

## ارتباط محصولات نهایی Glycation پیشرفته با شدت نارسایی قلبی مزمن: بررسی ۸۵ بیمار

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۲/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۴/۱۵ آنلاین: ۱۳۹۲/۰۸/۱۰

**زمینه و هدف:** بررسی‌های اخیر در زمینه بیومارکرهای شاخص نارسایی قلبی محققین را با ترکیبات جدیدتری نظیر محصولات نهایی Glycation پیشرفته تحت عنوان Advanced Glycation End-products (AGEs) آشنا نموده است. هرچند اطلاعات موجود گویای نقش آن‌ها در نارسایی مزمن قلبی می‌باشد ولی در خصوص مکانیسم پاتوفیزیولوژی آن‌ها اطلاعات زیادی در دست نمی‌باشد. لذا هدف از مطالعه حاضر یافتن رابطه بین این بیومارکرها (AGEs) با شدت نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی، ۸۵ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن قلبی مورد بررسی قرار گرفتند. از بیماران به‌طور هم‌زمان نمونه خون جهت اندازه‌گیری AGEs و بررسی اکوکاردیوگرافی جهت تعیین کسر جهشی بطن چپ انجام شد. رابطه میان سطح خونی AGEs با شدت نارسایی قلبی بررسی گردید.

**یافته‌ها:** از ۸۵ بیمار، ۴۸ (۵۶/۵٪) بیمار مذکر بودند و میانگین سنی بیماران  $55/8 \pm 13/4$  بود. در کل همبستگی معناداری میان AGEs با کسر جهشی بطن چپ (LVEF) مشاهده شد ( $0/269$ ; ضریب همبستگی،  $0/13$ ;  $P=$ ). مقدار AGEs در بیماران دچار نارسایی ایسکمیک قلبی  $16/8 \pm 9/8 \mu\text{g/ml}$  و در بیماران دچار نارسایی غیرایسکمیک قلبی  $11/6 \pm 7/3 \mu\text{g/ml}$  بوده که هرچند تفاوت از نظر آماری قابل‌ملاحظه نبود ولی تمایل به نفع افزایش بیش‌تر در بیماران مبتلا به نارسایی ایسکمیک قلبی بود ( $P=0/141$ ).

**نتیجه‌گیری:** محصولات نهایی Glycation پیشرفته (AGEs) می‌توانند در تشخیص، پیش‌آگهی و ارزیابی شدت نارسایی قلبی مزمن مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به یافته‌های ما (بالتر بودن سطح آن در نارسایی قلبی ایسکمیک)، ممکن است در آینده بتوان از آن در تشخیص افتراقی انواع نارسایی‌های قلبی استفاده جست.

**کلمات کلیدی:** نارسایی مزمن قلبی، محصولات نهایی Glycation پیشرفته، بیماری عروق کرونر، کاردیومیوپاتی ایسکمیک.

امیرفرهنگ زندپارسا<sup>۱\*</sup>سودابه نجاتی<sup>۱</sup>علیرضا استقامتی<sup>۲</sup>

۱- گروه بیماری‌های قلب و عروق، مجتمع بیمارستانی امام‌خیمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه بیماری‌های غدد درون‌ریز، مجتمع بیمارستانی امام‌خیمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام‌خیمینی، گروه قلب

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۶۴۷

E-mail: zandparsa@tums.ac.ir

## مقدمه

متعدد بستری در بیمارستان، کیفیت زندگی پایین و هزینه‌های پزشکی سنگین همراه است و به‌همین دلایل یکی از مهم‌ترین بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد.<sup>۱</sup> در اغلب موارد در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، شدت بیماری با استفاده از روش‌های بالینی و طبقه‌بندی مبتنی بر عملکرد بیمار و همچنین بررسی کسر جهشی بطن چپ (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) با استفاده از

نارسایی قلبی مزمن یک مشکل در حال گسترش در سراسر جهان است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان گرفتار می‌سازد. به‌گونه‌ای که ۱۰-۶٪ افراد بالای ۶۵ سال را مبتلا ساخته و با افزایش سن جمعیت‌ها و ابداع روش‌های ریواسکولاریزاسیون شیوع آن در حال افزایش است.<sup>۱</sup> نارسایی مزمن قلبی با مرگ‌ومیر بالا، دفعات

## روش بررسی

این مطالعه مقطعی در طی سال‌های ۱۳۹۰ و ۱۳۹۱ در مجتمع بیمارستانی امام‌خمینی (ره)، دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجام شد. نمونه تحت مطالعه شامل بیماران مبتلا به نارسایی سیستمیک قلبی بود که در بخش‌های قلب و مراقبت ویژه قلبی (سی‌سی‌یو) بستری شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از بیمارانی که در شرح حال و معاینه فیزیکی علائم نارسایی قلبی شامل تنگی نفس کوششی، ارتوپنه، ادم و یا خستگی و ضعف مفرط داشته و در اکوکاردیوگرافی شواهد اختلال عملکرد سیستمیک بطن چپ ( $LVEF < 50\%$ ) داشتند و رضایت خود را مبنی بر ورود به مطالعه اعلام داشتند. بیماران دارای سابقه سندرم حاد کرونری در طی یک ماه گذشته، بیماران دارای علائم یا شرح حال مثبت از عفونت حاد یا مزمن، بیماران دارای سابقه بیماری‌های روماتولوژی التهابی هم‌چون لوپوس اریتماتوس و آرتریت روماتوئید و غیره، بیماران مبتلا به کانسر و بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده هم‌چون سندرم روده تحریک‌پذیر (IBD)، از مطالعه خارج شدند.

با توجه به مطالعه Roubin و نتایج به‌دست‌آمده در خصوص سطح سرمی AGEs و با استفاده از رابطه تعیین حجم نمونه براساس تعیین میانگین و انحراف یک صفت کمی در جامعه، با در نظر گرفتن خطای نوع اول معادل ۵٪، حجم نمونه برابر با ۸۵ نفر تعیین شد.<sup>۹</sup> در این مطالعه تمام بیماران واجد معیارهای ورود به مطالعه تحت بررسی قرار گرفتند تا حجم نمونه محاسبه شده تکمیل گردید.

از بیماران تحت مطالعه در طی ۱۲ ساعت اول بستری، نمونه خون جهت اندازه‌گیری AGEs و ProBNP دریافت شد و با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ با ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سرم بیماران جدا شده و استفاده از کیت‌های Cusabio ELISA kits (Wuhan Huamei Biotech, Inc., Wuhan, Hubei, China) با روش نیمه‌کمی مقادیر سرمی ProBNP تعیین شد. این کیت‌ها دارای حساسیت و ویژگی بالایی بوده و مقادیر ProBNP در دامنه ۴۷ الی ۳۰۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر را می‌سنجند.

مشابه همین روش برای تعیین مقادیر سرمی AGEs استفاده شد. برای سنجش این بیومارکر نیز از کیت‌های فوق با روش نیمه‌کمی استفاده شد. این کیت‌ها توانایی سنجش AGEs را به ترتیب در دامنه

اکوکاردیوگرافی تعیین می‌شود.<sup>۳</sup> لیکن نگاه فیزیوپاتولوژیک به نارسایی قلب سبب ایجاد حوزه دیگری از شاخص‌های تشخیصی، درمانی و پیش‌آگهی در نارسایی قلب شده است. کشف ردپای این عوامل سبب‌شده دسته دیگری از بیومارکرهای نوروهورموناتل جهت تشخیص، هدف‌گذاری و پایش درمان به‌طور عملی وارد شوند که از آن جمله می‌توان به pro-Brain Natriuretic Peptide (proBNP) اشاره کرد.<sup>۴</sup>

پپتید ناتریوریتیک نوع B (BNP) نوعی پپتید قلبی است که در بیماران با اختلالات عملکرد بطنی افزایش می‌یابد. این ماده در بطن ساخته می‌شود و به‌صورت pre-proBNP آزاد می‌گردد. سپس در پاسخ به کشش میوسیت‌های بطنی، به‌صورت آنزیماتیک به NT-proBNP و BNP شکسته می‌شود. سطح پپتید ناتریوریتیک نوع B یک شاخص کلیدی برای تشخیص، شناسایی، پیش‌آگهی و ارزیابی شدت نارسایی قلبی می‌باشد.<sup>۵</sup>

بررسی‌های بیشتر در این خصوص، محققین را با ترکیبات جدیدتری تحت عنوان Advanced Glycation End-products (AGEs) آشنا نمود. گروه هتروژنی از مولکول‌ها است که حاصل واکنش غیرآنزیماتیک گلیکاسیون و اکسیداسیون پروتئین‌ها، لیپید و اسیدهای نوکلئیک طی واکنش بیوشیمیایی Maillard می‌باشد.<sup>۶</sup> این ترکیبات شامل سه گروه اصلی است: Linking AGEs، Fluorescent cross-Linking AGEs مانند پنتوزیدین و کروسلین، Non-Fluorescent cross-Linking AGEs مانند ایمیدازولیوم دی‌لیزین و Linking AGEs مانند کربوکسی متی‌لیزین - ان (CML) می‌باشند.<sup>۷</sup> AGEs از طریق پیوستن با رسپتور خود (sRAGE) بر روی سلول‌های اندوتلیال، میوسیت و عضلات صاف منجر به القای یک سری از سیگنال‌ها می‌شود که باعث تولید سایتوکین‌های التهابی و رادیکال‌های آزاد (ROS)، آتروژنیزس و تنگی عروق شده و منجر به ناکارآمدی کرونری می‌شود. اختلال در سیستم استول و دیاستول در نتیجه این تغییرات به وجود می‌آید.<sup>۸</sup>

با توجه به نقش عوامل نوروهورموناتل در پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی و شواهدی از ارتباط AGEs با آترواسکلروز بر اساس مطالعات قبلی،<sup>۹-۶</sup> در این مطالعه سعی شده است تا ارتباط AGEs با شدت و علل نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن مورد بررسی قرار گیرد.

آن در جدول ۱ ارایه گردید. به منظور بررسی رابطه میان شدت نارسایی قلبی با شاخص‌های موردنظر در این تحقیق میانگین شاخص‌ها برحسب شدت نارسایی قلبی بررسی شد و نتایج آن در جدول ۲ ارایه شده است. نتایج این جدول نشان می‌دهد که میانگین AGEs در سه گروه نارسایی قلب تفاوت آماری معناداری داشته، هم‌چنین میانگین Pro BNP نیز در سه گروه تفاوت نزدیک به حد معناداری داشته است.

به منظور بررسی رابطه میان درگیری عروق کرونر با شاخص‌های موردنظر در این تحقیق، میانگین شاخص‌ها برحسب وجود یا نبود بیماری عروق کرونر بررسی شد و نتایج آن در جدول ۳ ارایه شده است. نتایج این جدول نشان می‌دهد که میانگین AGEs و Pro BNP در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر در مقایسه با بیماران غیر مبتلا بالاتر بوده ولی این تفاوت در دو گروه ذکرشده از نظر آماری معنادار نبوده است.

جدول ۱: همبستگی میان کسر جهشی و شاخص‌های مورد مطالعه

گروه بیماران	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	P**
تمام بیماران			
(۸۵ بیمار)	LVEF با AGEs	-۰/۲۶۹	*۰/۰۱۳
	LVEF با ProBNP	-۰/۲۵۰	*۰/۰۲۱
بیماران ۵۵ سال و کم‌تر (۴۰ بیمار)			
	LVEF با AGEs	-۰/۴۹۸	*۰/۰۰۲
	LVEF با ProBNP	-۰/۱۴۶	۰/۴۸۷
بیماران بیش‌از ۵۵ سال (۴۵ بیمار)			
	LVEF با AGEs	-۰/۲۹۳	*۰/۰۴۱
	LVEF با ProBNP	-۰/۲۵۸	۰/۰۸۶
بیماران زن (۳۷ بیمار)			
	LVEF با AGEs	-۰/۳۶۰	*۰/۰۲۹
	LVEF با ProBNP	-۰/۱۱۸	۰/۳۶۳
بیماران مرد (۴۸ بیمار)			
	LVEF با AGEs	-۰/۲۲۹	۰/۱۱۸
	LVEF با ProBNP	-۰/۱۶۷	۰/۲۵۶

\* رابطه معنادار \*\* بر اساس آزمون همبستگی پیرسون.

۰/۷۸ الی ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر را دارا بوده و حساسیت و ویژگی بالایی برای تعیین مقادیر این ترکیب دارند. سپس کسر جهشی بطن چپ (LVEF) بیماران با استفاده از اکوکاردیوگرافی تعیین شد و بر این اساس بیماران در سه گروه شامل نارسایی خفیف ( $LVEF \leq 45$ )، متوسط ( $30 \leq LVEF < 45$ ) و شدید ( $LVEF < 30$ ) طبقه‌بندی شدند.

در این مطالعه بیماران ایسکمیک به صورت زیر تعریف شدند: سابقه قلبی و مستند بیماری ایسکمیک قلبی که با آنژیوگرافی تایید شده باشد (وجود تنگی بیش‌از ۵۰٪ در یک یا بیش‌تر از عروق کرونر اصلی اپیکارد)، دارای سابقه ترمیم عروق کرونر مانند بای‌پس گرافت و یا آنژیوپلاستی و بیمارانی که به دلیل دارا بودن اندیکاسیون آنژیوگرافی تشخیصی عروق کرونر (کلاس I و IIa راهنمایی AHA/ACC) در طی مدت بستری تحت آنژیوگرافی قرار گرفته و دارا بودن تنگی بیش‌از ۵۰٪ در یک یا بیش‌تر از عروق کرونر اصلی.

نتایج به دست آمده در خصوص AGEs و ProBNP در گروه‌های مختلف نارسایی قلبی و هم‌چنین در بیماران دچار ایسکمی با غیرایسکمی مقایسه و بررسی شد. برای این منظور از آزمون Student's t-test، ANOVA و آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. حد آماری معنادار در این مطالعه ۰/۰۵ و نرم‌افزار آماری مورد استفاده SPSS ویراست ۱۵ بود.

## یافته‌ها

نتایج حاصل از داده‌های این مطالعه نشان داد که ۸۵ بیمار شامل ۳۷ بیمار (۴۳/۵٪) زن و ۴۸ بیمار (۵۶/۵٪) بیمار مرد بود. میانگین سنی بیماران  $55/8 \pm 13/4$  سال با دامنه ۲۷ الی ۸۴ سال بود. علت نارسایی قلبی در ۵۸ بیمار (۶۸/۲٪) ایسکمی و در ۲۷ بیمار (۳۱/۸٪) غیرایسکمی بود.

میانگین LVEF  $30/7 \pm 11/4$ ٪ بود. بر این اساس در ۲۴ بیمار (۲۸/۲٪) نارسایی قلبی خفیف، در ۲۷ بیمار (۳۱/۸٪) نارسایی قلبی متوسط و در ۳۴ بیمار (۴۰٪) نارسایی قلبی شدید بود. به منظور بررسی رابطه AGEs و ProBNP با LVEF، همبستگی میان LVEF با شاخص‌های مذکور در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج

جدول ۲: مقایسه میانگین شاخص‌های موردنظر (با مقیاس‌های میکروگرم و پیکوگرم در میلی‌لیتر، به ترتیب) در مطالعه برحسب شدت نارسایی قلبی

شاخص مورد بررسی	نارسایی خفیف	نارسایی متوسط	نارسایی شدید	P**
AGES	۱۱/۲±۹/۱	۱۳±۸/۲	۱۷/۴±۸	* < ۰/۰۰۱
ProBNP	۲۶۸±۳۰۴	۳۷۵±۵۹۲	۴۶۱±۵۷۸	۰/۰۸۱

\* تفاوت معنادار (بین هر سه گروه فوق در مقایسه با یکدیگر بر اساس Pos hoc test) \*\* بر اساس آزمون one way ANOVA

جدول ۳: مقایسه میانگین شاخص‌های موردنظر (با مقیاس‌های میکرو و پیکوگرم در میلی‌لیتر، به ترتیب) برحسب وجود یا عدم وجود بیماری عروق کرونر

شاخص مورد بررسی	نارسایی غیرایسکمیک	نارسایی ایسکمیک	P*
AGES	۱۱/۶±۷/۳	۱۶/۸±۹/۸	۰/۱۴۱
ProBNP	۳۴۷±۴۵۶	۳۸۶±۵۶۰	۰/۷۲۴

\* آزمون Student's t-test

۵۵ سال و کمتر و بیش از ۵۵ سال نیز دیده می‌شود. لیکن به دلیل گروه‌بندی بیماران و کاهش حجم نمونه در هر گروه، مشاهده می‌شود که معنادار بودن میان بیومارکرها کم‌تر شده است. با این حال مجموع یافته‌ها در خصوص رابطه بیومارکرها با LVEF در گروه‌های مختلف نیز حاکی رابطه معنادار معکوس میان آن و بیومارکرهای تحت مطالعه و رابطه مستقیم میان بیومارکرها با یکدیگر است.

در تایید رابطه معنادار میان بیومارکرها با شدت نارسایی قلبی مشاهده می‌شود که در بیماران دارای نارسایی شدید قلبی، میانگین AGes و Pro BNP به‌طور معناداری بیش‌تر است. به عبارت دیگر با افزایش شدت نارسایی، غلظت این مارکرها در سرم بیماران افزایش می‌یابد. همچنین میانگین AGes در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر تفاوت آماری معناداری در مقایسه با بیماران غیرمبتلا داشته است. این یافته‌ها ضمن تایید ارتباط بیومارکر فوق با نارسایی شدید قلبی، نشان می‌دهد که حتی ممکن است میان این بیومارکر با ایسکمی قلبی نیز رابطه معناداری وجود داشته باشد.

بررسی مطالعات قبلی در این خصوص نتایج تاییدکننده‌ای را ارائه می‌دهد. در مطالعه Raposeiras-Roubin، سطح سرمی AGes در ۱۰۶ بیمار مبتلا به نارسایی قلبی مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط آن با شدت نارسایی قلبی براساس معیار NYHA، ایسکمی و مرگ بیماران تعیین شد. نتایج این مطالعه نشان داد که در بیماران دچار پیامد مرگ سطح سرمی AGes به‌طور معناداری بیش‌تر بوده است. از سوی دیگر در بیماران دچار نارسایی شدید قلبی سطح سرمی آن بیش‌از بیماران دچار نارسایی قلبی خفیف بوده است، ضمن آن‌که در این بیماران دچار ایسکمی نیز به‌طور معناداری افزایش یافته بود. در این مطالعه میان AGes و Pro BNP رابطه معناداری دیده نشد.<sup>۱۰</sup> در مطالعه Kiuchi بر روی ۸۳ بیمار، نتایج بیانگر سطوح سرمی AGes بالاتر در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر در مقایسه با بیماران

## بحث

یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهند که میان AGes با LVEF رابطه معنادار و معکوسی دیده شده است به‌گونه‌ای که هرچه AGes افزایش می‌یابد LVEF کاهش می‌یابد. از آنجا که LVEF یکی از شاخص‌های اصلی عملکرد قلبی است این یافته نشان می‌دهد که AGes می‌تواند نقش کاربردی در ارزیابی اتیولوژیک (تشخیصی) و پروگنوستیک در نارسایی قلبی و پیامدهای آن داشته باشد. مشابه همین یافته در خصوص رابطه Pro BNP با LVEF دیده شده است. رابطه معکوس میان این دو شاخص نشان از نقش تشخیصی و یا اتیولوژیک آن‌ها در تشخیص و ارزیابی پروگنوز بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن دارد.

یافته‌های این مطالعه نشان داده‌اند که میان AGes با Pro BNP رابطه مستقیم برقرار است به‌گونه‌ای که با افزایش هر یک از این بیومارکرها دیگر بیومارکر نیز به‌طور معناداری افزایش می‌یابد. اهمیت این یافته در این است که در صورت دسترسی به هر یک از نتایج و یا امکانات استفاده از این آزمایشات می‌توان کم‌وبیش اطلاعاتی را در خصوص سایر بیومارکرها استنتاج نمود. نتایج به‌دست‌آمده در خصوص رابطه میان LVEF با بیومارکرها و رابطه میان بیومارکرها در کل بیماران، کم‌وبیش در زیرگروه‌های بیماران شامل بیماران زن، مرد،

شدند و در طی این مدت ۱۱ بیمار (۵/۶٪) دچار نارسایی قلبی شدند. سطح سرمی AGEs در بیمارانی که دچار نارسایی قلبی شدند به طور معناداری از بیمارانی که دچار نارسایی قلبی نشده بودند بالاتر بود به گونه‌ای که AGEs دارای ارزش تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده میزان ابتلا به نارسایی قلبی در این بیماران بیان شد.<sup>۱۴</sup>

با توجه به نقش شناخته‌شده ProBNP در نارسایی قلبی و ارتباط مستقیم آن با بیومارکر مورد مطالعه ما (AGEs)، این بیومارکر می‌تواند به عنوان یک ترکیب سرمی جدید در تشخیص، پیش‌آگهی و پیش‌درمانی در نارسایی قلبی مزمن استفاده گردد. همچنین با توجه به بالاتر بودن سطح AGEs در نارسایی ایسکمی قلبی، ممکن است بتوان از آن در افتراق بین نارسایی‌های قلبی با علل مختلف بهره برد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی و پایان‌نامه در مقطع دکتری تخصصی، تحت عنوان "بررسی ارتباط soluble receptors و Advance glycation end-products (AGES) و Advance glycation end-products (sRAGE) با علل ایسکمیک و شدت نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن مراجعه‌کننده به بیمارستان امام‌خیمینی (ره) طی سال‌های ۹۱-۱۳۹۰" به کد ۱۶۴۲۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

غیرمبتلا به آن بود (۵/۵±۲/۵) در برابر (۲/۸±۰/۵ میلی‌واحد در میلی‌لیتر سرم). میان سطوح سرمی AGEs با تعداد رگ‌های درگیر رابطه مستقیم و معناداری برقرار بود به گونه‌ای که هرچه تعداد رگ‌های درگیر افزایش می‌یافت سطح سرمی AGEs نیز بیش‌تر می‌شد.<sup>۱۱</sup> در مطالعه Hartog که به صورت مروری بر تحقیقات قلبی انجام شده است، تجمع AGEs و فزونی آن در سرم بیماران با تشدید اختلال در عملکرد قلبی همراه بوده و پیش‌آگهی بیماران را بدتر ساخت.<sup>۱۲</sup> در مطالعه Mc Nair، AGEs و Endogenous Secretary Receptor for Advanced Glycation Endproducts (esRAGE) در بیماران دچار انفارکتوس میوکارد بررسی شد.

در این مطالعه ۴۶ بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد و ۲۸ فرد غیرمبتلا به عنوان گروه شاهد وارد تحقیق شدند. نتایج نشان داد که سطح سرمی RAGEs در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد کم‌تر از گروه شاهد بود. لیکن سطوح سرمی AGEs و کمپلکس AGEs-esRAGEs به طور معناداری در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد بیش‌تر بوده است.<sup>۱۳</sup> در مطالعه دیگری که توسط Raposeiras-Roubin بر روی ۱۹۴ بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد در بخش CCU انجام شده است، رابطه میان AGEs و نارسایی قلبی پس‌از انفارکتوس مورد بررسی قرار گرفت. بیماران به مدت یک‌سال پی‌گیری

## References

- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-402.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348(20):2007-18.
- Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(5):314-9.
- Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000;2(3):198-205.
- Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):295-300.
- Ikeda K, Higashi T, Sano H, Jinnouchi Y, Yoshida M, Araki T, et al. N (epsilon)-(carboxymethyl)lysine protein adduct is a major immunological epitope in proteins modified with advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Biochemistry* 1996;35(24):8075-83.
- Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997;99(3):457-68.
- Baidoshvili A, Krijnen PA, Kupreishvili K, Ciurana C, Bleeker W, Nijmeijer R, et al. N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine depositions in intramyocardial blood vessels in human and rat acute myocardial infarction: a predictor or reflection of infarction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(11):2497-503.
- Raposeiras-Roubin S, Rodiño-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, Moure-González M, Seoane-Blanco A, Varela-Román A, et al. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels: New Roles for Soluble RAGE. *Eur J Heart Fail* 2010;12(10):1092-100.
- Raposeiras-Roubin S, Rodiño-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, Moure-González M, Seoane-Blanco A, Varela-Román A, et al. Relation of soluble receptor for advanced glycation end products to predict mortality in patients with chronic heart failure independently of Seattle Heart Failure Score. *Am J Cardiol* 2011;107(6):938-44.
- Kiuchi K, Nejima J, Takano T, Ohta M, Hashimoto H. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker

- of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients. *Heart* 2001;85(1):87-91.
12. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007;9(12): 1146-55.
13. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, Basran RS, Pearce C, Orvold J, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol* 2009;18(4):187-92.
14. Raposeiras-Roubín S, Rodiño-Janeiro BK, Paradela-Dobarro B, Grigorian-Shamagian L, García-Acuña JM, Aguiar-Souto P, et al. Predictive value of advanced glycation end products for the development of post-infarction heart failure: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:102.

## Relationship between advanced glycation end-products with the severity of chronic heart failure in 85 patients

Amir Farhang Zand Parsa  
M.D.<sup>1\*</sup>  
Soudabeh Nejati M.D.<sup>1</sup>  
Alireza Esteghamati M.D.<sup>2</sup>

1- Department of Cardiology, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Endocrinology Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Keshavarz Blvd., Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-61192647  
E-mail: zandparsa@tums.ac.ir

### Abstract

Received: 19 May 2013 Accepted: 06 July 2013 Available online: 01 Nov. 2013

**Background:** Advanced glycation end-products (AGEs) came up with the recent researches regarding new biomarkers for the diagnosis of heart failure. AGEs are the end products of non-enzymatic glycation and oxidation of proteins, lipids and nucleotides during Maillard biochemical reaction. Although it has been known that AGEs have a role in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), information regarding its role and its pathogenetic mechanism is very limited. The aim of this study was to find any relationship between AGEs with the etiology and severity of chronic heart failure.

**Methods:** This study is a prospective cross sectional study that enrolled 85 patients with chronic heart failure. Measurement of left ventricle ejection fraction (LVEF) was done by echocardiography. Blood samples were collected for measuring AGEs just before or after echocardiography assessment (in the same session). Measurement of AGEs was done by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The relationship between AGEs with the severity of CHF and as well as the etiology of CHF were evaluated via SPSS-15.

**Results:** Of 85 patients 48 (56.5%) patients were male and 37 (43.5%) were female; Mean±SD of their ages was 55.8±13.4 years old (ranges from 27 to 84 years). Correlation coefficient between LVEF and AGEs was 0.269 (P=0.013). Mean of AGEs in patients with and without ischemic etiology of their heart failure were 16.8±9.8µg/ml and 11.6±7.3 µg/ml, respectively. Although trend was in favor of ischemic heart failure, the difference between two groups was not statistically significant (P= 0.141).

**Conclusion:** According to this study the rate of AGEs could be helpful in the diagnosis and assessment of severity of CHF. Based on our findings, higher blood levels of AGEs in the ischemic CHF cases, also it could be concluded that in the future this marker may be used for etiologic differentiation of heart failure syndrome.

**Keywords:** advanced glycation end-products, coronary artery disease, heart failure, ischemic cardiomyopathy.