مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
دوره ۱۴، شماره ۵۴ ، بهار ۱۳۸۵، صفحات ۱ تا ۹

ارتباط سطح سرمی تری‌گلیسیرید، لیپو پروتئین با دانسیته‌ی بالا، تومورنکروز فاکتور آلفا و رسپتورهای محلول آن با فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک

دکتر فرهاد غریبدوست*، دکتر منصور کریمی‌فر، دکتر محمود اکبریان*، دکتر علی پاشا میثمی***، دکتر فرهاد شهرام*، دکترفریدون دواچی*، دکتر احمدرضا جمشیدی****، دکتر معصومه اخلاقی*****، دکترعبدالهادی ناجی*، دکتر شهرزاد خسروی********

نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روماتولوژی mansoor_karimifar@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۳/۱۸ پذیرش: ۸۵/۵/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: *بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، بیماری است که می‌تواند فرد را دچار عوارض تهدید کننده‌ی حیات کند. با توجه به شواهدی مبنی بر نقش مهم اندازه‌گیری سطح سرمی تری گلسیرید (TG) و لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL) و تومورنکروز فاکتور آلفا (TNF-α) و رسپتورهای محلول نوع ۱ و ۲ آن در ارزیابی فعالیت لوپوس، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین عوامل مذکور با فعالیت لوپوس در سال ۱۳۸۴ در تهران انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه‌ی مقطعی از ۸۶ بیمار مبتلا به SLE که بر اساس معیارهای ورود به مطالعه به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شده بودند، نمونه‌های خون ناشتا تهیه و فعالیت بیماری با روش (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI]) محاسبه و کسب امتیاز ۶ و بالاتر به عنوان لوپوس فعال و امتیاز کمتر از ۶ به عنوان لوپوس خاموش تلقی شد. سطح سرمی TNF-α ، sTNFR1 و sTNFR2 به روش الیزا (Bender Medsystem) و سطح چربی‌های خون (TG و HDL) بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی به وسیله‌ی تست‌های مرسوم شیمیایی اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری تی، من ویتنی و ضریب همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.*

یافته‌ها: *٤٦ نفر (۵۳/۵ درصد) از افراد دارای بیماری غیر فعال و ٤٠ نفر (٤٦/٥ درصد) دارای بیماری فعال بودند. سطح TG با فعالیت بیماری، sTNFR2 (P= ۰/۰۰۱) و TNF-α (P= ۰/۰۱) ارتباط معنی‌دار مستقیم داشت. برعکس سطح سرمی HDL با SLEDAI (P= ۰/۰۰۷)، TNF-α (P= ۰/۰۱) و sTNFR1 (P= ۰/۰۰۱) ارتباط معکوس داشت. بین TG و HDL با sTNFR2 ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. استفاده از آنالیز رگرسیون چند متغیره‌ی خطی نشان داد که سه متغیر TG، sTNFR1 و sTNFR2 برای پیش‌گویی فعالیت بیماری، در مدل نهایی نگه داشته می‌شوند و TNF-α و HDL از مدل خارج می‌شوند.*

نتیجه‌گیری: *دیس لیپوپروتئینمی (افزایش TG و کاهش HDL) با فعالیت بیماری SLE ارتباط مستقیم دارد که به دنبال افزایش فعالیت TNF-α و رسپتورهای محلول آن صورت می‌گیرد. بر این اساس سطح سرمی TG ، HDL ، TNF-α و رسپتورهای محلول آن با فعالیت لوپوس ارتباط داشته و شاخص‌های با ارزشی برای ارزیابی فعالیت بیماری لوپوس می باشند.*

واژگان کلیدی: لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) ، تری گلیسیرید (TG) ، لیپو پروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL)، تومورنکروزفاکتورآلفا (TNF-α)، رسپتورهای محلول تومور نکروز فاکتور آلفا (sTNFR1، sTNFR2)، اندیکس فعالیت لوپوس

---

* فوق تخصص روماتولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
** فلوشیپ رماتولوژی، مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
***متخصص پزشکی اجتماعی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
****فوق تخصص روماتولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
***** فوق تخصص روماتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
****** پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات روماتولوژی

مقدمه

بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) می‌تواند بسیار خطرناک و تهدید کننده‌ی حیات باشد، از این رو تشخیص و درمان زودرس این بیماری امری ضروری و در این راستا، تشخیص بیماری با انجام آزمایش‌های ساده و به کارگیری اقدامات لازم در درمان بیماری از اهمیت بسیاری برخوردار است (۵ـ۱). تومور نکروز فاکتور آلفا (Tumor Necrosis Factor Alfa [TNF-α]) یک سیتوکین پیش التهابی است که به وسیله‌ی بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شود. تصور می‌شود ماکروفاژها سلول‌های اصلی تولید کننده‌ی TNF-α باشند. این سیتوکین دارای یک ظرفیت القایی دیس لیپوپروتئینمی، مقاومت به انسولین و فعالیت سلول‌های اندوتلیال می‌باشد و در پلاک آترواسکلروتیک هم حضور دارد. TNF-α اثرات خود را از طریق دو نوع رسپتور محلول نوع ۱ تومور نکروز فاکتور آلفا (P60 یا sTNFR1=P55) و رسپتور محلول نوع ۲ تومور نکروز فاکتور آلفا (P80 یاsTNFR2= P75) اعمال می‌کند. این رسپتورها در سطح اکثر سلول‌ها ظاهر و به عنوان جزیی از روند پاسخ به TNF-α وارد جریان خون می‌شوند (۱). در بیماری لوپوس نظیر سایر حالات التهابی، مقدار رسپتورهای محلول TNF-α در خون و معمولاً موازی با مقدار TNF-α در گردش خون افزایش می‌یابد (۱،۲).

دیس لیپوپروتئینمی در SLE شامل افزایش تری گلیسرید (TG) وکاهش لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL) می‌باشد که با فعالیت بیماری و نیز فعالیت سیستم TNF-α ارتباط نزدیکی داشته و می‌تواند نشانه‌ای از درگیری کلیه و قلب باشد (۳). مقادیر کم HDL با فعالیت بیماری SLE مرتبط می‌باشد. در واقع HDL یک ماده‌ی محافظت کننده از عروق می‌باشد که باعث حرکت کلسترول از عروق آترواسکلروتیک به کبد می‌شود و با خاصیت ضد التهابی خود موجب مهار چسبندگی سلول‌های اندوتلیال می‌گردد. به علاوه HDL مرتبط با آپولیپوپروتئین AI باعث کاهش تولید TNF-α از طریق مهار تماس سلول‌های T محرک منوسیت‌ها می‌گردد. به نظر می‌رسد کاهش HDL پی‌آمد بعدی SLE فعال باشد، اما ممکن است به طور غیر مستقیم در افزایش التهاب در SLE نیز دخیل باشد. یکی از اولین اثراتی که به TNF-α نسبت داده می‌شود، توانایی مهار لیپوپروتئین لیپاز (LPL) می باشد (آنزیم مهمی که باعث کاهش TG غنی از لیپوپروتئین با دانسیته‌ی خیلی پایین [VLDL] در گردش خون می‌شود). در بیماران لوپوسی فعالیت LPL مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص شده است که فعالیت این عامل در مبتلایان به SLE نسبت به افراد سالم، حدود ۵۰ درصد کاهش یافته است. بنابراین با کاهش فعالیت این آنزیم، TG در بیماران لوپوسی افزایش می‌یابد. درمورد نقش رسپتورهای محلول تصور می‌شود که باعث مهار فونکسیون TNF-α می‌شوند (۳،۴). با توجه به شواهد موجود، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی TG، HDL ، TNF-α و رسپتورهای محلول آن با فعالیت SLE در سال ۱۳۸۴ در تهران انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۸٦ بیمار که براساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا (American College of Rheumatology [ACR]) بر روی مبتلایان به SLE انجام شد که به درمانگاه کلاژنوز و یا بخش مرکز تحقیقات روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران مراجعه نموده بودند. برای افرادی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند مصاحبه و معاینه انجام و بر اساس فرم شاخص فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI]) میزان فعالیت بیماری محاسبه گردید.

بر اساس معیار SLEDAI کسب امتیاز ٦ و بالاتر به عنوان لوپوس فعال و امتیاز کمتر از ٦ به عنوان لوپوس خاموش تلقی شد (در این سیستم حداقل و حداکثر فعالیت بیماری به ترتیب صفر و ۱۰۵ می‌باشد) (۵).

افراد باردار، مبتلا به عفونت خونی، هیپوتیرئیدی، دیابت و افرادی که دارای سابقه‌ی هیپرلیپیدمی، مصرف داروهای کاهش دهنده‌ی چربی و ضد بارداری داشته و نسبت به ۱۲ ساعت ناشتا بودن تحمل نداشتند (به دلیل ضرورت خون‌گیری ناشتا)، از مطالعه خارج شدند (۳،۵). تمام آزمایشات با روش و کیت‌های ثابت انجام شد. آزمایشات TNF-α و رسپتورهای محلول آن با کیت‌های Bender MedSystem (ساخت اتریش)، به روش الیزا انجام شدند. برای اندازه‌گیری TNF-α، سرم با رقت ۱: ۲ به کار برده شد. محدوده‌ی به دست آمده برای TNF-α، ۱۱/٤ تا ۸۳/۶ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. برای اندازه‌گیری sTNFR1 و sTNFR2، سرم با رقت ۱ : ۱۰ استفاده شد. محدوده‌ی به دست آمده برای sTNFR ۰/۹ تا ۹/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر، برای sTNFR2 ٦ تا ۱۰۳ نانوگرم در میلی‌لیتر، برای TG ۲٤ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و برای HDL ۱۲ تا ۹۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. با خطای ۵ درصد و قدرت حداقل معادل ۰/۸، حجم نمونه معادل ۷۸ نفر محاسبه شد و جهت اطمینان مطالعه بر روی۸۶ نفر انجام گرفت. برای مقایسه‌ی بیماران با لوپوس فعال و غیرفعال از آزمون تی و برای بررسی نقش جنسیت از آزمون کای‌دو و به منظور بررسی ارتباط متغیرهای مطالعه با فعالیت بیماری از آزمون همبستگی پیرسون استفاده و ارزش P کمتر از ۵ درصد معنی‌دار تلقی شد و نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه تمامی بیمارانی که بر اساس معیار ACR مبتلا به SLE بودند، مورد مصاحبه و معاینه قرار گرفتند. پس ازحذف تعداد ۶ نفر به دلیل TSH بیشتر از ٤، ۳ نفر به دلیل قند خون ناشتای بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و ۱ نفر به دلیل عفونت خونی با استافیلوکوک طلایی، در نهایت مطالعه بر روی ۸٦ بیمار انجام گرفت که ۷۷ نفر آن‌ها زن (۸۹/۵ درصد با فاصله‌ی اطمینان ۸۳ تا ۹٦ درصد) و ۹ نفر مرد (۱۰/۵ درصد با فاصله‌ی اطمینان ٤ تا ۷ درصد) بودند و آزمون کای دو تفاوت معنی‌داری بین جنسیت و فعالیت لوپوس نشان نداد. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۱۰/۲ ± ۲۸/۷ سال با حداقل ۱۳ و حداکثر ۵۸ سال بود. از نظر میزان فعالیت لوپوس با استفاده از روش SLEDAI ، ٤٦ نفر (۵۳/۵ درصد) از بیماران مبتلا به لوپوس غیرفعال و ٤۰ نفر (٤٦/۵ درصد) دارای لوپوس فعال بودند. حداقل فعالیت بیماران در این مطالعه معادل امتیاز صفر از ۱۰۵ و حداکثر فعالیت بیماری معادل ۴۱ از ۱۰۵ با استفاده از روش SLEDAI بود. بر مبنای ACR تمام بیماران مورد مطالعه حداقل ٤ معیار تشخیصی لوپوس را داشتند. از نظر طول زمان ابتلا به SLE ، متوسط مدت بیماری ۵/۹ و میانه‌ی آن ۵ سال بود. صدک ۲۵، ۲/۱۵ و صدک ۷۵، ۸ سال بود. بیماران از نظر فعالیت فیزیکی در سه گروه قرار گرفتند به طوری که ۱۹ نفر (۲۲/۸ درصد) فعالیت فیزیکی کمتر از معمول، ٦۰ نفر (٦۹/۸ درصد) فعالیت معمول روزمره داشتند و ۷ نفر (۸/۱ درصد) علاوه بر فعالیت‌های روزمره فعالیت شدید و ورزش هم داشتند. میزان TG وHDL در سه گروه فوق تفاوت معنی‌داری نداشت.

از نظر رژیم غذایی ۸٤ نفر (۹۷/۷ درصد) از بیماران رژیم معمولی و ۲ نفر (۲/۳ درصد) رژیم غذایی داشتند و میزان TG و HDL در بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. از نظر مصرف سیگار ۸۲ نفر (۹۵/۳ درصد) از بیماران غیر سیگاری و ٤ نفر (٤/۷ درصد) سیگاری بودند و متوسط مصرف سیگار آن‌ها دو نخ در روز بود. ارتباطی بین مصرف سیگار با غلظت TNF-α مشاهده نشد.

بر اساس معیارهـای ATPIII (Adult Treatment Panel) کـه TG بـیش از ۱۵۰، HDL کمتـر از ٤۰ را در آقایـان و HLD کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را در خـانم‌هـا غیـر طبیعـی مـی‌دانـد (۶)، در ایـن مطالعـه ٢٤ نفـر (٢٧/٩ درصـد) TG و ۳۷ نفر (٤۳ درصد) HDL غیرطبیعی داشتند. تعداد بیماران بـا TG غیر طبیعی در گروه فعال ۲۲ نفر (۵۵ درصد) و در گـروه غیر فعال ۲ نفـر (٤/۳ درصـد) بـود. تعـداد بیمـاران بـا HDL غیرطبیعی در گروه فعال ۲۵ نفر (٦٢/٧ درصد) و در گروه غیر فعال ٢٤ نفر (۵٢/٢ درصد) بود که تفاوت معنی‌داری مـشاهده نـشد. مقایـسه‌ی میـانگین غلظـت TG ، HDL ، TNF-α ، sTNFR1 و sTNFR2 در بیماران فعال و غیر فعال (جدول ۱) نشان می‌دهـد کـه مقـادیر متوسـط TG (P= ۰/۰۰۱)، TNF-α (P= ۰/۰۲)، sTNFR1 (P= ۰/۰۰۱) و sTNFR2 (P= ۰/۰۲) به صورت معنی داری در بیماران فعال بـالاتر از بیمـاران غیـر فعال می‌باشد، ولی این تفاوت درHDL معنی دار نبود.

در ارزیـــابی فعالیـــت لوپـــوس بـــر مبنـــای SLEDAI ضریب همبـستگی پیرسـون، همبـستگی مثبـت بـین فعالیـت بیماری بـا TG (r = ۰/۵۹ و P= ۰/۰۰۱)، TNF-α (r = ۰/٤ و P= ۰/۰۰۱)، sTNFR1 (r= ۰/٦٢ و P= ۰/۰۰۱) و sTNFR2 (r = ۰/۳۸ و P= ۰/۰۰۱) نشان داد و بـین فعالیـت بیمـاری و HDL همبستگی منفی (r = −۰/۲۹ و P= ۰/۰۰۷) مشاهده شد. انجام آنالیز رگرسیون چند متغیره جهت تعیین مدل پیش‌گویی کننده‌ی شدت بیماری، نشان داد که سه متغیر TG ، sTNFR1 و sTNFR2 برای پیش‌گویی فعالیـت بیمـاری در مـدل نهـایی باقی می‌مانند و TNF-α و HDL از مدل خارج مـی‌شـوند بـه این معنی که TNF-α و HDL عوامـل مـستقلی نبـوده و تـاثیر آن‌ها به عوامل دیگری وابسته است. بر این اساس، فرمول زیر

SLEDAI= −۳/۷+ ۱/۶ sTNFR1 + ۰/۰۴ TG + ۰/۰۹ sTNFR2

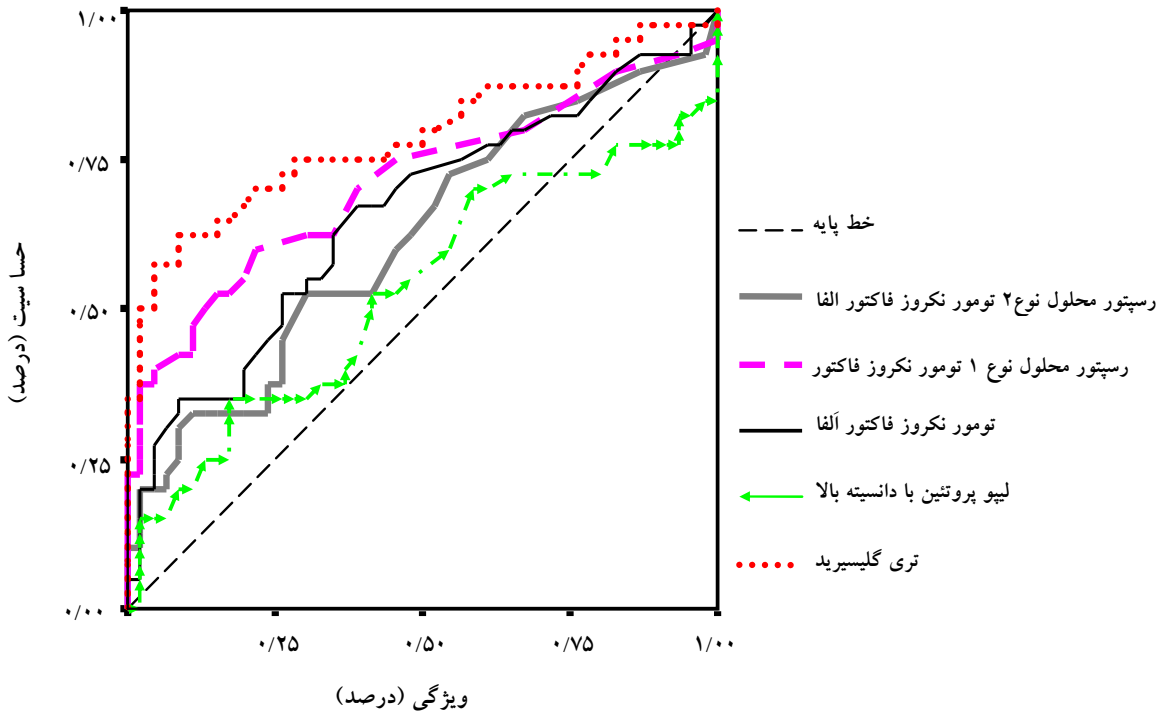
که در آن غلظت sTNFR1 و sTNFR2 برحـسب نـانوگرم در میلی‌لیتر و غلظت TG بـر حـسب میلـی‌گـرم در دسـی لیتـر می‌باشد جهت محاسبه‌ی فعالیت بیمـاری SLE قابـل اسـتفاده خواهـد بـود. رسـم نمـودار ROC بـرای تعیـین حـساسیت و ویژگـی عوامـل ۵ گانـه (TG، HDL ، TNF-α ، sTNFR1 و sTNFR2)، جهت تعیین فعالیت بیماری (نمودار ۱) نـشان داد

جدول ۱: مقایسه‌ی میانگین غلظت‌های TG ، HDL ، TNF ، sTNFR1 و sTNFR2 در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز فعال و غیر فعال، تهران ۱۳۸۴

متغیر	فعالیت لوپوس بر مبنای SLEDAI	انحراف معیار ± میانگین غلظت
TG[1]	غیر فعال (n= ۴۶)	۸۸/٦ ± ۳۳/۹
	فعال (n= ۴۰)	۱۷۷/۵ ± ۹٦/۵
HDL[2]	غیر فعال	۵۳/٤ ± ۱۲/٦
	فعال	۵٤/٤۸ ± ۱۸/٦
TNF-α[3]	غیر فعال	۱۸/۳ ± ٤/۹
	فعال	۲۳/۸ ± ۱٤/۷
sTNFR1[4]	غیر فعال	۱/۹ ± ۰/٦
	فعال	۳/٤ ± ۲/۲
sTNFR2[5]	غیر فعال	۱٦/۷ ± ۱۰/۵
	فعال	۲٦/۱ ± ۲۲/٤

[1]TG: تری گلیسرید [2]HDL : لیپو پروتیین با دانسیته‌ی بالا [3]TNF-α: تومور نکروز فاکتور آلفا

[4]sTNFR1: رسپتورهای محلول نوع ۱ TNF-α [5]sTNFR2: رسپتورهای محلول نوع ۲ TNF-α



نمودار ۱: نمودار راک بر اساس متغیرهای پیش‌گویی کننده TG، HDL، TNF، sTNFR2 sTNFR1 به منظور تعیین فعالیت بیماری، تهران ۱۳۸۴

که سطح زیر منحنی برای TG ، ۰/۷۹ (P= ۰/۰۰۱)، برای HDL ، ۰/۵۳۱ (P= ۰/٦)، برای TNF-α ۰/٦٥۹ (P= ۰/۰۱)، برای sTNFR1 ، ۰/۷۱۲ (P= ۰/۰۰۲) و برای sTNFR2، ۰/٦۲ (P= ۰/۰٥٦) می‌باشد. با توجه به مقادیر فوق بهترین شاخص در تعیین فعالیت بیماری TG ، sTNFR1 ، TNF-α و sTNFR2 می‌باشند، اما HDL به عنوان یک شاخص برای تشخیص شدت بیماری چندان مناسب نمی‌باشد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر فعالیت بیماری لوپوس ۸٦ نفر با روش SLEDAI محاسبه گردید و نتایج نشان داد که سطح سرمی TG با میزان فعالیت لوپوس با استفاده از روش SLEDAI همبستگی مستقیم و با HDL رابطه‌ی معکوسی داشت. هم‌چنین همبستگی منفی بین HDL با TNF-α ، sTNFR1 و sTNFR2 وجود داشت.

در مطالعه‌ای که به مدت ٤ سال بر روی ۲۰۸ بیمار مبتلا به SLE انجام شد، فعالیت لوپوس با روش (SLE Disease Activity Measure [SLAM]) محاسبه گردید و سپس همبستگی TGو HDL با فعالیت بیماری و نیز با TNF-α و رسپتورهای محلول آن مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج نشان داد که سطح سرمی TG با میزان فعالیت لوپوس با روش SLAM همبستگی مستقیم دارد (P= ۰/۰۰۱ و r= ۰/٤۸). بین TG با TNF-α همبستگی مستقیم وجود داشت (P= ۰/۰۰۱ و r= ۰/۲۹) و سطح سرمی HDL رابطه‌ی معکوسی با SLAM (P= ۰/۰۰۳ ، r= -۰/۲۷) نشان داد و HDL با TNF-α و sTNFR2 همبستگی منفی داشت (۳). در مطالعه‌ی دیگری ٤۰ بیمار مبتلا به لوپوس و ۲٤ نفر افراد سالم جامعه در سه گروه قرار داده شدند. بیماران

لوپوسی به دو گروه فعال و غیر فعال (۲۱ نفر فعال و ۱۹ نفر غیر فعال) تقسیم شدند و نمونه‌ی خون آنان جهت تعیین سطح سرمی TNF-α ، sTNFR1 و sTNFR2 گرفته شد. فعالیت بیماری با روش SLEDAI محاسبه و در پایان مشخص گردید که سطح سرمی رسپتورهای محلول TNF-α در بیماران فعال به صورت معنی‌داری بالاتر از بیماران غیر فعال است. سطح سرمی رسپتورهای محلول TNF-α در بیماران غیر فعال به صورت معنی‌داری بالاتر از سطح جامعه، ولی سطح TNF-α در لوپوس غیر فعال و جامعه تفاوت معنی داری نداشت. در مطالعه‌ی مذکور بیمارانی که نفریت لوپوسی داشتند نسبت به کسانی که نفریت نداشتند سطح سرمی sTNFR1 و sTNFR2 بالاتری داشتند (P= ۰ / ۰۰۵) (۶).

در مطالعه‌ی حاضر غلظت سرمی sTNFR1 (P= ۰/۰۰۱)، sTNFR2 (P= ۰/۰۲) و TNF-α (P= ۰/۰۲) در بیماران لوپوس فعال، به صورت معنی داری بالاتر از بیماران دارای لوپوس غیر فعال بود. در مطالعه‌ی حاضر ۲۷/۹ درصد بیماران (۲٤نفر) TG بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و ۳۷ نفر (٤۳ درصد) HDL پایین بر حسب جنس داشتند. علت کمتر بودن دیس لیپیدمی در مطالعه‌ی حاضر می‌تواند مربوط به این مسئله باشد که اکثر بیماران موارد شناخته شده وتحت درمان دارویی بودند.

در یک مطالعه که روی ۷۷ بیمار مبتلا به SLE صورت گرفت، ۷۵/۳ درصد دیس‌لیپیدمی (با حدود اطمینان ۹۵ درصد ٦۵/۳ تا ۸٤/٦ درصد) وجود داشت. ٤٤/۲ درصد بیماران TG مساوی و بیشتر از ۱۵۰ و ۲۶ درصد بیماران HDL کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند (۷). در مطالعه‌ی حاضر ۲۷/۹ درصد بیماران TG بیشتر و ۴۳ درصد HDL پایین‌تر برحسب جنس داشتند. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که جنسیت زن یا مرد تاثیری در فعالیت بیماری ندارد (۳) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی TNF-α با رسپتورهای محلول آن شامل sTNFR1 (P=۰/۰۰۱، r=۰/۵۴) و sTNFR2 (P=۰/۰۰۴ ، r=۰/۳۱) مشاهده شد. هم‌چنین ارتباط معنی‌داری بین ظهور Antids-DNA با TNF-α (P= ۰/۰۳)، sTNFR1 (P= ۰/۰۰۴) و sTNFR2 (P= ۰/۰۰۷) وجود داشت. مشابه این نتایج در سایر مطالعات نیز حاصل شده است (۳). در مطالعه‌ی دیگری، طی چندین آنالیز رگرسیون چند متغیره نشان داده شد که سطح خونی TG، TNF-α مستقل از فعالیت بیماری بودند (۳). در مطالعه‌ی حاضر، در آنالیز رگرسیون چند متغیره‌ی خطی نشان داده شد که سه متغیر TG، sTNFR1 و sTNFR2 برای پیش‌گویی فعالیت بیماری در مدل نهایی باقی می‌مانند و TNF-α و HDL فاکتورهای مستقل نبوده و وابسته به عوامل دیگری هستند و از مدل حذف می‌شوند.

در مطالعه‌ای که لوپوس بیماران به تازگی تشخیص داده شده بود و هنوز تحت درمان قرار نگرفته بودند، TG از سطح بالایی برخوردار بود (۳)، به عبارت دیگر می‌توان گفت درمان مناسب باعث بر طرف شدن دیس‌لیپیدمی می‌گردد. این یافته‌ها توسط مطالعه‌ی ما نیز تایید گردید. در مطالعه‌ی حاضر یک بیمار جدید بدون دریافت دارو و دارای لوپوس فعال با SLEDAI = ۳۵، دارای ۳۴۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر TG و ۳۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر HDL بود که تاکیدی بر این مسئله است که بیماران لوپوسی که هنوز دارو دریافت نکرده‌اند دیس‌لیپیدمی واضح دارند. همان طور که انتظار می‌رود در سپتی سمی با عوامل باکتریایی غلظت TNF-α و رسپتورهای محلول آن افزایش یافته و دیس لیپیدمی نیز ایجاد می‌گردد (۸،۹).

در مطالعه‌ی حاضر یکی از بیماران که ۲۰ سال داشت به دلیل سپتی سمی با استافیلوکوک طلایی از مطالعه حذف گردید، ولی به دلیل شگفت آور بودن مقادیر TNF-α و رسپتورهای محلول آن در اینجا به آن اشاره می‌گردد. این بیمار که از نظر فعالیت لوپوس بر مبنای SLEDAI امتیاز ٦۹ داشت،

دارای غلظت سرمی TNF-α معادل ۸۵/۲ پیکوگرم در میلی لیتر بود، در حالی که میانگین TNF-α در بیماران فعال ۲۲/۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. یعنی مقدار TNF-α این بیمار تقریباً چهار برابر متوسط بیماران فعال، افزایش یافته بود. STNFR1 در این بیمار ۸/۳ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که در مقایسه با میانگین بیماران فعال (۲/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر) تقریبا ۳ برابر افزایش نشان می‌داد. غلظت sTNFR2 در این بیمار ۱۸۵ نانوگرم در میلی لیتر بود که در مقایسه با متوسط غلظت این ماده در بیماران فعال (۲۳/۵ نانو گرم در میلی‌لیتر) تقریبا ۸ برابر افزایش نشان می‌داد. غلظت TG در این بیمار ۱۲۰ و غلظت HDL ۲۸ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. در مطالعه‌ی حاضر حداکثر فعالیت بیماری ٤١ بود و در این بیمار فعال غلظت TNF-α، sTNFR1 ، sTNFR2، TG وHDL به ترتیب ۲۲/۴ پیکوگرم در میلی لیتر، ۶/۱ نانو گرم و ۳۱ نانوگرم در میلی‌لیتر، ۲۸۴ و ۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. چنان‌چه مشاهده می‌گردد مقادیر TNF-α و رسپتورهای محلول آن در سپتی‌سمی تفاوت فاحشی با فعال‌ترین بیمار ما دارد. در خصوص افزایش ۸ برابری sTNFR2 لازم است به مقاله‌ای که در سال ۲۰۰۳ منتشر گردیده، اشاره کرد. در این مطالعه بیماران دارای سپتی سمی مورد بررسی قرار گرفتند و سطح TNF-α ، sTNFR1 و sTNFR2 آن‌ها بالا بود. بر اساس نتایج این تحقیق sTNFR1 در مراحل اولیه‌ی بیماری افزایش یافته ولی sTNFR2 تا پایان عفونت بالا باقی مانده است و در نهایت زمانی که بیمار از سپتی‌سمی نجات می‌یابد، مقدار sTNFR2 بسیار افزایش می‌یابد و این دلیل پیش آگهی خوب وی می‌باشد، در صورتی که اگر در بیماری sTNFR1 به sTNFR2 پیشی گیرد، دلیل پیش آگهی بد بیماری و مرگ احتمالی بیمار می‌باشد (۱۰). در مطالعه‌ی ما این بیمار ۲۰ ساله که سپتی سمی استافیلوکوکی داشت سطح سرمی sTNFR2 ۸ برابر بیماران لوپوسی فعال بود. وی با درمان ضد استاف نجات یافت و با حال عمومی خوب مرخص گردید.

در یک مطالعه بیماران لوپوس فعال که هنوز دارو مصرف نکرده بودند، با بیماران غیر فعال لوپوس که دارو مصرف نکرده بودند، مقایسه شدند. بیماران لوپوسی فعال TG بالاتر و HDL پایین‌تری نسبت به بیماران غیر فعال داشتند (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر میانگین تری گلیسیرید در بیماران فعال ۱۷۷/۵ و در بیماران غیر فعال ۸۸/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود (P= ۰/۰۰۱)، ولی HDL در بیماران فعال ۵۴/۴۸ و در بیماران غیر فعال ۵۳/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود. علت را می‌توان به این امر نسبت داد که چون بیماران بررسی شده در مطالعه‌ی ما از قبل شناخته شده بودند و در حال مصرف دارو بودند، مصرف دارو به خصوص داروهای ضد مالاریا باعث کم شدن تفاوت HDL در بین ۲ گروه شده است.در مطالعه‌ای که روی ۱۳۳ بیمار سالم صورت گرفت،۸۰ نفر آن‌ها سیگار نمی کشیدند و ۵۳ نفر سیگاری بودند، غلظت sTNFR2 در بیماران سیگاری ۰/۸ ± ۳/۷ و در بیماران غیر سیگاری به طور متوسط ۰/۷ ± ۳/۴ نانو گرم در میلی لیتر بود (P= ۰/۰۳) (۱۲).

در مطالعه‌ی حاضر که روی ٨٦ بیمار لوپوسی صورت گرفت، ۸۲ نفر (۹۵/۳ درصد) غیر سیگاری و فقط ٤ نفر (٤/٧ درصد) سیگاری بودند. میانگین غلظت TNF-α در ٤ بیمار سیگاری ۱۷/۴ پیکوگرم در میلی‌لیتر، میانگین غلظت sTNFR1 ۲/۳ و sTNFR2 ۱۴/۵ نانوگرم در میلی لیتر بود و تفاوت معنی‌داری با میانگین غلظت بیماران غیر سیگاری نداشت که احتمالا مربوط به تعداد کم بیماران سیگاری در این مطالعه است. نتایج مطالعه‌ی دیگری نشان‌گر آن است که بیماران هیپوتیروئیدی نسبت به افراد نرمال جامعه سطح TNF-α و رسپتورهای محلول بالاتری دارند (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، برای اجتناب از فاکتورهای مخدوش کننده‌ی فوق، بیماران هیپوتیروئید از مطالعه حذف شدند.

در مطالعه‌ای که بر روی ٦٠ بیمار دارای لوپوس خاموش و ۳۰ نفر از بیماران سالم جامعه صورت گرفت، مشخص گردید

که مصرف کلروکین به تنهایی یا همراه با پردنیزولون اثرات مفیدی روی دیس لیپوپروتئینمی ناشی از SLE دارد که به خصوص باعث کاهش TG و افزایش HDL می‌گردد و در مقایسه با کسانی که فقط پردنیزولون مصرف می‌کنند درمان ترکیبی با دیس لیپیدمی کمتری همراه بوده است (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر ۱۵ نفر (۱۷/٤ درصد) قرص کلروکین با میانگین ۱۳۵ میلی‌گرم دریافت می‌کردند و میانگین غلظت TG در بیماران دریافت کننده‌ی این دارو ۷۶ و در کسانی که این دارو را مصرف نمی‌کردند، ۱۴۱/۴ میلی گرم در دسی لیتر بود که میزان تفاوت ٦٥/٢ معنی‌دار بود (P= ۰/۰۰۱). میانگین غلظت HDL در مصرف کلروکین ۵۵/۸ و در موارد عدم مصرف آن ۵۳/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر بود که تفاوت در HDL معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، افزایش سطح سرمی TG و کاهش HDL ارتباط مستقیمی با فعالیت SLE دارند. هم‌چنین TGبا TNF-α و sTNFR1 همبستگی مستقیم دارد. سطح سرمی HDL برعکس با TNF-α و sTNFR1 همبستگی معکوس دارد. TG و HDL رابطه‌ی معنی‌داری با sTNFR2 ندارند. از سوی دیگر TG ، TNF-α ، sTNFR1 و sTNFR2 همبستگی مستقیم و HDL همبستگی معکوس با فعالیت لوپوس دارند. بنابراین اندازه‌گیری سطح سرمی TG، HDL، TNF-α، sTNFR1 و sTNFR2 در مجموع شاخص‌های مفیدی در ارزیابی فعالیت لوپوس می‌باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۳۲/۱۰٥٤۹ مورخ ۱۳۸۳/۱۲/۲٦ می‌باشد، از این رو به این وسیله از معاونت محترم پروهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می‌گردد. هم چنین از همکاری بی‌دریغ معاونت پژوهشی و مسئولین دفتر مجله دانشگاه علوم پزشکی زنجان قدردانی می‌گردد.

منابع

1- Bazzoni F, Beutler B. The Tumor necrosis factor ligand and receptor familials. ***N Engl J Med***. 1996; 334: 1717-25.

2- Moreland Lw.Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatology arthritis. ***J Rheumatol***. 1999; 26 Suppl (57): 7-15.

3- Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, et al. Elevated TG and low levels of HDL as markers of disease activity in association with up-regulation of the TNF-α / TNF-α receptor system in SLE. ***Arthritis Rheum***. 2003; 48: 2533-40.

4- Tutuncu Z, kavanaugh A. ***Anticytokine Therapies.*** In: Harris E, Budd R, Firestein G (editors). ***Kelley's Textbook of Rheumatology.*** 7nd ed. New York: Saunders; 2005, 941-50.

5- Davas EM, Tsirogianni A, Karamitsos D, Economoida I, Dantis PC. Serum IL-6 , TNF-α , P55 SrTNF-α , P7 SSr TNF-α, Sr IL-2α level and disease activity in SLE. ***Clin Rheumatol***. 1999; 18: 17-22.

6- Peter L. ***Prevention and Treatment of Atherosclerosis***. in: Braunwald E, Kasper D, Fauci A. ***Harrisinson's Principles of Internal Medicine.*** 16th ed. New York: MC Grawhill; 2005, 1430-33.

7- Wijaya LK, Ksjmir YT, Sukmana N, Bekti I, Prihartno J. The proportion of dyslipidemia in SLE patient and distribution of correlated factors. ***Acta Med Indones***. 2005; 37 (3): 132-44.

8- Rigato O, Ujvari S, Castelo A, Salomao R. Tumor necrosis factor alpha and sepsis: evidence for a role in host defense. ***Infection.*** 1996; 24 (4): 314-8.

9- Marier R. ***Approach to the Patient with Shock.*** in: Braunwald E, kasper D, Fauci A (editors). ***Harrisons Principles***

of Internal Medicine. 16 th ed. New York: MC Grawhill; 2005, 1600-6.

10- Fernandez – Real JM, Broch M, Vendrelly J. Smoking, fat mass and activation of tumor necrosis factor alpha pathway. ***In J Obes Relat Metab Disorder.*** 2003; 27 (12): 1552-6.

11- Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease activity and anticardiolipin antibodies. ***Lupus.*** 1997; 6 (6): 533-9.

12- Modzelewski BS. TNF p55, p75 receptors in development of sepsis syndrome. ***Pol Merkuriusz Lek.*** 2003; 14 (79): 69-72.

13- Diez JJ, Hernanz A, Medina S. Serum concentration of tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor alpha receptor P55 in patient with hypothyroidism and hyperthyroidism befor and after normalization of thyroid function. ***Clin Endocrinol*** (oxf). 2002; 57 (4): 512-21.