

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy



***Blood cholinesterase activities as biomarkers for
cardiovascular diseases and their related causes and
complications.***

*A Thesis Submitted to The Council of the
College of Pharmacy/ University of Mosul
As a partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of Master of
Science in Pharmacy*

By

Arkam Thabit Maadh Omar
(B.Sc. Pharmacy 2016)

Supervised by

Assistant prof.

Assistant prof.

Dr. Musab M. Khalaf

Dr. Ahmed A.J. Mahmood

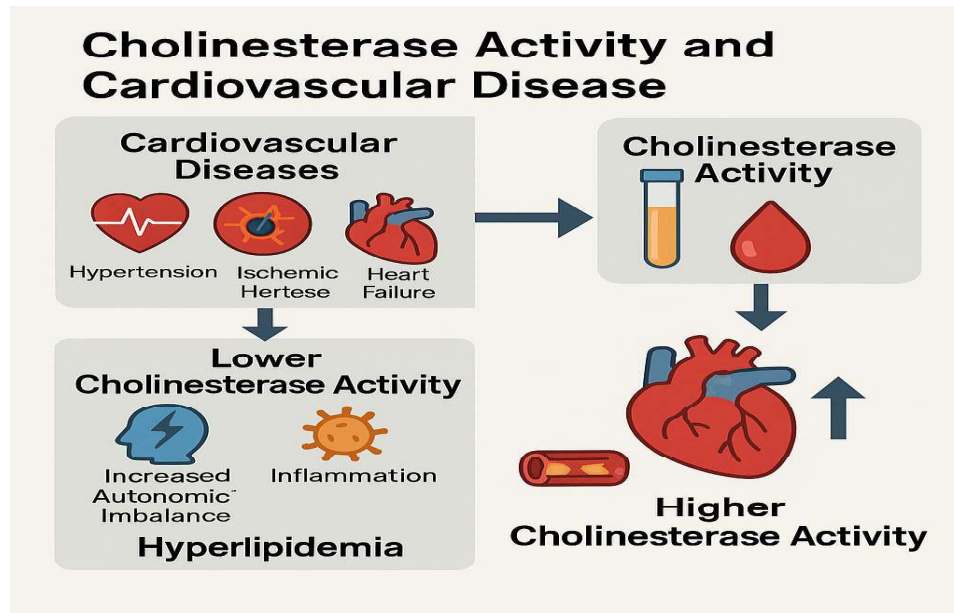
PhD in Pharmacology

PhD. Pharmaceutical chemistry

2025 A.D.

1447 A.H.

Abstract



Highlights:

- Cross-sectional (Dec 2024–May 2025), Duhok, n=298 + 30 controls.
- Measured RBC AChE and plasma BChE (electrometric assay).
- HTN & HF: lower ChE with worse control/complications; strongest in HF.
- IHD: mixed pattern—does not consistently track severity.
- Isolated dyslipidemia: higher ChE; lipid status can mask CVD-related reductions.
- Medications showed no consistent effect on ChE levels.

Background: Hypertension (HTN), ischemic heart diseases (IHDs), and heart failure (HF) are prevalent cardiovascular diseases (CVDs) where better biomarkers of disease control and severity are needed. Many studies correlate the autonomic imbalance and inflammation to CVD. Conventional measures (e.g. blood pressure logs, troponin, natriuretic peptides) have limitations in reflecting long-term control. Circulating cholinesterase—plasma butyrylcholinesterase (BChE) and erythrocyte acetylcholinesterase (AChE)—regulate acetylcholine in the cholinergic anti-inflammatory pathway and thus indirectly reflect parasympathetic activity. Acetylcholine itself is hard to measure; using its hydrolytic enzymes as surrogates may provide a practical biomarker. Prior evidence hinted at associations

between low ChE and worse outcomes in CVD, yet it remained unclear whether ChE levels differ in well-controlled versus uncontrolled disease or with common comorbidities. This study aimed to determine if blood ChE activity correlates with medications, disease severity and comorbid conditions in HTN, IHDs, and HF.

Methods: A cross-sectional observational study was conducted in Duhok, Iraq (Dec 2024–May 2025). The study comprised 298 patients (age 30–55) with diagnoses of HTN (n=111), IHD (n=112), HF (n=50), or isolated dyslipidemia (n=25), along with a 30 healthy control group. Patients were subdivided by disease control status (controlled vs uncontrolled) and by complications (presence of major related comorbidities such as diabetes or hyperlipidemia, etc.). Plasma BChE and RBC AChE activities were measured using an electrometric assay. Fasting lipid profiles were also measured in the dyslipidemia group. ChE levels in each subgroup were compared with those of controls, and statistical significance was assessed ($p < 0.05$).

Results: Circulating ChE activity was found to vary with disease severity. In hypertension, patients with poorly controlled or complication-burdened HTN had the lowest ChE levels. Notably, the uncontrolled-HTN-with-complications subgroup showed the greatest ChE reductions, indicating that more uncontrolled and complicated cases have significantly lower ChE activity. HF patients exhibited an even stronger pattern: both “well-controlled” and uncontrolled HF complicated groups, showed significantly depressed plasma and RBC ChE compared to controls. This underscoring a robust association between lower ChE and HF presence/severity. In IHD, the pattern was less uniform. While both stable IHD patients (controlled, no complications) and those with uncontrolled IHD plus complications had significantly reduced ChE relative to controls, the uncontrolled IHD patients without complications did not show a

decrease. This suggests that ChEs levels do not consistently track IHD severity or control of the IHD. In contrast to the CVD groups, patients with isolated hyperlipidemia showed elevated ChE activity, a reverse trend that stands apart from the reductions seen in HTN, IHD, and HF. Furthermore, no consistent effect of medications was observed on ChE levels. Across HTN, IHD, and HF groups, the presence or absence of common therapies did not show a systematic relationship to ChE activity, indicating that the enzyme changes were likely driven by disease status rather than pharmacological effects or complication.

Conclusion: The findings support circulating ChE activity as a potential affordable, easily obtainable biomarker candidate of disease severity and autonomic imbalance in CVD (except IHD). The reduced ChE levels may reflect worse CVD status. Importantly, a hyperlipidemic state tended to raise ChE activity, which could mask underlying reductions caused by CVD unless lipid levels are considered. These results highlight ChE as possible adjunct biomarkers for both CVD and hyperlipidemia.

Keywords: cholinesterase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, cardiovascular disease, hypertension, heart failure, ischemic heart disease, dyslipidemia



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

نشاط انزيم الكولين أستريز كمؤشر حيوي لأمراض القلب والأوعية الدموية وأسبابها ومضاعفاتها المرتبطة بها

رسالة مقدمة للجنة الدراسات العليا
كلية الصيدلة / جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالب

أرقم ثابت معاذ عمر
(بكالوريوس صيدلة ٢٠١٦)

المشرف

الأستاذ المساعد

د. أحمد عبد الجبار محمود

دكتوراه كيمياء صيدلانية

الأستاذ المساعد

د. مصعب محمد خلف

دكتوراه في علم الادوية

ميلادي ٢٠٢٥

هجري ١٤٤٧

الخلاصة

يُعدُّ كلُّ من ارتفاع ضغط الدم وامراض القلب الناتجة عن قلة التروية وفشل القلب من الأمراض القلبية الوعائية الشائعة، والتي تستلزم إيجاد مؤشرات حيوية أفضل لمتابعة السيطرة على المرض وتقييم مدى شدته. كما تشير العديد من الدراسات إلى وجود علاقة بين اختلال التوازن في الجهاز العصبي اللاإرادي وبين الالتهاب في تطور الأمراض القلبية الوعائية. غير أن المقاييس التقليدية (مثل سجلات ضغط الدم والتروبونين والبيبتيدات المدرة للصوديوم) تُعاني من محدودية في قدرتها على عكس السيطرة طويلة الأمد على المرض.

تقوم انزيمات الكولينستيراز المتداولة في الدم-المتمثلة في إنزيم البوتيريل كولينستيراز في البلازما وإنزيم الأسيتيل كولينستيراز في كريات الدم الحمراء - بدورٍ مهم في تنظيم مادة الأسيتيل كولين ضمن المسار الكوليني المضاد للالتهاب، وبذلك تعكس بصورة غير مباشرة نشاط الجهاز العصبي نظير الودي. وبما أن قياس الأسيتيل كولين ذاته أمرٌ صعب، فإن استخدام الإنزيمات التي تحلله كبداية قد يوفر مؤشرًا حيويًا عمليًا. وقد أشارت أدلةٌ سابقة إلى ارتباط انخفاض مستويات الكولينستيراز بنتائج مرضية أسوأ في الأمراض القلبية الوعائية؛ ومع ذلك، ظلَّ من غير الواضح ما إذا كانت تلك المستويات تختلف بين الحالات المسيطر عليها جيدًا وتلك غير المسيطر عليها، أو ما إذا كانت تتأثر بوجود أمراض مصاحبة شائعة. بناءً على ذلك، هدفت هذه الدراسة إلى تحديد ما إذا كان نشاط الكولينستيراز في الدم يرتبط بشدة المرض وبوجود اعتلالات مصاحبة في حالات ارتفاع ضغط الدم وامراض القلب الناتجة عن قلة التروية وفشل القلب، بالإضافة إلى تقييم أي تأثير محتمل للأدوية على مستويات الكولينستيراز.

الطرائق

تم إجراء دراسة مستعرضة رصدية في مدينة دهوك /العراق خلال الفترة من كانون الاول ٢٠٢٤ إلى ايار ٢٠٢٥. شملت الدراسة ٢٩٨ مريضًا تتراوح أعمارهم بين ٣٠ و ٥٥ عامًا، موزعين حسب التشخيص كالتالي: ١١١ مريضًا مصابًا بارتفاع

ضغط الدم ، و ١١٢ مريضًا بأمراض القلب الناتجة عن قلة التروية، و ٥٠ مريضًا بفشل القلب ، و ٢٥ مريضًا يعانون من فرط شحميات الدم فقط. بالإضافة إلى ذلك، تضمنت الدراسة مجموعة ضابطة مؤلفة من ٣٠ شخصًا سليمًا.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعات فرعية بناءً على مستوى السيطرة على المرض (حالات مسيطر عليها مقابل حالات غير مسيطر عليها)، وكذلك بناءً على وجود مضاعفات مرتبطة بالمرض (أي اعتلالات مصاحبة رئيسية مثل السكري أو فرط شحميات الدم، وغيرهما). قيس نشاط إنزيمي البوتيريل كولينستيراز في البلازما وأسيثيل كولينستيراز في كريات الدم الحمراء باستخدام طريقة القياس الكهربائية، حيث تم تسجيل التغير في درجة الحموضة على مدى ٢٠ دقيقة بعد إضافة الأسيثيل ثيوكولين. كما تم قياس مستويات الدهون الصيامية لدى مجموعة فرط شحميات الدم. بعد ذلك، قورنت مستويات الكولينستيراز في كل مجموعة فرعية بمستوياتها في المجموعة الضابطة، واعتبرت القيمة الاحتمالية (p) الأقل من ٠,٠٥ ذات دلالة إحصائية.

النتائج

أظهرت النتائج أن نشاط الكولينستيراز في الدم يتفاوت تبعًا لشدة المرض. في مرضى ارتفاع ضغط الدم، كانت أدنى مستويات الكولينستيراز لدى المرضى ذوي السيطرة الضعيفة على المرض أو الذين لديهم مضاعفات مصاحبة؛ وقد كان الانخفاض الأوضح في إنزيم داخل الكريات الحمراء. والأهم من ذلك، أن مرضى ارتفاع ضغط الدم غير المسيطر عليه مع وجود مضاعفات أظهروا أشدَّ الانخفاضات في مستويات الكولينستيراز، مما يشير إلى أن الحالات الأكثر انفلتًا من السيطرة والأكثر تعقيدًا ترتبط بانخفاض ملحوظ في نشاط الكولينستيراز.

في مرضى فشل القلب، كان نمط انخفاض الكولينستيراز أكثر وضوحًا؛ إذ لوحظ انخفاض كبير في نشاط الكولينستيراز (سواء في البلازما أو في الكريات الحمراء) لدى كلٍ من مرضى فشل القلب ذوي الحالة المسيطر عليها جيدًا ومرضى فشل القلب غير المسيطر عليه (مع وجود أمراض مصاحبة لدى جميع المرضى في

هذه العينة)، وذلك بالمقارنة مع المجموعة الضابطة. وفي الواقع، أظهر جميع مرضى فشل القلب انخفاضًا في نشاط الكولينستيراز بغض النظر عن حالة السيطرة على المرض، مما يؤكد وجود ارتباط قوي بين انخفاض الكولينستيراز وبين وجود فشل القلب وشدة تقدّمه.

أما في امراض القلب الناتجة عن قلة التروية فقد كان النمط أقل اتساقًا. فبالرغم من أن مرضى القلب المستقرين (حالتهم مسيطر عليها ودون مضاعفات) وكذلك المرضى ذوي المرض غير المسيطر عليه والمصحوب بمضاعفات قد سجّلوا انخفاضًا معنويًا في مستويات الكولينستيراز مقارنةً بالمجموعة الضابطة، فإن المرضى القلب الإقفاري غير المسيطر عليهم الذين لا يعانون من مضاعفات لم يظهروا أي انخفاض يُذكر؛ بل كان متوسط مستوى الكولينستيراز لديهم أعلى قليلًا من مستوى المجموعة الضابطة (مع عدم وصول هذا الفارق الطفيف إلى مستوى الدلالة الإحصائية). يشير ذلك إلى أن مستويات الكولينستيراز لا تتبّع بشكل ثابت شدة امراض القلب الناتجة عن قلة التروية أو درجة السيطرة عليه، مما يعني أن علاقة الكولينستيراز بمسار هذا المرض قد تكون محدودة. على النقيض من ذلك، أظهر المرضى المصابون بفرط شحميات الدم كحالة منفردة ارتفاعًا في نشاط الكولينستيراز. فقد كانت مجموعة فرط شحميات الدم فقط تمتلك مستويات من الكولينستيراز في البلازما وفي الكريات الحمراء أعلى بشكل ملحوظ من المجموعة الضابطة، وهو اتجاه معاكس للانخفاضات الملحوظة في مجموعات ارتفاع ضغط الدم ومرض القلب الإقفاري وفشل القلب.

علاوةً على ذلك، لم يظهر أن للأدوية تأثيرًا ثابتًا على مستويات الكولينستيراز. ففي مجموعات ارتفاع ضغط الدم وامراض القلب الناتجة عن قلة التروية وفشل القلب، لم يؤدّ وجود أو عدم وجود العلاجات الشائعة (مثل خافضات الضغط، وحاصرات بيتا، والستاتينات، وأدوية فشل القلب، وغيرها) إلى فروق منتظمة في نشاط الكولينستيراز. وهذا يشير إلى أن التغيّرات في هذا الإنزيم ناجمة غالبًا عن حالة المرض نفسها وليس عن التأثيرات الدوائية.



Ministry of Health
Duhok Directorate General of Health



University of Duhok

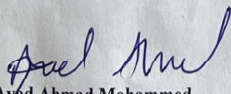


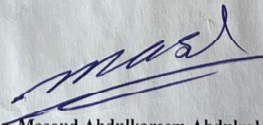
Duhok Polytechnic
University



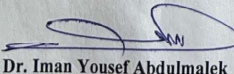
Form B1: Approval of Research Ethics Committee


- 8) Participants shall be fully informed by the researcher(s) about all evidence-based diagnostic protocols and shall be given the full right to choose among these alternatives.
- 9) Neither participants nor Duhok Directorate General of Health shall bear the responsibility for any costs incurred due to this research.
- 10) The researcher(s) shall make it clear to the participants that neither Duhok Directorate General of Health nor members of this research committee is legally and ethically responsible for any adverse event as a result of involvement of participants in this research. The researcher(s) is/are responsible for the legal claims that may arise from the conduct of this research.
- 11) Participants shall be given the right to know the summary of the study results.
- 12) Confidentiality of the data shall be secured.
- 13) The researcher(s) shall not, at any time or circumstance, disclose any information or comment on the studied clients or public health facilities irrelevant to the proposed research to any person, company, institution, or entity. This non-disclosure condition also includes social media, newspapers, blogs, and other verbal and non-verbal media communication means.
- 14) Any change in the study methods needs prior approval from the Research Ethics Committee.
- 15) It is recommended that the researcher(s) share a soft copy of the published results of the research with the Division of Scientific Research – Department of Planning, Duhok Directorate General of Health.
- 16) This approval supposes that the researcher(s) has not yet started the stage of implementation of data collection. According to this letter, the researcher(s) are allowed to begin the process of data collection from the date of this approval.

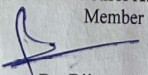

Dr. Ayad Ahmad Mohammed
Member


Dr. Masoud Abdulkareem Abdulrahman
Member

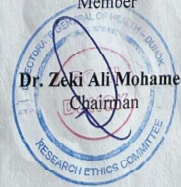

Dr. Mirza Murad Khudeda
Member


Dr. Iman Yousef Abdulmalek
Member


Dr. Fahad Abdulwahab Jamil
Member


Dr. Dijwar Ali Haji
Member


Dr. Dhiwan Abdulmajed
Member



Address:
Room 8, Floor 2
Duhok Directorate General of Health – Kurdistan Region of Iraq

Website: www.duhokhealth.org

Page 2 of 2