

## 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 می شود و با ویژگیهای خاص خود باید از بیماریهای عروق کرونر (CAD<sup>1</sup>) تمیز داده شود (۱). بیماران مبتلا به نشانگان X قلبی حدود ۱۰-۲۰٪ بیماران که تحت آنژیوگرافی (رگ نگاری) قرار می گیرند را تشکیل می دهند. پیش آگهی این نشانگان در مقایسه با بیماران مبتلا به دردهای قلبی ناشی از CAD خوب است اما آسیب زایی (pathogenesis) این بیماری مشخص نیست (۱). ویدرمن<sup>۲</sup> و همکارانش این نشانگان را پدیده ای با آناتومی و فیزیولوژی ناهمگون می دانند که می تواند شامل گستره ای وسیع از آنژیوگرام طبیعی تا ضخیم شدن انتیما و حتی وجود پلاکهای آتروماتوز باشد (۲). مطالعاتی نیز نشان داده اند که هنگام فعالیت بدنی در این بیماران، اختلالات vasomotion عروق کرونر پدید می آید. 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 ریز گردش (microcirculation) (۷) گزارش شده است که می توانند در آسیب زایی نشانگان X مؤثر باشند. از سوی دیگر اختلالات روحی و روانی (۸)، کاهش آستانه تحمل درد (۸) و اختلالات فعالیت اعصاب مری (۹) نیز به عنوان عوامل بروز این نشانگان پیشنهاد شده اند. این یافته ها عوامل «غیر قلبی» را در بروز نشانگان X قلبی مطرح می سازند. نشانگان X در زنان شایعتر از مردان است (۱۰). به علاوه، اختلالات متابولیک از دیگر مکانیسم های زیربنایی احتمالی در بروز نشانگان X عنوان شده اند (۱۱). نشانگان مقاومت به انسولین (IRS<sup>۳</sup>) یا نشانگان متابولیک X به عنوان یکی از مهمترین عوامل خطرزای آترواسکلروز شناخته شده است. هیپرانسولینیسیم یکی از مشخصه های اصلی نشانگان مقاومت به انسولین است که می تواند سبب تحریک اندوتلیوم و سلولهای

عضلات صاف از طریق گیرنده های 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<sup>۴</sup>) 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 (رگ نگاری) قرار گرفته بودند، ۵۰ نفر زن یائسه با آنژیوگرام طبیعی (گروه سندرم X) و ۵۰ نفر با آنژیوگرام غیرطبیعی به صورت 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 می داد. هیچکدام از افراد هورمون درمانی جایگزین (hormone replacement therapy) یا دیگر داروهایی که بر غلظت هورمونهای جنسی و انسولین اثر دارد، دریافت نکرده بودند. ده میلی لیتر 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<sup>۵</sup>) و با استفاده از کیت های تجاری شرکت کاوشیار (IMMUNOTECH) اندازه گیری شد. همچنین از روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت های شرکت کاوشیار (IMMONOTECH) برای اندازه گیری هورمونهای LH، FSH و استرادیول و کیت Spectria برای اندازه گیری پروژسترون استفاده شد. ضریب تغییرات (CV<sup>۶</sup>) برای آزمایش انسولین ۶٪ و برای LH، FSH،

<sup>4</sup> Coronary vascular disease

<sup>5</sup> Double antibody radioimmunoassay

<sup>6</sup> Coefficient of variation

<sup>1</sup> Coronary artery disease

<sup>2</sup> Widerman

<sup>3</sup> Insulin resistance syndrome

بسیاری از مطالعات از اندازه‌گیری غلظت انسولین (چه به صورت ناشتا یا یک یا دو ساعت بعد از مصرف گلوکز) به‌عنوان 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<sup>۲</sup> و به‌ویژه HDL<sub>۲</sub>، افزایش LDL<sup>۳</sup>، 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 اتصال‌یابنده به هورمونهای جنسی (SHBG<sup>۵</sup>) 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). به‌علاوه، 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<sup>۱</sup> و همبستگی در تفسیر یافته‌های این مطالعه استفاده شد.  $p < 0.05$  به‌عنوان 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 به‌طور 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. به‌دلیل اینکه مقاومت به انسولین موجب هیپرانسولینسم می‌شود،

<sup>2</sup> HDL: High-density lipoprotein

<sup>3</sup> LDL: Low-density lipoprotein

<sup>4</sup> Clearance

<sup>5</sup> Sex hormone binding globulin

<sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> )	± ۲۸/۶ ± ۱/۸	± ۲۶/۹ ± ۱/۸	± ۲۵/۱ ± ۱/۳

\* CAD = coronary artery disease

† BMI = body mass index

‡ p&lt;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&lt;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*, 6<sup>th</sup> 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.