

## تحقیقی

# میزان هموسیستئین و HsCRP در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک و ارتباط آن با عوامل خطر قلبی - عروقی و فعالیت بیماری

دکتر سیما صدیقی\*<sup>۱</sup>، دکتر سمیه سدنی<sup>۲</sup>، دکتر زهرا رضایی یزدی<sup>۳</sup>، دکتر محمد رضا هاتف<sup>۴</sup>

دکتر جلیل توکلی افشار<sup>۴</sup>، دکتر محمودرضا آذر پژوه<sup>۴</sup>، دکتر مهرداد آقایی<sup>۱</sup>، دکتر حبیب الله اسماعیلی<sup>۵</sup>

۱- فوق تخصص روماتولوژی، استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- پزشک عمومی، کارشناس پژوهشی واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۳- فوق تخصص روماتولوژی، دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۴- متخصص مغز و اعصاب، استادیار گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۵- متخصص اپیدمیولوژی و آمار، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

## چکیده

**زمینه و هدف:** لوپوس اریتماتوز سیستمیک یک بیماری التهابی چند سیستمی با علت ناشناخته می‌باشد. در بیماران مبتلا به لوپوس بیماری قلبی و عروقی علت اصلی افزایش مرگ و میر و ناتوانی محسوب می‌شود. HsCRP یک عامل التهابی تحت بالینی بوده و نقش یک عامل پیش‌آگهی کننده غیروابسته برای آترواسکلروزیس را در این بیماران ایفا می‌کند و افزایش هموسیستئین نیز می‌تواند باعث بیماری عروق کاروتید و انفارکتوس قلب و ترومبوز وریدهای عمقی شود. این مطالعه به منظور تعیین میزان هموسیستئین و HsCRP در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک و ارتباط آن با عوامل خطر قلبی و عروقی و فعالیت بیماری انجام گردید.

**روش بررسی:** این مطالعه مورد شاهدهی روی ۶۰ بیمار (۵۵ زن و ۵ مرد) مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و ۳۰ فرد سالم (۲۶ زن و ۴ مرد) طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۶ انجام شد. میزان هموسیستئین و HsCRP اندازه‌گیری شد. میزان LDL، تری‌گلیسیرید، پرفشاری خون و نمایه توده بدنی برای افراد مورد مطالعه تعیین گردید. فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک توسط فرم‌های SLEDAI ارزیابی شد و بیمارانی که اسکور بیشتر یا مساوی ۱۰ داشتند؛ به عنوان بیماری فعال در نظر گرفته شدند.

**یافته‌ها:** متوسط سن در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $28/8 \pm 10/3$  سال و  $33/8 \pm 9/13$  سال بود. میانگین HsCRP در گروه شاهد  $1/05 \pm 2/1$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مقایسه با گروه مورد با میزان  $3 \pm 2/42$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعیین شد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین هموسیستئین در گروه شاهد  $12/3 \pm 1/93$  میکرومول در دسی‌لیتر در مقایسه با گروه مورد با میزان  $24 \pm 8/13$  میکرومول در دسی‌لیتر تعیین گردید ( $P < 0/001$ ). بیماری غیرفعال در ۴۴ بیمار (۷۳/۳ درصد) و بیماری فعال در ۱۶ بیمار (۲۶/۸ درصد) دیده شد. فعالیت بیماری SLE بر مبنای متوسط SLEDAI Score معادل ۱۵/۳۷ بود و رابطه خطی معنی‌داری بین میزان هموسیستئین و HsCRP با فعالیت بیماری SLE یافت نشد. میزان LDL، تری‌گلیسیرید و پرفشاری خون از گروه مورد از عوامل خطر قلبی و عروقی با هموسیستئین ارتباط آماری معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ). HsCRP با BMI و افزایش تری‌گلیسیرید ارتباط آماری معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط خطی معنی‌داری بین میزان هموسیستئین و HsCRP با فعالیت بیماری SLE وجود نداشت؛ اما بین عوامل خطر قلبی و عروقی با هموسیستئین و HsCRP ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت.

**کلید واژه‌ها:** لوپوس اریتماتوز سیستمیک، هموسیستئین، HsCRP، فعالیت بیماری

\* نویسنده مسؤول: دکتر سیما صدیقی، پست الکترونیکی: [simasedighy@yahoo.com](mailto:simasedighy@yahoo.com)

نشانی: گرگان، عدالت ۱۱، ساختمان پزشکان مهستان، مطب دکتر سیما صدیقی، تلفن ۲۳۴۲۸۷۸-۰۱۷۱، شماره ۲۳۳۳۸۲۲

وصول مقاله: ۸۸/۷/۱۳، اصلاح نهایی: ۸۹/۴/۱، پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۱۶

## مقدمه

می‌باشد. در حالی که هیپرهموسیستئینی خفیف در ۵ تا ۷ درصد جمعیت نرمال دیده می‌شود (۸). افزایش غلظت هموسیستئین در بیماران مبتلا به SLE ممکن است نشانگر آن باشد که این بیماران در معرض خطر ابتلا به آترواسکلروزیس زودرس هستند (۹).

HsCRP یک عامل تحت بالینی التهابی می‌باشد و نقش مهم در فرایند آترواسکلروزیس ایفا می‌کند. لذا با اندازه‌گیری این عامل و بررسی ارتباط آن با فعالیت بیماری SLE می‌توان سیر بالینی و پیش‌آگهی بیماران را ارزیابی نمود (۱۰). انجمن قلب آمریکا به تازگی اندازه‌گیری CRP برای تعیین عوامل خطر بیماری قلبی و عروقی را توصیه می‌نماید (۱۱).

در این مطالعه عوامل خطر برای بیماران قلبی و عروقی همچون دیابت، افزایش فشارخون، افزایش LDL (لیپوپروتئین با دانسیته پایین)، افزایش تری‌گلیسرید و چاقی و مصرف داروی آنتی‌مالاریا و کورتون و همچنین عوامل خطر نان‌ترادیشنال یا جدید (Novel) همچون هموسیستئین و HsCRP مورد بررسی قرار گرفت و سپس ارتباط عوامل قلبی و عروقی و فعالیت بیماری SLE با HsCRP و هموسیستئین مورد ارزیابی قرار گرفت.

## روش بررسی

این مطالعه مورد شاهدی روی ۶۰ بیمار (۵۵ زن و ۵ مرد) مبتلا به SLE مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد در فاصله زمانی فروردین ۱۳۸۶ تا فروردین ۱۳۸۷ انجام شد. ۳۰ کارمند سالم کلینیک (۲۶ زن و ۴ مرد) که از نظر سن و جنس مشابه گروه بیمار بودند؛ به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. گروه شاهد از طریق مصاحبه و معاینه انتخاب شدند. این افراد در زمان انجام آزمایش هیچ نوع بیماری حاد یا مزمن و یا مصرف دارو نداشتند.

معیارهای خروج بیماران از مطالعه شامل حاملگی، بیماری‌های همزمان روماتولوژیک و بدخیمی بود.

از هر فرد شرح حال پزشکی گرفته شد. برای همه افراد مورد مطالعه معاینه فیزیکی و الکتروکاردیوگرام انجام و نمونه خون وریدی ناشتا به میزان ۱۰ سی‌سی تهیه شد. بلافاصله نمونه خون افراد مورد مطالعه سانتریفوژ و سرم آن جدا شد و

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری التهابی چندسیستمی با علت ناشناخته و تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی متغیر بوده که سیر بالینی و پیش‌آگهی آن در بیماران مختلف متفاوت است. بیماری کرونر قلب (CAD) علت مهم ناتوانی و مرگ و میر در بیماران مبتلا به SLE می‌باشد (۱).

خطر انفارکتوس میوکارد در بیماران مبتلا به SLE ۹ تا ۵۰ برابر بیش از افراد سالم است (۲). آترواسکلروزیس یک بیماری التهابی محسوب شده و به طور زودرس در بیماران مبتلا به SLE رخ می‌دهد (۳).

گرچه بیماران مبتلا به SLE عامل خطر قلبی و عروقی معمولی بیشتری برای حوادث قلبی و عروقی نسبت به گروه شاهد دارند؛ اما خطر حوادث قلبی عروقی ۱۰ ساله که توسط عوامل خطر فارمینگهام مشخص می‌شود؛ مشابه گروه شاهد است (۴).

در بیماران مبتلا به SLE بیماری قلبی و عروقی علت اصلی افزایش مرگ و میر و ناتوانی محسوب می‌شود. شیوع حوادث وابسته به عروق کرونری در بیماران مبتلا به SLE ۱۰-۶ درصد تخمین زده شده است و زنان جوان مبتلا به SLE خطر ۵۰-۴۰ برابر افزایش یافته برای حوادث کرونری را دارا می‌باشند (۵).

بنابراین مارک‌های حساس تر و اختصاصی تر همچون عوامل خطر جدید یا غیرترادیشنال برای توجیه خطر افزایش یافته حوادث قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به SLE لازم است. هموسیستئین (HCY) یک محصول اسید آمینه حاوی سولفور از متابولیسم میتوین است. سطح پلاسمایی هموسیستئین تحت تاثیر عوامل محیطی و ژنتیکی می‌باشد. در افرادی که به طور ژنتیکی افزایش میزان پلاسمایی هموسیستئین همراه با دفع هموسیستئین از ادرار (هموسیستینوریا) دارند؛ بیماری زودرس انسدادی عروق گزارش شده است که نشانگر نقش هیپرهموسیستئینی در ایجاد و پیشرفت حوادث قلبی و عروقی می‌باشد (۶).

حد نرمال هموسیستئین بین ۵ تا ۱۵ میکرومول در لیتر در نظر گرفته می‌شود و تقریباً این میزان در زنان ۱۵-۱۰ درصد پایین تر از مردان می‌باشد (۷). هیپرهموسیستئینی شدید نادر

در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری گردید. سرم از نظر پروفیل لیپید و FBS بررسی شد. از کیت CRP high sensitive (ELISA) برای سنجش کمی HsCRP تهیه شده از شرکت HMBURG IBL استفاده شد. هموسیستئین توسط کیت الیزا تهیه شده از شرکت Bender med systems اندازه گیری شد.

بیماران دارای حداقل ۴ معیار یا بیشتر از کرایتریاهای ACR (American College of Rheumatology) در تشخیص بیماری لوپوس را داشتند (۱۰).

فعالیت بیماری SLE توسط سیستم درجه بندی SLEDAI تعیین شد. میزان کمتر از ۱۰ به عنوان بیماری غیرفعال و میزان بالاتر یا مساوی ۱۰ به عنوان بیماری فعال محسوب گردید (۱۲).

میزان HsCRP کمتر از ۱ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان عامل خطر پایین، ۲/۹-۱ میلی گرم در دسی لیتر عامل خطر متوسط و بیشتر از ۳ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان عامل خطر بالا برای بیماری قلبی و عروقی بر اساس استاندارد کیت های آزمایش کننده تعیین گردید (۱۱). هموسیستئین در چهار محدوده خفیف، متوسط، بینابینی و شدید به ترتیب با مقادیر ۰-۱۵، ۱۵-۳۰، ۳۰-۱۰۰ و بیش از ۱۰۰ میکرومول در لیتر تقسیم بندی شد (۱۳).

وزن و قد برای دو گروه مورد و شاهد اندازه گیری و نمایه توده بدنی براساس آن محاسبه گردید.

فشارخون در دو نوبت به فاصله ۵ دقیقه بعد از استراحت کامل ده دقیقه ای فرد، اندازه گیری شد. مصرف کنندگان داروهای ضد فشارخون و افراد با فشارخون سیستولیک حداقل ۱۴۰ میلی متر جیوه یا فشارخون دیاستولیک حداقل ۹۰ میلی متر جیوه، به عنوان افراد با فشارخون بالا در نظر گرفته شدند.

وجود سابقه عوامل خطر قلبی و عروقی برای دو گروه مورد و شاهد در پرسشنامه ثبت گردید. این عوامل خطر شامل سابقه دیابت، پرفشاری خون، منوپوز زودرس (قطع قاعدگی زیر سن ۴۵ سالگی)، سابقه قلبی سکته قلبی، سابقه جراحی بای پاس کرونر و سابقه فامیلی بیماری های قلبی نظیر انفارکتوس قلبی و مرگ ناگهانی در اقوام مرد درجه اول جوان تر از ۵۵ سال و در اقوام زن درجه اول جوان تر از ۶۵ سال

در نظر گرفته شد.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و آزمون های آماری t-student، Chi-Square، Mann-Whitney و همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

میانگین سنی گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲۸/۸±۱۰/۳ سال (دامنه سنی ۱۴-۵۲ سال) و ۳۳/۸±۹/۱۳ سال (دامنه سنی ۱۸-۴۸ سال) بود که از نظر آماری معنی داری نبود.

میانگین BMI در گروه مورد ۲۳/۹۴±۵/۱۹ کیلوگرم بر مترمربع و در گروه شاهد ۲۴/۳ کیلوگرم بر مترمربع تعیین شد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

میانگین مدت بیماری ۵۷/۸±۶/۹ ماه بود. حداقل مدت بیماری ۵ ماه و حداکثر ۲۸۸ ماه بود.

بیماری غیرفعال در ۴۴ بیمار (۷۳/۳ درصد) و بیماری فعال در ۱۶ بیمار (۲۶/۸ درصد) دیده شد.

میانگین هموسیستئین در گروه شاهد و مورد به ترتیب ۱۲/۳±۱/۹۳ و ۲۴±۸/۱۳ میکرومول در لیتر تعیین گردید (P<۰/۰۰۱). میزان هموسیستئین به ترتیب در ۲، ۵۰ و ۷ فرد از گروه مورد در محدوده های خفیف، متوسط و بینابینی قرار داشت. هموسیستئین هیچ کدام از بیماران مبتلا به SLE در محدوده شدید نبود.

میانگین HsCRP در گروه شاهد و مورد به ترتیب ۱/۵۸±۲/۱ و ۳±۲/۴۲ میلی گرم در دسی لیتر تعیین شد. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

فعالیت بیماری SLE بر مبنای متوسط SLEDAI Score معادل ۱۵/۳۷ بود و رابطه خطی معنی داری بین میزان هموسیستئین و HsCRP با فعالیت بیماری SLE یافت نشد.

میزان متوسط FBS در گروه مورد و شاهد ۸۴/۴±۱۸/۱ و ۷۴±۱۸/۴ میلی گرم در دسی لیتر تعیین شد (P=۰/۰۰۴).

میزان متوسط تری گلیسرید در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱۳۵±۴۵/۵ و ۸۳/۹±۳۷/۷ میلی گرم در دسی لیتر بود (P<۰/۰۰۱).

میزان متوسط LDL در گروه مورد ۱۲۱/۷±۳۲/۵ و در گروه شاهد ۹۵/۶±۴۲/۹ میلی گرم در دسی لیتر تعیین شد

مورد شاهدهی انجام شد؛ ارتباط مثبت بین میزان HsCRP و فعالیت بیماری یافت شد که با نتایج مطالعه ما هم خوانی ندارد. همچنین میزان خطر عوامل قلبی و عروقی در گروه بیماران همانند مطالعه ما بیشتر از گروه شاهد بود.

بیماری‌های کرونری قلب یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در بیماران مبتلا به SLE می‌باشد که تحت تاثیر عوامل محیطی و ژنتیکی است. از جمله عوامل محیطی که در افزایش بروز بیماری‌های قلبی و عروقی در این بیماران دخیل است؛ افزایش میزان هموسیستین خون می‌باشد. زیرا هموسیستین عاملی پروآتروژنیک بوده و از طرفی باعث اختلال عملکرد سلول‌های آندوتلیال و فعال شدن پلاکت‌ها و تشکیل لخته یا ترومبوس می‌گردد و حتی افزایش خفیف در میزان هموسیستین می‌تواند باعث بیماری عروقی کاروتید، انفارکتوس قلب و ترومبوز وریدهای عمقی شود.

در مطالعه ما ارتباطی بین افزایش هموسیستین و جنسیت یافت نشد. در حالی که مطالعات دیگر نشان‌دهنده ارتباط هموسیستین با جنس بوده و در زنان حدود ۲۵ درصد بیشتر در زمان قبل از منوپوز دیده می‌شود (۱۷).

اگرچه در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین HsCRP با فعالیت بیماری SLE وجود نداشت؛ اما میزان HsCRP بیماران بالاتر از گروه شاهد بود و می‌توان آن را به عنوان عاملی برای اختلال عمل سلول آندوتلیال و در نتیجه آتروسکلروزیس معرفی کرد. تشکیل پلاک آتروسکلروتیک در بیماری SLE در ایجاد عوارض ناشی از بیماری اهمیت ویژه‌ای دارد و اگر میزان HsCRP بالا باشد؛ خطر حوادث قلبی جدی‌تر و شدیدتر می‌شود. در این مطالعه افزایش HsCRP به عنوان بهترین عامل پیش‌آگهی کننده برای بیماری قلبی و عروقی شناسایی شد.

در این مطالعه عوامل خطر قلبی و عروقی نظیر افزایش قندخون ناشتا، LDL، تری‌گلیسیرید و فشارخون در بیماران مبتلا به لوپوس بیشتر از گروه شاهد بود که شاید به علت مصرف پردنیزولون در اکثر این بیماران باشد و این مساله می‌تواند توجیه کننده خطر بالای این بیماران در حوادث قلبی و بیماری باشد. همچنین منوپوز زودرس در بیماران شایع‌تر از گروه شاهد بود که می‌تواند در نتیجه فعالیت بالای بیماری

(P<۰/۰۰۱).

میزان متوسط HDL در گروه مورد ۴۴/۷±۹/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه شاهد ۴۳/۵±۴/۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تعیین شد و از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود.

در گروه مورد ۱۳ نفر (۲۱/۷ درصد) دارای پرفشاری خون بودند و در گروه شاهد فقط ۲ نفر (۶/۷ درصد) به پرفشاری خون مبتلا بودند. فقط میزان LDL، تری‌گلیسیرید و پرفشاری خون از گروه مورد از عوامل خطر قلبی و عروقی با هموسیستین ارتباط آماری معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۵). HsCRP با BMI و افزایش تری‌گلیسیرید ارتباط آماری معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۵).

### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط خطی معنی‌داری بین میزان هموسیستین و HsCRP با فعالیت بیماری SLE وجود ندارد.

نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه Barnes و همکاران (۱۴) و مطالعه Lee و همکاران (۱۵) مشابهت داشته؛ اما با نتایج مطالعه Panafidina (۱۶) مشابهت نداشت.

در مطالعه Barnes و همکاران (۱۴) در سال ۲۰۰۵ که روی ۲۱۳ بیمار مبتلا به لوپوس و ۱۳۴ فرد شاهد سالم، ارتباط HsCRP و شدت خطر قلبی عروقی و فعالیت بیماری لوپوس انجام شد؛ نشان داد که همانند مطالعه ما میزان بالای HsCRP ارتباطی با فعالیت بیماری نداشته است. ولیکن HsCRP ارتباط آماری معنی‌داری با عوامل خطر قلبی و عروقی شامل وزن بدن، پرفشاری خون، آپولیپوپروتئین A1 و استفاده از داروهای آنتی‌مالاریا وجود داشت. همچنین این مطالعه نشان داد که اندازه‌گیری HsCRP یک مارکر با ارزش برای ارزیابی فعالیت بیماری لوپوس نمی‌باشد. ولیکن برای ارزیابی خطر قلبی عروقی ارزشمند است که با یافته مطالعه ما هم خوانی دارد.

مطالعه Lee و همکاران (۱۵) روی ۳۵ فرد مبتلا به لوپوس و ۳۵ فرد شاهد نشان داد که میزان هموسیستین در بیماران با اختلاف معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود و ارتباطی بین هموسیستین و فعالیت بیماری یافت نشد. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه ما مطابقت دارد.

مطالعه Panafidina (۱۶) در سال ۲۰۰۶ که به صورت

که ضدلیپیدند، می‌توانند سود برند. در نتیجه HsCRP می‌تواند یک نشانگر برای افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به لوپوس محسوب شود و بیمارانی که حتی بیماری قلبی و عروقی آشکاری ندارند؛ شناسایی و مورد درمان قرار گیرند (۲۱). افزایش میزان HsCRP می‌تواند یک عامل پیش‌آگهی کننده غیروابسته برای خطر افزایش یافته قلبی و عروقی حتی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک باشد. همچنین دیده شده که افزایش میزان HsCRP با چاقی شکمی در بیماران با اختلالات چربی آتروژنیک ارتباط دارد (۱۹).

در مطالعه ما HsCRP با نمایه توده بدنی و افزایش تری‌گلیسیرید ارتباط داشت. درمان زودرس با ورزش منظم و رژیم غذایی کم‌چرب در این بیماران می‌تواند از حوادث قلبی و عروقی جلوگیری به عمل آورد.

استفاده از مکمل‌های اسیدفولیک، B6 و B12 و ترکیبات استاتین می‌تواند سبب کاهش ناتوانی و مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی و عروقی و ترومبوتیک شود و از ضایعات جدید عروق کرونر در افراد با سابقه بیماری قلبی و عروقی نیز پیشگیری نماید.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط خطی معنی‌داری بین میزان هموسیستین و HsCRP با فعالیت بیماری SLE وجود نداشت؛ اما بین عوامل خطر قلبی و عروقی با هموسیستین و HsCRP ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه برای اخذ درجه فوق‌تخصص روماتولوژی بود. بدین وسیله از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند؛ سپاسگزاری می‌گردد.

## References

1. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976 Feb;60(2):221-5.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, 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 Jan 28;107(3):499-511.
3. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis

و استفاده از کورتون و سیکلوفسفامید در آنان باشد. منوپوز زودرس یکی از عوامل خطر پیشرفت آترواسکلروزیس زودرس در بیماران مبتلا به SLE است. در مطالعه ما مشخص شد که از میان عوامل خطر قلبی و عروقی فقط پرفشاری خون و تری‌گلیسیرید با هموسیستین ارتباط آماری معنی‌داری داشت و هیچ ارتباطی بین فعالیت بیماری SLE و هموسیستین پیدا نشد. با کنترل هیپرلیپیدمی و پرفشاری خون توسط درمان‌های دارویی و رژیم غذایی، ورزش و درمان‌های دارویی در این بیماران می‌توان خطر بیماری‌های قلبی و عروقی را کاهش داد. همچنین می‌توان هموسیستین را به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده در بروز مرگ و میر بیماری‌های قلبی و عروقی و بستری شدن این بیماران در نظر گرفت (۱۸).

افزایش در میزان هموسیستین یک عامل خطر مهم برای حوادث قلبی و عروقی راجعه می‌باشد و هیپرهموسیستینمی نقش مهمی در ایجاد حوادث جدید قلبی و عروقی در بیماری کرونری قلب دارد (۱۹). همچنین استفاده از HsCRP به عنوان یک عامل کمکی همراه با بررسی لیپیدهای سرم نقش مهمی در جلوگیری اولیه و بهبود پیش‌آگهی کلی بیمارانی که صرفاً توسط اندازه‌گیری لیپیدهای سرم خطر افزایش یافته قلبی و عروقی آنها تأیید نمی‌شود؛ دارد. این توصیه به خصوص در بیمارانی که میزان LDL کلسترول سرم کمتر از ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر دارند؛ اما میزان HsCRP آنها بیشتر از ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد؛ صدق می‌کند و این گروه به عنوان جمعیت پرخطر برای بیماری قلبی و عروقی در نظر گرفته می‌شوند (۲۰). بیماران با میزان LDL که کلسترول پایینی دارند؛ اما میزان HsCRP بالایی دارند؛ از درمان با استاتین‌ها

in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000 May;26(2):257-78.

4. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3159-67.

5. Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2005 Sep;105(9):409-16.

6. Cesari M, Rossi GP, Sticchi D, Pessina AC. Is homocysteine

important as risk factor for coronary heart disease? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Apr;15(2):140-7.

7. Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2000 Jul 15;152(2):140-8.

8. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998 Apr 9;338(15):1042-50.

9. Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2220-7.

10. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1135-43.

11. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, 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 Jan 28;107(3):499-511.

12. Petri M. Lupus in Baltimore: evidence-based 'clinical pearls' from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2005;14(12):970-3.

13. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr.* 1992 Jul;12:279-98.

14. Barnes EV, Narain S, Naranjo A, Shuster J, Segal MS, Sobel ES, et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus.* 2005;14(8):576-

82.

15. Lee AB, Godfrey T, Rowley KG, Karschimkus CS, Dragicevic G, Romas E, et al. Traditional risk factor assessment does not capture the extent of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Intern Med J.* 2006 Apr;36(4):237-43.

16. Panafidina TA, Popkova TV, Alekberova ZS, Novikova PS, Mach ES, Aleksandrova EN, et al. [The significance of cardiovascular risk factors and C-reactive protein to the development of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus]. *Klin Med (Mosk).* 2006;84(10):49-54. [Article in Russian]

17. Giltay EJ, Verhoef P, Gooren LJ, Geleijnse JM, Schouten EG, Stehouwer CD. Oral and transdermal estrogens both lower plasma total homocysteine in male-to-female transsexuals. *Atherosclerosis.* 2003 May;168(1):139-46.

18. Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygård O, Refsum H, Ueland PM. Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 24;162(12):1374-81.

19. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jun;21(6):961-7.

20. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):363-9.

21. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):20-8.

## Original Paper

# Homocysteine and high sensitivity C –reactive protein in patients with systemic lupus erythematosus, and their relation with diseases activity and cardiovascular risk factors

Sedighy S (MD)\*<sup>1</sup>, Sadani S (MD)<sup>2</sup>, Rezaii Yazdi Z (MD)<sup>3</sup>, Hatef MR (MD)<sup>3</sup>  
Tavakoli Afshar J (MD)<sup>3</sup>, Azarpazhoh MR (MD)<sup>4</sup>, Aghai M (MD)<sup>1</sup>, Esmaeili H (PhD)<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>2</sup>General Physician, Clinical Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>3</sup>Associate Professor, Department of Rheumatology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. <sup>4</sup>Assistant Professor, Department of Neurology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. <sup>5</sup>Epidemiologist, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

## Abstract

**Background and Objective:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory multi-system disease with an unknown origin. In patients with lupus disease cardiovascular events is an important cause of mortality and morbidity. This study carried out to measurement of high sensitivity C –reactive protein (HsCRP) and homocysteine in patients with SLE and their relation with diseases activity and cardiovascular risk factors.

**Materials and Methods:** This case control study carried out on 60 patients (55 females and 5 males) with lupus disease which referred to Clinical Research Center of Rheumatology, Mashhad, Iran and 30 controls (26 females and 4 males) during 2007-08. Information of subjects were gathered using SLEDAI questionnaire. HsCRP and homocysteine of subjects were measured. The level of low density lipoprotein (LDL), Triglycerid, hypertension and Body mass index (BMI) was assessed. Systemic lupus erythematosus activity was assessed by using SLEDAI so that if the score was higher than 10, lupus was called as active disease.

**Results:** Mean age was 28.8±10.3 and 33.8±9.13 years in SLE and control groups respectively. The mean of HsCRP in SLE patients were 3±2.42 mg/dl versus in controls were 1.58±2.1. The serum level of homocysteine were 12.3±1.93 µmol/L and 24±8.13 µmol/L in SLE patients and controls (P<0.001). Mean disease activity was 15.37. There was no any association between homocysteine and HsCRP and disease activity. LDL, Triglycerid, hypertension had significant association with homocystein (P<0.05). BMI and Triglycerid had significant association with HsCRP (P<0.05).

**Conclusion:** This study showed that there is no linear significant correlation between homocysteine, HsCRP and disease activity, but there is significant correlation between increase of homocysteine and HsCRP and cardiovascular risk factors.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Homocysteine, HsCRP, Disease activity

\* **Corresponding Author:** Sedighy S (MD), E-mail: simasedighy@yahoo.com

Received 5 October 2009

Revised 22 June 2010

Accepted 7 August 2010