

ارتباط بین آنژین صدری و هیپرانسولینسم در زنان یائسه

شهین یاراحمدی: PhD غدد درون‌ریز

باقر لاریجانی*: استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، فوق تخصص غدد درون‌ریز

ابراهیم جوادی: استادیار مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

فرحناز نیکدوست: متخصص قلب و عروق

ارشمیدس صنعتی: دانشیار بخش قلب بیمارستان شریعتی

چکیده

مقدمه: نشانگان X قلبی عبارت است از دردهای آنژینی که به علت اختلال حس درد در دستگاه قلبی عروقی بوجود می‌آید و اغلب دارای آنژیوگرام کاملاً طبیعی می‌باشد. نشانگان مقاومت به انسولین (نشانگان متابولیک X) نیز عامل مهمی در بروز بیماری عروق کرونری به‌شمار می‌رود. بررسی ارتباط بین نشانگان X قلبی و نشانگان مقاومت به انسولین نیاز به تحقیق بیشتری دارد. هدف این مطالعه مقایسه وضعیت هورمونی زنان یائسه در سه گروه مبتلا به نشانگان X قلبی، بیماری عروق کرونری و گروه شاهد بود.

روشها: برای مطالعه، ۱۴۹ زن یائسه با محدوده سنی ۴۸ - ۵۸ سال و طول مدت یائسگی مشابه انتخاب شدند. هورمونهای جنسی، انسولین ناشتا، فشارخون و شاخص توده بدن (BMI) در سه گروه فوق ارزیابی و با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: غلظت LH، FSH، استرادیول و پروژسترون در سه گروه یکسان بود. هر دو گروه با درد قفسه صدری (با آنژیوگرافی طبیعی یا غیرطبیعی) BMI بالاتری نسبت به گروه شاهد داشتند. غلظت انسولین ناشتا نیز در این دو گروه نسبت به گروه شاهد بیشتر بود ($p < 0.01$). غلظت انسولین ناشتا در دو گروه با آنژیوگرافی طبیعی و غیرطبیعی تفاوت معنی‌داری نداشت. غلظت انسولین ناشتا با هیچکدام از متغیرها ارتباط معنی‌داری نشان نداد. گرچه ارتباط بین میزان انسولین ناشتا و BMI در گروه با آنژیوگرافی غیرطبیعی مبتلا به بیماری عروق کرونر بسیار نزدیک به سطح معنی‌دار شدن بود ($p < 0.059$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که زنان با درد قفسه صدری با آنژیوگرافی طبیعی یا غیرطبیعی، دچار هیپرانسولینسم بوده، نسبت به گروه شاهد چاق‌تر می‌باشند. به نظر می‌رسد هیپرانسولینسم مکانیسم زیربنایی در هر دو «نشانگان X قلبی» و «نشانگان X متابولیک» باشد. این مطلب نیاز به مطالعات تکمیلی دارد.

کلیدواژه‌ها: نشانگان X، مقاومت به انسولین، هیپرانسولینسم، یائسگی، رگ‌نگاری (آنژیوگرافی)

* نشانی: خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران؛ تلفن ۳-۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر ۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

مقدمه

نشانگان (syndrome) دردهای قلبی و شبه قلبی که اغلب با آنژیوگرام طبیعی همراه است « نشانگان X » خوانده می‌شود و با ویژگیهای خاص خود باید از بیماریهای عروق کرونر (CAD¹) تمیز داده شود (۱). بیماران مبتلا به نشانگان X قلبی حدود ۱۰-۲۰٪ بیماران که تحت آنژیوگرافی (رگ‌نگاری) قرار می‌گیرند را تشکیل می‌دهند. پیش‌آگهی این نشانگان در مقایسه با بیماران مبتلا به دردهای قلبی ناشی از CAD خوب است اما آسیب‌زایی (pathogenesis) این بیماری مشخص نیست (۱). ویدرمن^۲ و همکارانش این نشانگان را پدیده‌ای با آناتومی و فیزیولوژی ناهمگون می‌دانند که می‌تواند شامل گستره‌ای وسیع از آنژیوگرام طبیعی تا ضخیم شدن انتیما و حتی وجود پلاکهای آتروماتوز باشد (۲). مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که هنگام فعالیت بدنی در این بیماران، اختلالات vasomotion عروق کرونر پدید می‌آید. در این بیماران اختلالات زیادی از جمله کاهش جریان عروق کرونر (۳، ۴)، اختلال فعالیت عروق بسیار کوچک (۱)، اختلال کارکرد اندوتلیوم (۵، ۶)، افزایش فعالیت سمپاتیک (۳) و اختلالات ساختمانی در ریزگردش (microcirculation) (۷) گزارش شده است که می‌تواند در آسیب‌زایی نشانگان X مؤثر باشند. از سوی دیگر اختلالات روحی و روانی (۸)، کاهش آستانه تحمل درد (۸) و اختلالات فعالیت اعصاب مری (۹) نیز به‌عنوان عوامل بروز این نشانگان پیشنهاد شده‌اند. این یافته‌ها عوامل «غیر قلبی» را در بروز نشانگان X قلبی مطرح می‌سازند. نشانگان X در زنان شایعتر از مردان است (۱۰). به‌علاوه، اختلالات متابولیک از دیگر مکانیسم‌های زیربنایی احتمالی در بروز نشانگان X عنوان شده‌اند (۱۱). نشانگان مقاومت به انسولین (IRS^۳) یا نشانگان متابولیک X به‌عنوان یکی از مهمترین عوامل خطرزای آترواسکلروز شناخته شده است. هیپرانسولینیسیم یکی از مشخصه‌های اصلی نشانگان مقاومت به انسولین است که می‌تواند سبب تحریک اندوتلیوم و سلولهای

عضلات صاف از طریق گیرنده‌های فاکتور رشد شود و موجب پیشرفت آترواسکلروز گردد (۱۲). در نتیجه، بررسی ارتباط بین نشانگان X قلبی و نشانگان مقاومت به انسولین نیاز به انجام تحقیقات دارد.

این مطالعه با هدف بررسی وضعیت هورمونی زنان یائسه مبتلا به نشانگان X قلبی در مقایسه با زنان یائسه مبتلا به بیماری عروق کرونر (CVD^۴) و گروه شاهد (زنان یائسه سالم) انجام گرفت.

روشها

جمعیت مورد مطالعه: در این پژوهش سه گروه از زنان یائسه در سنین بین ۴۸-۵۸ سالگی مورد مطالعه قرار گرفتند. از بین زنان یائسه با درد قلبی که به درمانگاه قلب بیمارستان شریعتی مراجعه نموده و تحت آنژیوگرافی (رگ‌نگاری) قرار گرفته بودند، ۵۰ نفر زن یائسه با آنژیوگرام طبیعی (گروه سندرم X) و ۵۰ نفر با آنژیوگرام غیرطبیعی به‌صورت انسداد یا تنگی عروق کرونر (گروه CAD) انتخاب گردیدند. گروه شاهد را نیز ۴۹ نفر زن یائسه سالم، بدون درد قلبی، دیابت یا پرفشاری خون (hypertension) تشکیل می‌داد. هیچکدام از افراد هورمون‌درمانی جایگزین (hormone replacement therapy) یا دیگر داروهایی که بر غلظت هورمونهای جنسی و انسولین اثر دارد، دریافت نکرده بودند. ده میلی‌لیتر از خون وریدی ورید دست راست در وضعیت نشسته بعد از ۵ دقیقه استراحت و بعد از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد. غلظت انسولین سرم به روش رادیوایمونواسی (DAR^۵) و با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت کاوشیار (IMMUNOTECH) اندازه‌گیری شد. همچنین از روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت‌های شرکت کاوشیار (IMMONOTECH) برای اندازه‌گیری هورمونهای LH، FSH و استرادیول و کیت Spectria برای اندازه‌گیری پروژسترون استفاده شد. ضریب تغییرات (CV^۶) برای آزمایش انسولین ۶٪ و برای LH، FSH،

⁴ Coronary vascular disease

⁵ Double antibody radioimmunoassay

⁶ Coefficient of variation

¹ Coronary artery disease

² Wideman

³ Insulin resistance syndrome

بسیاری از مطالعات از اندازه‌گیری غلظت انسولین (چه به صورت ناشتا یا یک یا دو ساعت بعد از مصرف گلوکز) به عنوان شاخص مقاومت به انسولین استفاده می‌نمایند (۱۳).

اخیراً نشانگانی به نام «نشانگان متابولیک یائسگی» نیز پیشنهاد شده است (۱۴). این نشانگان شامل افزایش کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرم، کاهش انواع HDL^۲ و به ویژه HDL_۲، افزایش LDL^۳، وجود ذرات LDL کوچکتر و متراکم‌تر، افزایش لیپوپروتئین a، افزایش مقاومت به انسولین، کاهش ترشح انسولین، کاهش پاکسازی انسولین، افزایش چاقی مرکزی (آندروید)، اختلال فعالیت عروقی، افزایش فاکتور VII و فیبرینوژن و کاهش غلظت گلوبولین اتصال یابنده به هورمونهای جنسی (SHBG)^۵ در زنان یائسه است (۱۴). این نشانگان که در وضعیت کمبود استروژن بروز می‌کند، می‌تواند باعث افزایش احتمال بروز بیماریهای کرونری قلب در زنان یائسه شود (۱۴). یک مطالعه نشان می‌دهد که غلظت انسولین در زنان یائسه بیش از زنان غیر یائسه است (۱۵). مطالعه دیگری عکس این رابطه را گزارش نموده است (۱۶). مطالعه حاضر نشان داد که اختلاف معنی‌داری از نظر هورمونهای جنسی بین گروههای زنان یائسه با بیماریهای قلبی یا نشانگان X و گروه شاهد وجود ندارد. اما زنان یائسه با درد قلبی (بدون توجه به نتیجه آنژیوگرام آنها) احتمال بیشتری برای هیپرانسولینسم و BMI بیش از حد طبیعی دارند. این یافته با گزارشهای قبلی نیز هماهنگی دارد (۱۷-۱۹).

چاقی احشایی با مجموعه‌ای از اختلالات هورمونی از جمله افزایش غلظت انسولین، کورتیزول سرم و آندروژن‌ها در زنان همراه است (۱۷). این اختلالات احتمالاً از افزایش حساسیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و متعاقب آن مقاومت به انسولین و نهایتاً هیپرانسولینسم سرچشمه می‌گیرند (۱۷). به علاوه، با استفاده از تکنیک دقیق کلامپ هیپرانسولینمیک نشان داده شده است که

پروژسترون و استرادیول به ترتیب $0.5/4$ ، $0.8/5$ ، $0.9/2$ و $0.8/7$ بود.

آزمونهای آماری: داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است. از آزمون t نامزدوج^۱ و همبستگی در تفسیر یافته‌های این مطالعه استفاده شد. $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن اختلافها انتخاب گردید.

یافته‌ها

یافته‌های بالینی نمونه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است. میانگین سن در هر سه گروه مشابه بود (جدول ۱). دو گروه بیماران با درد قلبی صرف‌نظر از نتیجه آنژیوگرام آنها (دو گروه CAD و نشانگان X) شاخص توده بدن (BMI) بزرگتری نسبت به گروه شاهد داشتند ($p < 0.05$) (جدول ۱).

غلظت LH، FSH، پروژسترون و استرادیول در سه گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد (جدول ۲). میانگین انسولین ناشتا در دو گروه CAD و سندرم X به طور معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر بود (جدول ۲). اما تفاوت معنی‌داری در غلظت انسولین ناشتای سرم بین دو گروه زنان یائسه با آنژیوگرام مثبت (گروه CAD) و منفی (سندرم X) دیده نشد (جدول ۲). غلظت انسولین ناشتای سرم هیچگونه ارتباط معنی‌داری با سن، طول مدت یائسگی و هورمونهای جنسی نداشت اما رابطه مثبتی بین غلظت انسولین ناشتای سرم و BMI دیده شد ($p < 0.05$). این رابطه در گروه شاهد بین غلظت انسولین ناشتای سرم و BMI مشاهده نگردید.

بحث

طی دو دهه گذشته، پژوهشهای بسیاری برای رد یا اثبات فرضیه مقاومت به انسولین انجام شده است. براساس این فرضیه، مقاومت به انسولین و هیپرانسولینسم یکی از علل بروز پدیده آترواسکلروز در عروق قلب است. به دلیل اینکه مقاومت به انسولین موجب هیپرانسولینسم می‌شود،

² HDL: High-density lipoprotein

³ LDL: Low-density lipoprotein

⁴ Clearance

⁵ Sex hormone binding globulin

¹ Unpaired t test

جدول ۱- یافته‌های بالینی نمونه‌های مورد مطالعه

متغیر	* CAD (n=۵۰)	سندرم X (n=۵۰)	گروه شاهد (n=۴۹)
سن (سال)	۵۵/۹ ± ۳/۱	۵۳ ± ۴/۴	۵۳/۶ ± ۴/۱
مدت زمان درد قلبی (سال)	۳/۹ ± ۱/۳	۳/۱ ± ۱/۱	-
† BMI (kg/m ²)	± ۲۸/۶ ± ۱/۸	± ۲۶/۹ ± ۱/۸	± ۲۵/۱ ± ۱/۳

* CAD = coronary artery disease

† BMI = body mass index

‡ p<۰/۰۵

جدول ۲- وضعیت هورمونی نمونه‌های مورد مطالعه

متغیر	*CAD (n=۵۰)	سندرم X (n=۵۰)	گروه شاهد (n=۴۹)
FSH (μIU/ml)	۷۳/۹ ± ۳۷	۷۳/۳ ± ۴۴	۸۳/۵ ± ۳۸
LH (μIU/ml)	۲۸/۳ ± ۱۶	۲۵/۵ ± ۱۵	۲۷ ± ۱۷
پروژسترون (ng/ml)	۱/۱۹ ± ۱۰/۸	۱/۲۳ ± ۲	۱/۱۵ ± ۲/۱
استرادیول (pg/ml)	۱۳/۱ ± ۵/۲	۱۱/۹ ± ۵/۱	۱۲ ± ۵/۶
انسولین (μIU/ml)	† ۱۲۹/۳ ± ۴۱	† ۱۲۳/۸ ± ۴۳	† ۵۲/۶ ± ۲۴

* Coronary artery disease

† p<۰/۰۵

معلولی بین هیپرانسولینیسیم تحریک‌شده و نشانگان X هنوز به اثبات نرسیده است، ممکن است ارتباطی بین این دو وجود داشته باشد (۲۲).

با استفاده از نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد که هیپرانسولینیسیم ثانویه به تجمع چربی احشایی مکانیسم زیربنایی هر دو نشانگان X قلبی و نشانگان مقاومت به انسولین باشد اما این نظریه هنوز به پژوهشهای بیشتری نیاز دارد.

یائسگی «به‌خودی خود» موجب اختلال در حساسیت به انسولین نمی‌شود (۲۰). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هیپرانسولینیسیم به‌طور غیروابسته و معنی‌دار با بروز بیماری عروق قلبی ارتباط دارد (۲۱). به‌علاوه، یک مطالعه نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به نشانگان X دچار هیپرانسولینیسیم تحریک شده می‌باشند (۲۲) و پاسخ انسولین به تجویز گلوکز خوراکی در بیماران مبتلا به نشانگان X و بیماران مبتلا به CAD که اختلال در اتساع عروق دارند، یکسان است (۲۲). گرچه ارتباط علت و

مآخذ

1. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. *Chronic Heart Disease*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p 1328-30.
2. Wiedermann JG, Schwartz A, Apfelbaum M. Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: an intravascular ultrasound study. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 25: 1310-7.
3. Bortone AS, Hess OM, Eberli FR, Nonogi H, Marolf AP, Grimm J, et al. Abnormal coronary vasomotion during exercise in patients with normal coronary arteries and reduced coronary flow reserve. *Circulation* 1989; 79: 516-27.

4. Geltman EM, Henes CG, Senneff MJ, Sobel BE, Bergmann SR. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 16: 586-95.
5. Vrints CJ, Bult H, Hitter E, Herman AG, Snoeck JP. Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 19: 21-31.
6. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 22: 417-25.
7. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-7.
8. Lagerquist R, Sylven C, Waldenstorm A. Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. *British Heart Journal* 1992; 68: 282-5.
9. DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, Midell AI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Annals of Surgery* 1982; 196: 488-90.
10. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GJ, Camici PG. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 50-60.
11. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-92.
12. Greenspan FS, Baxter JD. *Basic and Clinical Endocrinology*. Norwalk CT: Appleton & Lange; 1994. p 571-634.
13. Folsom AR. Insulin resistance and cardiovascular disease. In: Reaven GM, Laws A (editors). *Insulin Resistance: The Metabolic Syndrome X*. Totwa: Humana Press; 1999. p 333-46.
14. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecologic Endocrinology* 1997; 11: 341-55.
15. Williet J, Kiechl S, Egger G. The role of insulin in age-related sex differences of cardiovascular risk profile and mortality. *Atherosclerosis* 1997; 130: 183-9.
16. Pasquali R, Casimirri F, Pascal G, Tortelli O, Morselli Labate A, Bertazzo D, et al. Influence of menopause on blood cholesterol levels in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu. Virgilio Menopause Health Group. *Journal of Internal Medicine* 1997; 241: 195-203.
17. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1996; 20: 291-302.
18. Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, et al. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care* 1999; 22:1471-8.
19. Andel M, Kraml P, Malkova J, Prochazkova Z, Poledne R, Potockova J. Fasting plasma insulin levels in an unselected Prague suburban population. *Central European Journal of Public Health* 1998; 6: 4-9.
20. Toth MJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Poehlman ET. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-age premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23: 801-6.
21. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-60.
22. Chauhan A, Foote J, Petch MC, Schofield PM. Hyperinsulinemia, Coronary artery disease and syndrome X. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 23: 364-8.