

## ارتباط میان شاخص‌های وضعیت آهن و ضخامت اینتیمای شریان کاروتید به عنوان عامل پیشگویی زودرس آترواسکلروز

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۳/۱۶

### چکیده

مطهر حیدری بنی<sup>۱</sup>، مهرانگیز ابراهیمی ممقانی<sup>۱\*</sup>، مسعود حاجی مقصود<sup>۲</sup> محمد کاظم طرزمنی<sup>۲</sup>، جواد مهتدی نیا<sup>۱</sup>

۱- گروه تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت تغذیه، تبریز، ایران.

۲- گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، تبریز، ایران.

\* نویسنده مسئول: تبریز، خیابان گلگشت، خیابان عطار نیشابوری، دانشکده بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه،

تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۵۷۵۸۱  
email: m-ebrahimi92@hotmail.com

**زمینه و هدف:** هموستاز غیر نرمال آهن از قبیل کمبود یا افزایش بیش از حد آن با پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های مزمن از قبیل دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی در ارتباط است. احتمال دارد که آهن با افزایش استرس اکسیداتیو در پیشرفت آترواسکلروز دخیل باشد. تغییر در ضخامت اینتیمای شریان کاروتید (CIMT) نشان‌گری برای تصدیق پیشرفت آترواسکلروز می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین وضعیت آهن و مراحل ابتدایی آترواسکلروز با به کارگیری ضخامت اینتیمای شریان کاروتید است. **روش بررسی:** ۱۴۰ زن بزرگسال سالم در محدوده سنی ۵۰-۱۸ سال (پیش از یائسگی) بدون بیماری شناخته شده مزمن یا حاد، به صورت تصادفی از یکی از کلینیک‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز انتخاب شدند. خون‌گیری جهت ارزیابی پارامترهای وضعیت آهن انجام شد. ضخامت اینتیمای شریان کاروتید با روش غیر تهاجمی سونوگرافی اندازه‌گیری شد. افراد بر اساس ضخامت اینتیمای کاروتید در دو گروه سالم ( $CIMT \leq 0.8mm$ ) و در معرض خطر ( $CIMT > 0.8mm$ ) قرار گرفتند. آزمون Student's t-test برای مشاهده تفاوت میانگین متغیرهای بین دو گروه استفاده شد. **یافته‌ها:** میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $32.76 \pm 8.1$  سال بود. میانگین آهن سرم، فریتین سرم، هماتوکریت و متوسط حجم سلولی (MCV) در گروه در معرض خطر به طور معنی‌داری بالاتر و بر عکس ظرفیت تام اتصال آهن (TIBC) پایین‌تر بود ( $P < 0.05$ ) در حالی که از نظر تعداد گلبول‌های قرمز و هموگلوبین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه یافت نشد ( $P > 0.05$ ). **نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از مطالعه ارتباط نسبی بین پارامترهای وضعیت آهن با ضخامت اینتیمای شریان کاروتید به عنوان عامل زودرس وقایع بیماری قلبی عروقی را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد با توجه به تناقض‌های موجود در سایر مطالعات، نیاز به مطالعات بیشتر باشد.

**کلمات کلیدی:** ضخامت اینتیمای شریان کاروتید، آترواسکلروز، وضعیت آهن بدن.

### مقدمه

قبیل کمبود یا افزایش بیش از حد آن با پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های مزمن از قبیل دیابت در ارتباط است.<sup>۱</sup> شواهد نشان می‌دهد که افزایش بیش از حد آهن نه تنها خطر مقاومت به انسولین و دیابت را افزایش می‌دهد بلکه سبب بیماری‌های قلبی-عروقی Cardio Vascular Disease (CVD) نیز می‌شود. کمبود آهن به طور موقت سبب تحریک عمل انسولین می‌شود اما کمبود مزمن آن همراه با کم خونی، ممکن است پیشرفت CVD را افزایش دهد.<sup>۲</sup> در فرم‌های آزاد و غیر باند شده آهن به راحتی در واکنش‌های فنتون شرکت کرده و سبب تولید رادیکال‌های آزاد خطرناک اکسی و پراکسی می‌شود.<sup>۳</sup> با

آهن (Iron) از مواد معدنی ضروری است که برای بسیاری از مولکول‌های مختلف در جهت حفظ ساختمان طبیعی آن‌ها و نیز بقا، رشد و پرولیفراسیون سلول‌ها مورد نیاز است. اگرچه آهن عنصری ضروری برای بدن است اما در مقادیر بیش از حد می‌تواند سمی باشد. آهن از طریق واکنش‌های فنتون (Fenton) به عنوان یک ماده معدنی در نقش حامل، می‌تواند گونه‌های متفاوتی از اکسیژن و نیتروژن فعال را ایجاد کند. بنابراین متابولیسم غیر نرمال آهن می‌تواند منجر به بیماری‌های مزمن متفاوتی شود. هموستاز غیر نرمال آهن از

هر گونه مشکلات قلبی عروقی، دیابت، بیماری کلیوی، کم کاری و پرکاری تیروئید و هم چنین عدم مصرف دارو برای درمان دیابت، فشارخون و اختلال لیپیدی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل زنان باردار، شیرده و یائسه، استفاده از استروئیدها، هورمون رشد، قرص های ضد بارداری و هر گونه داروی آنابولیکی، استفاده از الکل یا مواد مخدر، اختلالات کلیوی و استفاده از دارو جهت درمان دیابت، فشارخون و اختلالات لیپیدی بود.

اندازه گیری های بیوشیمیایی خون: از افراد پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی خون گیری انجام شد. اندازه گیری گلبول قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت و MCV پلاسما با دستگاه شمارش گر سلولی موسوم به H1 (شرکت تکنیکون، آمریکا) انجام شد. بعد از جداسازی سرم با سانتریفوژ، فریتین سرم توسط روش ELISA با استفاده از کیت فریتین (شرکت Radem، ایتالیا) اندازه گیری شد و آهن و TIBC سرم توسط دستگاه اتوآنالیزور شیمیایی بر مبنای رنگ سنجی با استفاده از کیت آهن اندازه گیری شد.

اندازه گیری IMT: اندازه گیری ضخامت IMT با روش غیر تهاجمی سونوگرافی، در مرکز آموزشی درمانی و تحقیقاتی امام رضا (ع) شهر تبریز انجام شد. در این مطالعه از دستگاه Medison مدل V10 و ترانس دیوسر خطی (Linear) با فرکانس ۱۰ مگاهرتز استفاده شد. حساسیت دستگاه سونوگرافی در اندازه گیری تا حد ۰/۱ میلی متر بود. همه اندازه گیری ها توسط یک رادیولوژیست که اطلاعی از وضعیت بالینی بیماران نداشت صورت گرفت. بیماران ابتدا در وضعیت خوابیده به پشت قرار گرفته و سر آنها ۴۵ درجه به سمت مقابل ناحیه در حال بررسی چرخانده شد. در مقاطع عرضی و طولی در حالت B-Mode با حرکت ترانس دیوسر اسکن انجام شد تا نواحی دارای بیشترین ضخامت در ناحیه بولب (۱cm) پروگزیمال به محل دو شاخه شدن کاروتید مشترک) هر دو کاروتید شناسایی شوند. سپس سعی شد که در مقطع طولی تصویری با کیفیت بالا از ناحیه مورد نظر به دست آید و تصویر ثابت شده و برای به دست آوردن اندازه دقیق تر در تمام بیماران از Zoom استفاده شد و با قرار دادن نشانگر اندازه گیری به طور الکترونیکی توسط دستگاه انجام شد. IMT در دیواره دورتر و در سه نقطه در سمت راست و چپ اندازه گیری شد که در نهایت بیشترین ضخامت برای هر طرف ثبت شد. بر اساس مطالعات در صورتی که ضخامت انتیما-مدیا شریان کاروتید بیشتر از

این حال هنوز مطالعات یک ارتباط معقول بین وضعیت آهن و بروز CVD و مرگ و میر ناشی از آن را ثابت نکردند. اگرچه مطالعات اندکی نقش فریتین و آهن پلاسما را در بروز خطر CVD حمایت می کنند اما این مسئله محتمل است که با افزایش فریتین، آهن آزاد افزایش یافته و این مسئله با افزایش استرس اکسیداتیو همراه است.<sup>۵</sup> اکسیداسیون، فاکتور مهم در تشکیل جراحات آترواسکلروز می باشد. آترواسکلروز یک بیماری پیش رونده آرام است که می تواند ساختار عروق بزرگ و کوچک را در قلب، مغز، اندام تحتانی و دیگر بافت ها تغییر دهد. اغلب تغییرات در مراحل ابتدایی بیماری آترواسکلروز، اختلال در اندوتلیال و افزایش ضخامت انتیما-مدیا در تمامی بستر عروق دیده می شود. اندازه گیری غیر تهاجمی اولتراسوند ضخامت انتیما-مدیا کاروتید Carotid Artery Intima-Media Thickness (CIMT) به عنوان یک نشانگر کلی برای آترواسکلروز می باشد. CIMT روشی برای پیش بینی خطر انفارکتوس میوکارد و سکته می باشد. هم چنین تغییر در CIMT نشانگری برای تصدیق پیشرفت آترواسکلروز می باشد.<sup>۶</sup> علی رغم این که فرضیه آهن-قلب (Iron-heart hypothesis) رواج دارد اما توافق کاملی بین یافته های اپیدمیولوژیک وجود ندارد. پاره ای از شواهد حاکی از عدم وجود رابطه مستقیم بین وضعیت آهن و خطر CVD می باشد و انجام مطالعات به صورت مقطعی با به کارگیری عوامل زودرس خطر CVD و نیز مطالعات آینده نگر و تجربی برای نشان دادن این رابطه پیشنهاد شده است.<sup>۷</sup> مطالعات نشان می دهد که زنان در سنین قبل از یائسگی در مقایسه با مردان در سنین مشابه ۵۰٪ مرگ و میر ناشی از CVD را تجربه می کنند.<sup>۵</sup> مطالعه حاضر در زنان در سنین پیش از یائسگی با هدف تعیین ارتباط بین وضعیت آهن و مراحل ابتدایی آترواسکلروز با به کارگیری ضخامت انتیما-مدیا شریان کاروتید صورت گرفت.

## روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی-مقطعی می باشد. این مطالعه بر روی افراد مراجعه کننده به کلینیک شیخ الرئیس شهر تبریز، بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انجام شد. مطالعه مقطعی حاضر، بر روی ۱۴۰ زن بزرگسال سالم در محدوده سنی ۵۰-۱۸ سال (پیش از یائسگی) پس از کسب رضایت آگاهانه انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد سالم بدون بیماری شناخته شده مزمن یا حاد شامل

مشاهده نشد. چنانچه جدول ۴ نشان می‌دهد CIMT با آهن، فریتین، هماتوکریت و MCV همبستگی مثبت معنی‌دار و با TIBC همبستگی معکوس یا منفی معنی‌دار را نشان می‌دهد. به طوری که به طور مثال با

جدول-۱: ویژگی‌های افراد مطالعه در هر دو گروه

| متغیر           | تعداد (درصد)                |
|-----------------|-----------------------------|
| شغل             | خانه‌دار ۹۵ (۶۷/۹)          |
|                 | شاغل ۴۵ (۳۲/۱)              |
| وضعیت تأهل      | مجرد ۴۰ (۲۸/۶)              |
|                 | متأهل ۱۰۰ (۷۱/۴)            |
| سطح تحصیلات     | بی‌سواد و کم سواد ۱۷ (۱۲/۱) |
|                 | راهنمایی ۲۸ (۲۰)            |
|                 | دیپلم و فوق دیپلم ۵۴ (۳۸/۶) |
|                 | لیسانس و بالاتر ۴۱ (۲۹/۳)   |
| سابقه مرده‌زایی | ۳۵ (۲۵)                     |

جدول-۲: میانگین (انحراف معیار) متغیرهای مورد بررسی در افراد مورد مطالعه

| متغیر                      | Mean±SD     |
|----------------------------|-------------|
| آهن سرم (μg/dl)            | ۸۱/۶۴±۳۶/۶  |
| فریتین (ng/ml)             | ۴۸/۹۰±۲۹/۷  |
| TIBC (μg/dl)               | ۳۶۹/۷۰±۶۳/۳ |
| تعداد گلبول قرمز (M/μL)    | ۴/۶۷±۰/۴    |
| هموگلوبین (g/dl)           | ۱۳/۰۵±۱/۱   |
| هماتوکریت (درصد)           | ۳۹/۹۰±۳/۱   |
| متوسط حجم سلولی (MCV) (fl) | ۸۶/۳۵±۶/۶   |
| میانگین CIMT (mm)          | ۰/۸۶±۰/۱۲   |

TIBC: Total iron Binding Capacity, MCV: Mean Cell Volume, CIMT: Carotid artery Intima-Media Thickness

جدول-۳: مقایسه میانگین (انحراف معیار) پارامترهای وضعیت آهن در بین دو گروه با CIMT طبیعی و بالا (در معرض خطر)

| متغیر                      | سالم (CIMT≤۰/۸mm) | در معرض خطر (CIMT>۰/۸mm) | P*     |
|----------------------------|-------------------|--------------------------|--------|
| آهن سرم (μg/dl)            | ۷۴/۶۱±۳۷/۷        | ۹۳/۹۰±۳۱/۳               | ۰/۰۰۲  |
| فریتین سرم (ng/ml)         | ۴۲/۱۰±۳۰/۹        | ۶۰/۷۸±۲۳/۲               | <۰/۰۰۱ |
| TIBC (μg/dl)               | ۳۸۶/۴۲±۶۷/۲       | ۳۴۰/۵۱±۴۲/۷              | <۰/۰۰۱ |
| تعداد گلبول قرمز (M/μL)    | ۴/۶۲±۰/۴          | ۴/۷۵±۰/۴                 | ۰/۰۸۲  |
| هموگلوبین (g/dl)           | ۱۲/۹۳±۱/۲         | ۱۳/۲۷±۰/۸                | ۰/۰۹۳  |
| هماتوکریت (درصد)           | ۳۹/۳۴±۳/۲         | ۴۰/۸۸±۲/۷                | ۰/۰۰۵  |
| متوسط حجم سلولی (MCV) (fl) | ۸۵/۲۳±۷/۳         | ۸۸/۳۰±۴/۷                | ۰/۰۰۸  |

TIBC: Total Iron Binding Capacity, MCV: Mean Cell Volume, CIMT: Carotid artery Intima-Media Thickness

\* Independent sample t-test. مقادیر P<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

۰/۸mm باشد غیر نرمال و تحت خطر تلقی می‌شود.<sup>۷</sup> بنابراین پس از اندازه‌گیری CIMT افراد به دو گروه تقسیم شدند، یک گروه افراد با CIMT کم‌تر و مساوی ۰/۸mm (گروه سالم) و یک گروه افراد با CIMT بالاتر از ۰/۸mm (گروه در معرض خطر). اطلاعات جمع‌آوری شده و پس از کدگذاری، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS با ویراست ۱۸ آنالیز شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات با روش‌های آماری توصیفی (میانگین، انحراف معیار و توزیع فراوانی) صورت گرفت. آزمون Student's t-test برای مشاهده تفاوت Mean±SD متغیرهای بین دو گروه استفاده شد. P<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۰ زن سالم با میانگین سنی ۳۲/۷۶±۸/۱ سال شرکت کردند. ویژگی‌های فردی افراد تحت مطالعه بررسی و تحلیل شد (جدول ۱). میانگین آهن سرم، فریتین سرم، TIBC و تعداد گلبول قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت و MCV پلاسمای خون افراد محاسبه شد (جدول ۲). بر اساس نتایج به دست آمده از سونوگرافی ۸۹ نفر دارای ضخامت انتیما-مدیا کمتر و مساوی ۰/۸ میلی‌متر (گروه سالم) و ۵۱ نفر دارای ضخامت انتیما-مدیا بیشتر از ۰/۸ میلی‌متر (گروه در معرض خطر) بودند. مقایسه پارامترهای وضعیت آهن در بین دو گروه با CIMT طبیعی و بالا (در معرض خطر) حاکی از آن است میانگین آهن، فریتین، هماتوکریت و MCV در "گروه در معرض خطر" نسبت به "گروه سالم" به طور معنی‌داری بالاتر و بر عکس TIBC در گروه در معرض خطر پایین‌تر است. در حالی‌که از نظر تعداد گلبول‌های قرمز و هموگلوبین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه

جدول-۴: همبستگی میان CIMT و پارامترهای مربوط به وضعیت آهن در کل افراد و به تفکیک گروه‌ها

| متغیر                      | در کل افراد   | گروه سالم (CIMT ≤ ۰/۸mm) | گروه در معرض خطر (CIMT > ۰/۸mm) |
|----------------------------|---------------|--------------------------|---------------------------------|
| آهن سرم (μg/dl)            | ۰/۲۵۱(۰/۰۰۳)* | -۰/۱۰۴(۰/۳۳۳)            | ۰/۳۹۳(۰/۰۰۴)                    |
| فریتین (ng/ml)             | ۰/۲۷۳(۰/۰۰۱)  | -۰/۰۰۳(۰/۹۸۰)            | ۰/۰۱۲(۰/۹۳۴)                    |
| TIBC (μg/dl)               | -۰/۲۵۸(۰/۰۰۲) | ۰/۱۴۴(۰/۱۷۷)             | ۰/۱۲۵(۰/۳۸۳)                    |
| تعداد گلبول قرمز (M/μL)    | ۰/۱۲۴(۰/۱۴۶)  | ۰/۰۲(۰/۸۵۴)              | -۰/۰۸۸(۰/۵۴۱)                   |
| هموگلوبین (g/dl)           | ۰/۱۱۳(۰/۱۸۲)  | -۰/۰۵۲(۰/۶۲۹)            | ۰/۰۱۳(۰/۹۲۸)                    |
| هماتوکریت (درصد)           | ۰/۲۰۶(۰/۰۱۵)  | ۰/۰۲۱(۰/۸۴۴)             | -۰/۰۸۵(۰/۵۵۳)                   |
| متوسط حجم سلولی (MCV) (fl) | ۰/۲۳۳(۰/۰۰۶)  | -۰/۰۱(۰/۹۲۷)             | ۰/۳۲۲(۰/۰۲۱)                    |

\* به صورت Correlation coefficient (p-value) گزارش شده است. مقادیر P &lt; ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد

TIBC: Total Iron Binding Capacity, MCV: Mean Cell Volume, CIMT: Carotid artery Intima-Media Thickness

هیپرلیپیدمی، هیپرانسولینمی و پرفشاری خون انجام شد بین میزان آهن سرم، فریتین سرم، TIBC و هماتوکریت و MCV با ضخامت انتیما-مدیا شریان کاروتید ارتباط معنی‌داری دیده شد. مرور متون حاکی از مطالعاتی است که ارتباط وضعیت آهن را در شرایط بیماری بررسی نموده‌اند. در مطالعه‌ای بر روی بیماران ایسکمیک قلبی (IHD) توسط Sobia Imtiz میانگین غلظت فریتین سرم در بیماران نسبت به افراد سالم بالاتر بود و در توافقی با یافته‌های مطالعه Sullivan<sup>۱</sup> به نظر می‌رسد پیشرفت IHD با ذخایر آهن در ارتباط باشد. در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد یافته‌ها متناقض است. برای مثال Marrison<sup>۲</sup> ارتباط بین سطح آهن سرم و ریسک انفارکتوس میوکارد کشنده حاد هم در زنان و هم مردان را نشان داد.<sup>۸</sup> در صورتی که Regnstrom<sup>۹</sup> هیچ ارتباط معنی‌داری را بین وضعیت آهن با انفارکتوس میوکارد یافت نکرد.<sup>۹</sup> علی‌رغم این که در بعضی مطالعات ارتباط بین ذخایر آهن بدن و آترواسکلروز زودرس تأیید می‌شود<sup>۱۳،۱۴</sup> اما دیگر مطالعات وجود این رابطه را مردود اعلام کردند.<sup>۱۵،۱۶</sup> Rauramaa<sup>۱۷</sup> و Bozzini<sup>۱۱</sup> در گزارش خود وجود هر گونه رابطه بین وضعیت آهن بدن و آترواسکلروز شریان کاروتید و خطر بیماری عروق کرونر را مردود اعلام کردند در صورتی که مطالعه Tuomainen<sup>۱۲</sup> تأکید کننده این رابطه است.<sup>۱۸</sup> در مطالعه دکتر خصوصی<sup>۱۱</sup> بین شدت آترواسکلروز و سطح فریتین در مردان مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد ارتباط معنی‌دار آماری وجود داشت ولی این ارتباط در زنان معنی‌دار نبود. Kiechl<sup>۱۰</sup> در یک بررسی نشان داد که همبستگی شدیدی بین غلظت فریتین سرم و وخامت پاتولوژیک دیواره شریان

بالا رفتن آهن سرم، CIMT افزایش معنی‌دار را نشان می‌دهد. در حالی که مشابه چنین تغییری با کاهش TIBC یافت شد. آنالیز ارتباط وضعیت آهن به تفکیک افراد سالم و در معرض خطر بیماری‌های قلبی عروقی حاکی از تنها ارتباط معنی‌دار مثبت بین MCV و آهن سرم با CIMT در گروه در معرض خطر آترواسکلروز بود، در حالی که در گروه سالم چنین ارتباطی دیده نشد.

## بحث

مطالعه حاضر به منظور مقایسه وضعیت آهن در افراد سالم و در معرض خطر بیماری قلبی عروقی با فاکتور زودرس و پیشگویی کننده CVD در زنان صورت گرفت. CIMT به عنوان یک نشان‌گر عمومی برای آترواسکلروز می‌باشد که با میزان و گستره بیماری عروق کرونر در بزرگسالان و پیش‌بینی حوادث قلبی عروقی در آینده مرتبط است. مطالعات نشان داده‌اند که CIMT نشان‌گر حساسی برای مراحل ابتدایی شروع آترواسکلروز می‌باشد. اکثر مطالعات انجام شده برای بررسی ارتباط بین وضعیت آهن و بیماری قلبی عروقی بر روی افراد بیمار شامل افراد مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد<sup>۸،۹</sup> بیماری ایسکمیک قلبی<sup>۱</sup> و افراد مبتلا به تنگی‌های شدید عروقی<sup>۱۰،۱۱،۱۲</sup> انجام شده است. از آنجایی که اختلال در اندوتلیال عروق به عنوان اولین تظاهرات ساختاری و عملکردی آترواسکلروز می‌باشد بنابراین با بررسی ضخامت انتیما-مدیا عروق در افراد سالم می‌توان به اثر آهن بر شروع زودرس آترواسکلروز پی برد. در مطالعه حاضر که بر روی افراد سالم بدون تظاهرات بالینی و فاکتورهای خطر CVD از جمله

افتد.<sup>۲۳،۲۴</sup> LDL اکسید شده به عنوان رسپتور برای ماکروفازها عمل می‌کند و سبب تجمع لیپیدها شده و در نهایت سلول‌های کفی را ایجاد می‌کند (ماکروفازها LDL اکسید شده را بلعیده و چربی را در میان سیتوپلاسم خود جمع می‌کنند که به آنها یک ظاهر کف‌آلود می‌دهد لذا به آنها سلول‌های کفی گویند) که این سبب ایجاد پلاک‌های اولیه در آترواسکلروز می‌شود.<sup>۲۵</sup>

پاره‌ای از مطالعات حاکی از آن است که افزایش سطح آهن بدن باعث افزایش غلظت مالون دی آلدئید پلاسما (به عنوان نشانگر پراکسیداسیون لیپیدها) می‌شود و بنابراین سبب افزایش خطر CVD می‌شود.<sup>۲۶</sup> در مطالعه‌ای دیگر هیچ ارتباط معنی‌داری بین فاکتورهای نشان‌دهنده وضعیت آهن (فریتین و آهن و TIBC سرم) با اکسیداسیون LDL دیده نشد.<sup>۲۷</sup> در مطالعه حاضر بین تعداد گلبول‌های قرمز و میزان هموگلوبین با CIMT رابطه معنی‌داری مشاهده نشد ممکن است این یافته به این دلیل باشد که آهن زمانی که در ساختمان مولکول‌هایی مثل هموگلوبین و گلبول قرمز قرار می‌گیرد و به فرم آزاد در خون نیست قدرت کاتالیزوری آن در تولید رادیکال‌های آزاد و پر اکسیداسیون لیپیدها کاهش یافته و بنابراین اثر آن در بروز آترواسکلروز کاهش می‌یابد.<sup>۲۶</sup> نتایج حاصل از مطالعه ارتباط نسبی بین پارامترهای وضعیت آهن با CIMT به عنوان عامل زودرس وقایع CVD را نشان می‌دهد. اما به نظر می‌رسد با توجه به تناقضات موجود در سایر مطالعات برای ارایه تصویر دقیق از مکانیسم اثرگذاری آهن بر CVD نیاز به مطالعات بیشتر در گروه‌های جمعیتی سالم و بیمار و یا دارای عوامل خطر قلبی عروقی باشد.

کاروتید وجود دارد. این محققین غلظت فریتین را یک عامل خطر ساز مستقل و قوی برای ایجاد سکته در زنان و مردان معرفی کرده‌اند. اما در بررسی Manfori در برزیل،<sup>۱۹</sup> Bozzini در ایتالیا<sup>۲۰</sup> و Sempos<sup>۲۱</sup> هیچ ارتباط معنی‌داری بین افزایش فریتین با تنگی عروق کرونر و خطر بروز آترواسکلروز دیده نشد. اگرچه فاکتورهای متفاوتی با پاتولوژی CVD در ارتباط است امروزه توجه زیادی به این مسئله است که رادیکال‌های آزاد و اکسیدان‌های غیر رادیکالی در عملکرد نامناسب قلبی عروقی دخیل هستند. به نظر می‌رسد مولکول‌های کلیدی در این پروسه یون آهن و مس باشند که تشکیل رادیکال‌های فعال هیدروکسی را کاتالیز می‌کنند. شلاتورهای یون آهن اثر مفیدی را روی پروسه‌های مرتبط با توسعه آترواسکلروز و تشکیل پلاک دارند. این یافته‌ها به طور غیر مستقیم شواهد ناشی از نقش ذخایر آهن بدن در پاتوژنز آترواسکلروز و تخریب و آسیب عروقی و عوارض ایسکمیک قلبی را حمایت می‌کند.<sup>۲۲</sup> مکانیسم دقیق که آهن سبب تحریک آترواسکلروز می‌شود نامشخص است. اختلال در اندوتلیال ممکن است به دلیل القای استرس اکسیداتیو توسط آهن باشد. پیشنهاد می‌شود که نقش تسریع کنندگی آهن در پراکسیداسیون چربی‌ها ممکن است فاکتور مهم در تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک باشد. LDL در حالت عادی و نرمال از دیواره عروق بدون ایجاد جراحت و آسیبی به دیواره رگ عبور می‌کند. آهن سبب کاتالیز واکنش‌های تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود این رادیکال‌ها سبب اکسیداسیون LDL می‌شوند. این اتفاق می‌تواند در سلول‌های اندوتلیال سلول‌های ماهیچه صاف، لنفوسیت‌ها یا ماکروفازها اتفاق

## References

1. Imtiaz S, Zamir Ahmad M, Naik S, Yasir M, Shah MA, Sami W. Comparison of iron stores in healthy individuals and patients with ischaemic heart disease. *Biomedica* 2009;25:188-90.
2. Alam-samimi M, Emadi MA, Azami M, Najafian J, Jamshidian M. Association between serum ferritin level and Obstructive Coronary Artery. *Kosar Med J* 1387;2:245-52. [Persian]
3. de Godoy MF, Takakura IT, Machado RD, Grassi LV, Nogueira PR. Serum ferritin and obstructive coronary artery disease: angiographic correlation. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(4):430-3.
4. Tuncer M, Gunes Y, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Eryonucu B, Guler N, et al. Heart rate variability in patients with iron deficiency anemia. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(5):368-71, 385-8, 400-3.
5. Lee KR, Sweeney G, Kim WY, Kim KK. Serum ferritin is linked with aortic stiffness in apparently healthy Korean women. *Crit Pathw Cardiol* 2010;9(3):160-3.
6. Gül K, Ustün I, Aydin Y, Berker D, Erol K, Unal M, et al. Carotid intima-media thickness and its relations with the complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10(1):52-8.
7. Ahluwalia N, Genoux A, Ferrieres J, Perret B, Carayol M, Drouet L, et al. Iron status is associated with carotid atherosclerotic plaques in middle-aged adults. *J Nutr* 2010;140(4):812-6.
8. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and risk of fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994;5(2):243-6.
9. Regnström J, Tornvall P, Kallner A, Nilsson J, Hamsten A. Stored iron levels and myocardial infarction at young age. *Atherosclerosis* 1994;106(1):123-5.
10. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997;96(10):3300-7.
11. Bozzini C, Girelli D, Tinazzi E, Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, et al. Biochemical and genetic markers of iron status and the risk of

- coronary artery disease: an angiography-based study. *Clin Chem* 2002;48(4):622-8.
12. Khososi-niaki MR, Salehi-omran MT, Jalali F, Ashrafi H. Association between serum iron and acute myocardial infarction. *Gonabad Med J* 1384;11(1):48-52. [Persian]
  13. Johnson DW. Intravenous versus oral iron supplementation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27 Suppl 2:S255-60.
  14. Gaenger H, Marschang P, Sturm W, Neumayr G, Vogel W, Patsch J, et al. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2189-94.
  15. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgeirsson G. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994;89(1):102-8.
  16. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease: negative findings from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1994;139(7):704-12.
  17. Rauramaa R, Väisänen S, Mercuri M, Rankinen T, Penttilä I, Bond MG. Association of risk factors and body iron status to carotid atherosclerosis in middle-aged eastern Finnish men. *Eur Heart J* 1994;15(8):1020-7.
  18. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998;97(15):1461-6.
  19. Manfredi WC, Zago AJ, Cruz R, Oliveira J, Kirschnick LS, Ordovás K, et al. Lack of a relationship between serum ferritin levels and coronary atherosclerosis evaluated by coronary arteriography. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(3):303-7.
  20. Bozzini C, Girelli D, Tinazzi E, Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, et al. Biochemical and genetic markers of iron status and the risk of coronary artery disease: An angiography-based study. *Clin Chem* 2002;48:622-8.
  21. Sempos CT, Looker AC, Gillum RE, McGee DL, Vuong CV, Johnson CL. Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Epidemiol* 2000;10(7):441-8.
  22. Kruszewski M. The role of labile iron pool in cardiovascular diseases. *Acta Biochimica Polonica* 2004;51(2):471-80.
  23. Steinbrecher UP, Zhang HF, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 1990;9(2):155-68.
  24. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57(5 Suppl):715S-724S; discussion 724S-725S.
  25. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320(14):915-24.
  26. Siassi F, Amirkhizi F, Minaie S, Djalali M. Association between iron status and lipid peroxidation in obese and non-obese women. *Iranian J Publ Health* 2008;37(4):103-8.
  27. Derstine JL, Murray-Kolb LE, Yu-Poth S, Hargrove RL, Kris-Etherton PM, Beard JL. Iron status in association with cardiovascular disease risk in 3 controlled feeding studies. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):56-62.

## The association between iron status and carotid intima-media thickness for the prediction of early-stage atherosclerosis

Received: February 05, 2011 Accepted: June 06, 2011

### Abstract

Motahar Heidari Beni MS.c.<sup>1</sup>  
Mehrangiz Ebrahimi  
Mamaghani Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Masood Hajimaghsood M.D.<sup>2</sup>  
Mohammad Kazem Tarzamani  
M.D.<sup>2</sup>  
Javad Mohtadinia Ph.D.<sup>1</sup>

1- Department of Nutrition, School of Health & Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Department of Radiology, School of Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

**Background:** Abnormal iron homeostasis such as iron deficiency or iron excess is associated with the pathogenesis of many chronic diseases including diabetes and cardiovascular disease (CVD). Iron may stimulate the progression of atherosclerosis by increasing the oxidative stress. Changes in carotid intima-media thickness (CIMT) have been validated as a vascular indicator of atherosclerosis progression. The purpose of this study was to apply CIMT to investigate the association between iron status and the initial stages of atherosclerosis.

**Methods:** 140 healthy premenopausal women aged 18 to 50 years who had no chronic or acute disease were selected randomly from one of the Tabriz university sub specialized clinics. Blood samples were taken to assay iron status parameters. CIMT was measured noninvasively by ultrasonography. Based on CIMT results, the subjects were classified as "healthy" (CIMT  $\leq$ 0.8 mm) or "at risk" (CIMT  $>$ 0.8 mm). Student's t-test was used to determine the mean differences between the two groups.

**Results:** The mean $\pm$ SD age of the participants was 32.76 $\pm$ 8.1 years. The mean iron, ferritin, hematocrit and mean corpuscular volume (MCV) were significantly higher and the total iron binding capacity (TIBC) was lower (P $<$ 0.05) among the "at risk" group. However, there was no significant differences in red blood cell count or hemoglobin levels between the two groups (P $>$ 0.05).

**Conclusion:** Results of this study showed a relative correlation between iron status parameters and CIMT as the initial indicator of CVD. Regarding the contradictions found in the literature, more research is needed to clarify the situation.

**Keywords:** Atherosclerosis, carotid, intimal thickness, iron, status.

\* Corresponding author: Tabriz, Golgasht Ave, Atar Neyshabori Ave, Tabriz University of Medical Sciences, School of Health & Nutrition, Nutrition Research Center, Tabriz, Iran.  
Tel: +98- 411-3357581  
email: m-ebrahimi92@hotmail.com