالعه Hong و همکاران (۲۰۱۰) انجام شده بود (۵)، سندرم متابولیک را تنها عامل تعیین کننده در سطح اسید اوریک سرمی در بیماران مشکوک به بیماری کرونری هم در زنان و هم در مردان گزارش کردن و بیان کردند که مقاومت به انسولین ممکن است مکانیسم پاتوفیزیولوژیکال هایپر اوریسمی در بیماران با CAD باشد. البته آن ها در مطالعه فوق یک روند ارتباطی مستقل نیز بین اسید اوریک و CAD را در زنان (و نه در مردان) نشان دادند. در مطالعه ما نیز ارتباط معنی داری بین یکی از شاخص های سندرم متابولیک یعنی سطح تری گلیسرید و سطح اسید اوریک سرمی وجود داشت.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که به دلیل انتخاب بیماران آثین صدری مزمن در مطالعه ما اثر فاکتورهای ضد التهابی مخدوش کننده در موارد سندرم حاد کرونری خشی می گردد. با توجه به یافته های این مطالعه و سایر مطالعات، به نظر می رسد که بین سطح اسید اوریک سرم و بروز و شدت CAD ارتباطی مستقل وجود داشته باشد. هر چند که ارتباط اسید اوریک با سندرم متابولیک و نقش آن در CAD را نیز باید در نظر داشته باشیم و برای پاسخ به این پرسش که آیا اسید اوریک یک عامل مستقل است یا خیر باید مطالعات وسیع تر و بیشتری انجام گیرد.

در مطالعه ای مورد شاهدی، Hiaymota و همکاران (۱۹۹۰) نتوانستند ارتباطی بین سطح اسید اوریک و شدت CAD در ۱۰۲۹ بیمار (۸۷ درصد مرد) تحت آنژیو گرافی کرونر، نشان ندادند (۱۸). در برخی مطالعات نیز تنها در زنان ارتباط معنی داری بین اسید اوریک خون و CAD یافت شد، به طور مثال در مطالعه Kotake و همکاران (۱۹۹۲) که بر روی ۴۰ زن یائسه و ۵۷ مرد هم سن و هم وزن با آن ها انجام شد سطح اسید اوریک سرمی با تعداد عروق در گیر در آنژیو گرافی (تنگی بیش از ۵۰ درصد) فقط در زنان ارتباط معنی دار داشته است (۲۰).

در مطالعه Tuttle و همکاران (۲۰۰۱) نیز ارتباط خطی بین اسید اوریک سرم و CAD تنها در زنان گزارش شده بود (۲۱). در مطالعه Jelic-Ivanovic و همکاران (۲۰۰۷) بر روی ۳۵۴ بیمار با ضایعات کرونری (تنگی بیش از ۵۰ درصد) و ۳۵۰ بیمار با تنگی کمتر از ۵۰ درصد انجام شده بود، تنها در زنان، سطح اسید اوریک در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی دار داشته است (۹). با این حال در مطالعه گودرزی نژاد و همکاران در تهران ارتباط مستقل و تنظیم شده هایپر اوریسمی با شدت CAD تنها در مردان گزارش شد (۴). در مطالعه ما تفاوتی بین زنان و مردان وجود نداشت، در هر دو جنس ارتباط مستقل و معنی داری بین اسید اوریک سرمی و میزان در گیری عروق کرونری وجود داشت. تفاوت در نتایج این مطالعات می تواند به دلیل نوع مطالعه و نیز این مورد که سطح اسید اوریک به طور قابل توجهی تحت تأثیر زمینه ژنتیکی و نحوه زندگی افراد است (۲۲، ۱۲۸، ۷) باشد که باعث تفاوت آن در مناطق مختلف جهان می شود. البته باید در نظر داشت که تفاوت جمعیت مورد مطالعه و تعداد نمونه در مطالعات مختلف نیز می تواند در نتایج به دست آمده تأثیر گذار باشد. مکانیسم زمینه ای افزایش سرمی اسید اوریک در بیماران آتروواسکروز هنوز ناشناخته است. شواهد آزمایشگاهی و بالینی نشان می دهند که سطح اسید اوریک سرم در

بنابراین پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای گستره‌تر و با تعداد نمونه بیشتر و با حضور گروه شاهد سالم انجام گیرد تا ارتباط اسید اوریک با CAD بهتر مورد سنجش قرار گیرد.

## سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دستیاری قلب و عروق خانم زهرا اصفهانی می‌باشد.

## References

- dr. این مطالعه در مورد اثر داروهای مؤثر بر سطح اسید اوریک به خصوص داروهای ضد فشارخون بررسی انجام نشد و لذا توصیه می‌شود در مطالعات بعدی نقش آن‌ها به عنوان عوامل مخدوش کننده احتمالی بررسی شود. همچنین با توجه به این که مطالعه‌ای مقطعی می‌باشد به نظر می‌رسد مطالعات آینده به صورت مورد-شاهدی و کوهورت در بیماران آنژین صدری مزمن بتواند به صورت قابل اطمینان تری جهت تعیین ارتباط بین اسید اوریک با شدت آترواسکلروز کرونری به کار برود.
- Andreoli TE, Carpenter CJ, Griggs Benjamin IJ, Cecil Essentials of Medicine. 7<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders; 2007.
  - Sanchez PL, Morinigo JL, pabon P, Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart 2004; 90(3): 264-9.
  - Hong Euy Lim, Seong Hwan Kim, Eung Ju Kim, Jin Won Kim, Seung Woon Rha. Clinical value of serum uric acid in patients with suspected coronary artery disease. KJIM 2010; 25(1): 21-26.
  - Goodarznejad HR, Sotoudeh Anvari M, Boroumand MA, Karimi AA, Abbasi SH, et al. Hyperuricemia and the presence and severity of coronary artery disease. Labmedicin 2010; 41(1): 40-45.
  - Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: Role in cardiovascular disease and effects of losartan. Curr Med Res Opin 2004; 20: 369-379.
  - Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131: 7-13.
  - Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. Curr Opin Pharmacol 2002; 2:126–130.
  - Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanelis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41: 1183-1190.
  - Jelic-Ivanovic Z, Memon L, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Spasic S. Independent association of high serum uric acid concentration with angiographically defined coronary artery disease. Tohoku J Exp Med. 2007; 211: 369–377.
  - Alderman M, Redfern JS. Serum uric acid: A cardiovasular risk factor? Ther Umsch. 2004; 61: 547-552.
  - Gensini GG: a more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983; 51: 606.
  - Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: Recent developments, and where do they leave us? Am J Med 2005; 118: 816–826.
  - Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000; 283:2404–2410.
  - Madsen TE, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD, Bair TL, Jackson JD, et al. Serum

- uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. *Am J Nephrol.* 2005; 25: 45–49.
15. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69:928–933.
16. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-933.
17. Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 321–336.
18. Hiyamuta K, Toshima H, Koga Y, Nakayama H, Yamaga A, Shiraishi A,et al. Relationship between coronary risk factor and arteriographic feature of coronary atherosclerosis. *Jpn Circ J.* 1990; 54: 442–447.
19. Lu P, Hu D, Lu J, Wag W, Chen B. The association between uric acid and coronary heart disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002; 41: 526–529.
20. Kotake H, Sawada Y, Hoshio A, Shirota K, Tomokuni A, Doi T, et al. Relation between serum uric acid and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *J Med.* 1992; 23: 409–415.
21. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1411–1414.
22. Yang Q, Guo CY, Cupples LA, Levy D, Wilson PW, Fox CS. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: The Framingham Heart Study. *Metabolism.* 2005; 54: 1 435–1441.
23. Emmerson BT. Atherosclerosis and urate metabolism. *Aust N Z J Med* 1979; 9: 451–454.
24. Vasquez-Vivar J, Santos AM, Junqueira VB, Augusto O. Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma: EPR detection of ascorbyl, albumin-thiyl and uric acid-derived free radicals. *Biochem J* 1996; 314: 869-876.
25. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Kox WJ, Stevenson JC, Coats AJ. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997; 78: 39-43.
26. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling: results from a population-based study. *JAMA* 1993; 270: 354-359.