

بررسی سطح سرمی انسولین ناشتا در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی

علی سلیمانی^۱، رضا حاجی‌زاده^۱، کمال خادم‌وطنی^۲، امیر حاجی‌زاده^۳، اسماعیل عباسی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اگر چه ارتباط افزایش سطح انسولین ناشتای سرم در بیماران مبتلا به دیابت با بیماری کرونری مشخص شده است، اما این ارتباط در بیماران غیر مبتلا به دیابت نامشخص و حتی متضاد است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی ارتباط سطح انسولین ناشتای سرم در بیماران غیر دیابتیک مبتلا و غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۱۱۰ بیمار غیر مبتلا به دیابت کاندیدای آنژیوگرافی عروق کرونری انتخابی وارد مطالعه شدند. نمونه‌ی خون ناشتا پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از بیماران اخذ و از نظر کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، قند خون ناشتا، Low-density lipoprotein (LDL) و در نهایت، سطح سرمی انسولین ناشتا بررسی شد. بیماران پس از آنژیوگرافی به دو دسته‌ی طبیعی و مبتلا به بیماری عروق کرونری تقسیم شدند. از آزمون‌های آماری One-way ANOVA و t برای واکاوی داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: سطح Fasting blood sugar (FBS) در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری غیر طبیعی $14/94 \pm 94/47$ و در گروه بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی $12/82 \pm 90/52$ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود. تفاوت معنی‌داری بین سطح FBS در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی وجود نداشت ($P = 0/150$). سطح انسولین در گروه مورد $12/77 \pm 3/29$ و در گروه شاهد $7/01 \pm 3/25$ میلی‌واحد بین‌المللی/لیتر بود ($P = 0/001$). ما تفاوت معنی‌داری بین مردان و زنان از نظر سطح سرمی انسولین پیدا نکردیم ($P = 0/210$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سطح انسولین ناشتای بیماران غیر دیابتیک، به احتمال زیاد با درگیری عروق کرونری مرتبط می‌باشد، هر چند با توجه به تعداد کم نمونه در این مطالعه، قابل تعمیم به جامعه نیست.

واژگان کلیدی: آترواسکلروز، عروق کرونری، قند خون، انسولین، آنژیوگرافی

ارجاع: علی سلیمانی، رضا حاجی‌زاده، کمال خادم‌وطنی، امیر حاجی‌زاده، اسماعیل عباسی. بررسی سطح سرمی انسولین ناشتا در بیماران غیر مبتلا به

دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۲۰۴-۱۹۸

خصوص ارتباط بین هایپرانسولینمی و شدت بیماری عروق کرونری عواملی نظیر سن و نژاد می‌تواند جزء عوامل مداخله‌گر باشند. به طور کلی، انسولین بالای پلازما زمینه‌ساز تشدید بیماری عروق کرونری می‌شود و گسترش و تشدید بیماری عروق کرونری، احتمال بروز بیماری‌های ایسکمیک قلبی و در نهایت، مرگ و میر را افزایش می‌دهد (۲).

انسولین، یک هورمون پپتیدی ۵۱ اسید آمینه‌ای است که از سلول‌های بتای لانگرهانس ترشح می‌شود و عملکرد انسولین از زمان وصل شدن به گیرنده‌ی هتروتراپیک آن بر روی غشای سلولی،

مقدمه

آترواسکلروز عروق کرونری دوران جنینی آغاز می‌شود، اما علایم آن به ویژه در خانم‌ها در سنین بالاتری خود را نشان می‌دهد (۱). مطالعات نشان داده‌اند که نقش انسولین در تشکیل و تشدید آترواسکلروز بدین صورت می‌باشد که سطح بالای انسولین پلازما ارتباط مستقیمی با افزایش سطح تری‌گلیسیرید، کاهش سطح High-density lipoprotein (HDL) و متقبض کردن و توده‌سازی اجزای Low-density lipoprotein (LDL) دارد. خطر اصلی انسولین بالای پلازما مربوط به تغییرات چربی‌ها می‌باشند. در

۱- استادیار. گروه قلب. دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- استادیار. گروه قلب. دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۴- گروه انگل‌شناسی و فارم‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: کمال خادم‌وطنی

در حال حاضر، دیابت به صورت قند ناشتای بالای ۱۲۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و یا هموگلوبین A1C بالاتر و مساوی ۶/۵ درصد و یا قند خون غیر ناشتای بالای ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر همراه با علائم بالینی تعریف می‌شود و قبل از بروز دیابت آشکار، مرحله‌ی پره‌دیابت و مقاومت به انسولین وجود دارد که این مراحل نیز سبب افزایش خطر ابتلا به بیماری کرونری می‌شود (۱۱).

منظور از مقاومت به انسولین، پاسخ کمتر از حد مورد انتظار بیولوژیک به غلظت‌های طبیعی انسولین سرم می‌باشد. چاقی، استرس، عفونت، اورمی، آکرومگالی و افزایش گلوکوکورتیکوئید و بارداری، سبب بروز مقاومت به انسولین ثانویه می‌شود (۱۲).

بر اساس مطالعه‌ی وفایی‌منش و همکاران، مقاومت به انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت در دو گروه مبتلا به بیماری کرونری قلب و گروه شاهد تفاوت نداشت (۱۳).

Mossmann و همکاران نیز در مطالعه‌ی دیگری نشان دادند که مقاومت به انسولین بالای صدک ۷۵ اندازه‌گیری شده به روش Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) در بیماران غیر مبتلا به دیابت که چاق نبودند، با بیماری کرونری قلب همراه بود (۱۴).

با توجه به این که سندرم متابولیک یکی از عوامل خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری می‌باشد و مقاومت به انسولین و سطح بالای انسولین سرمی یکی از اجزای سندرم متابولیک است و همچنین، با توجه به عدم هم‌خوانی یافته‌های مطالعات اخیر، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی سطح انسولین ناشتا در افراد غیر مبتلا به دیابت و تأثیر ارتباط سطح انسولین در بروز و شدت بیماری عروق کرونری انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی مقطعی - تحلیلی است که با هدف ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی انسولین ناشتا با بیماری عروق کرونری در بیماران غیر مبتلا به دیابت در بیمارستان طالقانی ارومیه انجام شد. مطالعه بر روی ۱۱۰ نفر کاندیدای آنژیوگرافی عروق کرونری انتخابی انجام شد. از بین افرادی که آنژیوگرافی شدند، ۵۵ نفر مورد مبتلا به بیماری عروق کرونری و ۵۵ نفر افراد با عروق کرونری طبیعی بر حسب نتیجه‌ی آنژیوگرافی تقسیم و وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل زنان و مردان در طیف سنی ۴۰ سال به بالا غیر مبتلا به دیابت با درد سینه‌ی فعالیتی و مبتلا به آنژین صدری پایدار بودند که با روش‌های غیر تهاجمی مثبت اعم از تست ورزش، استرس اکو، اسکن هسته‌ای قلب، Computerized tomography coronary angiography (CT آنژیوگرافی کرونری) و یا حجم ضربه‌ای پایین‌تر از ۴۰ درصد احتمال ابتلا به بیماری عروق کرونری در آن‌ها وجود داشت. منظور از

سلول‌های هدف آغاز می‌شود و باعث بروز پیام‌های گوناگون داخل سلولی می‌شود. انسولین، به صورت مستقیم و غیر مستقیم عملکرد هر بافتی را در بدن تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳). انسولین دارای خاصیت وازودیلاتوری است که از طریق فعال‌سازی تولید و ترشح نیتریک اکساید، در آندوتلیوم رخ می‌دهد. این فعال‌سازی و ترشح نیتریک اکساید توسط انسولین از مسیر مستقل از کلسیم، از طریق پروتئین کیناز B رخ می‌دهد. وازودیلاتاسیون وابسته به نیتریک اکساید در مبتلایان به هر دو نوع دیابت I و II دچار نقص می‌باشد (۴-۵) که می‌تواند سبب بروز آترواسکلروزیس در این بیماران شود. ضمن این که هایپرگلیسمی نیز به خودی خود سبب نقص در وازودیلاتاسیون وابسته به آندوتلیوم می‌شود. با وجود تأثیر وازوپروتکتیو انسولین از طریق نیتریک اکساید، هایپرانسولینمی دارای عوارض مخرب از طریق فعال‌سازی مسیر Mitogen-activated protein kinase (MAP کیناز) می‌باشد که سبب تحریک، تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف به پلاک چربی می‌شود (۶).

مطالعات اپیدمیولوژیک بیانگر کاهش فیبرینولیز در حضور هایپرانسولینمی و هایپرتری‌گلیسیریدمی می‌باشند (۷). در هر دو دسته‌ی مطالعات حیوانی *In vivo* و *In vitro*، غلظت‌های انسولین در حد مشابه غلظت‌های سرمی انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع II باعث تحریک سلول‌های عضلانی صاف جهت تولید مهارگر نوع I فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن (Plasminogen activator inhibitor-1 یا PAI-1)، که فیبرینولیز را مهار می‌کند، می‌شود (۸). در انسان هایپرانسولینمی حاد در بیماران با هایپرگلیسمی و هایپرتری‌گلیسیریدمی، سبب یک افزایش در سطوح پلاسمایی PAI می‌شود. انسولین به تنهایی، تأثیر قابل مقایسه‌ای بر روی افراد طبیعی ندارد، اما یافته‌ها نشانگر تأثیر هایپرانسولینمی در مسیر آرتروز از طریق اثر آن بر روی فعالیت فیبرینولیتیک می‌باشد (۹، ۱۳).

مقاومت به انسولین و دیابت در میان عوامل خطر اصلی بیماری عروق کرونری طبقه‌بندی می‌شود و وجود دیابت یک خطر معادل با ۱۵ سال افزایش سن و یا مساوی یا بیشتر از سیگار کشیدن را ایجاد می‌کند. مقاومت به انسولین، به تنهایی یک خطر افزایش یافته‌ی بروز نارسایی قلب را ایجاد می‌کند. در ضمن، خطر بیماری‌های قلبی - عروقی نیز قبل از شروع دیابت بالینی شروع به افزایش می‌کند (۱۰). مکانیسم افزایش خطر Coronary artery disease (CAD) و هایپرگلیسمی شناخته شده نیست، اما احتمال می‌رود اثر مستقیم هایپرگلیسمی در ایجاد، پیشرفت و ناپایداری آترواسکلروز در افزایش خطر Cardiovascular disease (CVD) نقش داشته باشد و همچنین، اثرات عروقی تماس مداوم با انسولین نیز احتمال آترواسکلروزیس را افزایش دهد (۱۱).

آنزیم صدری پایدار، یک ناراحتی در بازو یا قفسه‌ی سینه است که عمیق می‌باشد و به خوبی Localized نمی‌شود و با فعالیت فیزیکی یا استرس هیجانی دوباره ایجاد می‌شود و با استراحت یا نیتروگلیسرین زیر زبانی بهتر می‌شود. منظور از بیماری شریان کرونری نیز تنگی بیش از ۵۰ درصد قطر در مجرای درونی حداقل یک شریان می‌باشد که در طی آنژیوگرافی اثبات می‌شود.

معیارهای خروج از مطالعه، شامل دیابت، نارسایی کلیوی مزمن، بیماری شدید جسمی، بیماری عفونی، بیماری‌های التهابی و روماتولوژیک مزمن، سکته‌ی اخیر قلبی و مغزی، سرطان فعال یا تحت درمان بودند. نمونه‌ی خون ناشتا پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از بیماران واجد شرایط اخذ شد و از نظر کلسترول تام، تری‌گلیسرید، قند خون ناشتا، LDL و در نهایت سطح سرمی انسولین ناشتا بررسی شد. سطح سرمی انسولین ناشتا به طریق

یافته‌ها

ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay با کیت سنجش سطح سرمی انسولین مدلینگ چک شده سنجش گردید که حداقل میزان قابل تشخیص در این روش، ۲۰ پیکومول/لیتر می‌باشد. نمونه‌ی سرم خون دریافت شده از بیماران در دمای منفی ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد فریز شد و توسط کارشناس آزمایشگاهی به طور یکجا مورد آزمایش قرار گرفت. بیماران پس از آنژیوگرافی به دو دسته‌ی بیماران گروه مورد (با درگیری عروق) و شاهد (دارای عروق کرونری طبیعی) تقسیم شدند.

در مقایسه‌ی سطح سرمی انسولین ناشتا بین دو گروه، از آزمون Independent t (در صورت نیاز معادل ناپارامتری آن) استفاده شد. در مقایسه‌ی سطح سرمی انسولین ناشتا بین زیر گروه‌های بیماران مبتلا و گروه سالم، از آزمون One-way ANOVA (Subtype) استفاده شد. آزمون χ^2 برای واکاوی داده‌ها به کار گرفته شد.

از ۵۵ بیمار گروه مورد، ۳۲ نفر (۵۸/۲ درصد) مذکر و ۲۳ نفر (۴۱/۸ درصد) مؤنث بودند و از ۵۵ فرد سالم، ۳۱ نفر (۵۶/۴ درصد) مذکر و ۲۴ نفر (۴۳/۶ درصد) مؤنث بودند. آزمون آماری χ^2 تفاوت معنی‌داری بین جنس در دو گروه مورد مطالعه نشان نداد ($P = ۰/۸۴$).

میانگین شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) در بیماران گروه مورد $۳/۵۳ \pm ۲۵/۳۲$ کیلوگرم/مترمربع و در گروه شاهد $۴/۱۹ \pm ۲۶/۱۹$ کیلوگرم/مترمربع بود. تفاوت معنی‌داری بین میانگین BMI بین دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۲۳$).

در گروه مورد، ۱۸ نفر (۳۲/۷ درصد) و در گروه شاهد ۱۶ نفر (۲۹/۱ درصد) مصرف‌کننده‌ی سیگار بودند. تفاوت معنی‌داری از نظر مصرف سیگار بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت ($P = ۰/۶۸$). جدول ۱ یافته‌های آزمایشگاهی در دو گروه را نشان می‌دهد.

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار سطح نتایج آزمایشگاهی در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	گروه		متغیر
	گروه شاهد میانگین \pm انحراف معیار	گروه مورد میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۰۱	۴۴/۱۸ \pm ۱۳/۶۷	۳۸/۸۹ \pm ۸/۱۷	HDL
۰/۰۲	۱۲۲/۶۳ \pm ۵۸/۷۱	۱۶۴/۱۴ \pm ۱۱۶/۰۹	تری‌گلیسرید
۰/۴۶	۱۲۲/۶۳ \pm ۵۸/۷۱	۱۵۹/۴۷ \pm ۳۴/۹۴	کلسترول
۰/۷۹	۸۳/۲۹ \pm ۲۵/۵۲	۸۴/۵۸ \pm ۲۶/۸۳	LDL
۰/۲۷	۱/۸۰ \pm ۰/۴۰	۱/۷۰ \pm ۰/۴۵	CRP
< ۰/۰۱	۳/۲۵ \pm ۱/۰۲	۱۲/۷۷ \pm ۳/۲۹	انسولین
۰/۹۹	۵۳/۱۲ \pm ۰/۷۵	۵۳/۲۱ \pm ۹/۳۹	LVEF
۰/۹۱	۱۳۲/۴۰ \pm ۱۹/۲۵	۱۳۲/۰۱ \pm ۱۸/۹۸	فشار خون سیستول (mmHg)
۰/۲۴	۶۳/۲۱ \pm ۱۱/۳۰	۸۰/۷۶ \pm ۱۰/۶۷	فشار خون دیاستول (mmHg)

HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; CRP: C reactive protein; LVEF: Left ventricular ejection fraction

جدول ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی غیر طبیعی بر حسب تعداد عروق درگیر

متغیر	تعداد	میانگین و انحراف معیار انسولین	مقایسه بین شدت درگیری عروق	مقدار P
یک رگ درگیر	۱۲	$13/04 \pm 3/76$	یک رگ	۰/۹۸
دو رگ درگیر	۲۲	$12/73 \pm 3/29$	سه رگ	۰/۹۹
سه رگ درگیر	۲۱	$12/86 \pm 3/42$	دو رگ	۰/۹۹
مقدار P		۰/۹۴	یک رگ	۰/۹۸
			دو رگ	۰/۹۹
			یک رگ	۰/۹۹

بر اساس جنس وجود نداشت ($P = 0/21$).

جدول ۳. مقایسه میانگین و انحراف معیار انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی غیر طبیعی بر حسب شاخص توده بدنی

(BMI یا Body mass index)

مقدار P	انسولین (میلی واحد بین المللی /لیتر)	تعداد	BMI (kg/m^2)
۰/۰۱	$11/89 \pm 2/59$	۲۵	$18/5-24/9$
	$12/66 \pm 3/21$	۲۳	$25/0-29/9$
	$15/88 \pm 4/20$	۶	≥ 30

BMI: Body mass index

بحث

این مطالعه، نشان داد که در بیماران غیر مبتلا به دیابت، ارتباط معنی داری بین سطح انسولین ناشتا و بیماری عروق کرونر وجود دارد. در مطالعه Folsom و همکاران که در آن بیش از ۱۲۰۰۰ فرد ۶۵-۴۵ ساله به مدت ۸-۶ سال پی گیری شدند، مشاهده گردید که افزایش سطح سرمی انسولین ناشتا و بالا بودن نسبت دور کمر به باسن (که نشانگر مقاومت به انسولین است)، جزء عوامل خطر ساز سکتی مغزی ایسکمیک می باشند. این مطالعه، مشخص نمود که در افراد غیر مبتلا به دیابت، به ازای هر ۵۰ میکرومول/لیتر افزایش سطح انسولین ناشتا، شانس بروز سکتی مغزی حدود ۱۹ درصد افزایش می یابد (۱۵).

در یک مطالعه متاآنالیز با بررسی دقیق ۱۷ مقاله پژوهشی معتبر، گزارش شد که هایپرانسولینمی به تنهایی در ایجاد بیماری قلبی-عروقی می تواند تنها به عنوان یک عامل خطر ضعیف ایفای نقش کند. این مطالعه پیشنهاد نمود که روش اندازه گیری انسولین در اختلاف نتایج مؤثر است (۱۶).

همچنین، Lamarche و همکاران در نتایج بررسی خود نشان دادند که در کل، احتمال ایسکمیک قلبی در سطح جامعه ای افرادی که سطح انسولین پلازما و آپولیپوپروتئین B بالاتری دارند، در مقایسه با

نتایج مطالعه حاضر نشان داد متوسط سطح انسولین در گروه مورد $12/77 \pm 3/29$ میلی واحد بین المللی /لیتر و در گروه شاهد $11/02 \pm 3/25$ میلی واحد بین المللی /لیتر بود. همان گونه که مشاهده می شود، سطح انسولین در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش داشته است؛ به طوری که این افزایش، تفاوت معنی داری را مطابق با آزمون آماری t نشان می داد ($P < 0/01$).

سطح انسولین در بیماران مذکور $12/30 \pm 2/97$ میلی واحد بین المللی /لیتر و در بیماران مؤنث $13/43 \pm 3/67$ میلی واحد بین المللی /لیتر بود. با توجه به آزمون آماری t، تفاوت معنی داری بین سطح انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با تنگی کرونر بر اساس جنس وجود نداشت ($P = 0/21$).

در این مطالعه، شدت درگیری عروق کرونر در بیماران گروه مطالعه در یک، دو و سه رگ گزارش شده بود. نتایج اندازه گیری FBS در این بیماران، نشان داد سطح FBS در بیماران با درگیری یک رگ، $91/75 \pm 14/52$ میلی گرم/دسی لیتر و در بیماران با درگیری دو رگ، $92/61 \pm 14/98$ میلی گرم/دسی لیتر و در بیماران با درگیری سه رگ $99/00 \pm 14/30$ میلی گرم/دسی لیتر بود. تفاوت معنی داری بین سطح میانگین FBS در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری غیر طبیعی و آنژیوگرافی طبیعی طبق آزمون One-way ANOVA وجود نداشت ($P = 0/30$).

جدول ۲، سطح انسولین ناشتا را بر اساس یافته های آنژیوگرافی بیماران نشان می دهد.

رابطه BMI با سطح انسولین ناشتا نیز در جدول ۳ آمده است. سطح انسولین در بیماران گروه شاهد با C reactive protein (CRP) مثبت، $3/07 \pm 0/93$ میلی واحد بین المللی /لیتر و در بیماران با CRP منفی، $3/30 \pm 1/05$ میلی واحد بین المللی /لیتر بود. تفاوت معنی داری بین سطح انسولین در بیماران گروه شاهد با CRP مثبت و منفی وجود نداشت ($P = 0/51$). سطح انسولین در بیماران مذکور، $12/30 \pm 2/97$ میلی واحد بین المللی /لیتر و در بیماران مؤنث، $13/43 \pm 3/67$ میلی واحد بین المللی /لیتر بود. با توجه به آزمون آماری t، تفاوت معنی داری بین سطح انسولین در بیماران گروه مورد

CAD و هایپرانسولینمی کاهش می‌یابد (۲۱). در مطالعات آزمایشگاهی، مشاهده شده است که تجویز انسولین به صورت کوتاه مدت می‌تواند باعث اتساع عروق و هایپرینامیک شدن گردش خون به علت تحریک سیستم سمپاتیک شود. طبق این یافته‌ها، افزایش بیماری عروق کرونری در بیماران با افزایش سطح انسولین به افزایش تعداد ضربان قلب، افزایش فشار خون و افزایش برون‌ده قلبی نسبت داده شده است (۲۲).

علاوه بر این، مشخص شده است که هایپرانسولینمی ارتباط نزدیکی با چاقی تنه‌ای، افزایش تری‌گلیسیرید و کاهش سطح HDL دارد. افزایش LDL در این حالت، چندان شایع نیست، اما ذرات LDL بیشتر به صورت متراکم و کوچک در می‌آیند (۲۳). در واقع، بخش عمده‌ای از خطر ناشی از هایپرانسولینمی را به تغییر لیپیدهای خون نسبت می‌دهند. Lakka و همکاران، نشان دادند که افزایش انسولین به طور متوسط با مرگ و میر بیماران میانسال ارتباط دارد. این ارتباط با هایپرلیپیدمی، چاقی و فشار خون بالا قابل توجیه بود (۲۴). گلشاهی و همکاران، نشان دادند که هایپرلیپیدمی و انسولین بالا با شدت بیماری کرونری در بیماران غیر مبتلا به دیابت در ارتباط بود (۲۵).

نتیجه‌گیری نهایی این که احتمال می‌رود سطح بالای انسولین ناشتای بیماران غیر دیابتیک با درگیری عروق کرونری مرتبط می‌باشد؛ هر چند، با توجه به تعداد کم نمونه‌ی مورد بررسی در این مطالعه، نتایج این مطالعه قابل تعمیم به کل جمعیت جامعه نمی‌باشد و بررسی‌های بیشتر با تعداد بیشتر جمعیت مورد مطالعه نیاز است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله، از زحمات کارکنان محترم آزمایشگاه بیمارستان طالقانی ارومیه کمال تشکر را به عمل می‌آورند. این طرح حاصل پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی کارورزی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه می‌باشد و هزینه‌های اجرای آن از محل اعتبار پایان‌نامه تأمین شده است.

افرادی که سطح طبیعی این دو داشتند، بیشتر بود. این مطالعه نشان دهنده‌ی احتمال بالاتر بودن آترواسکلروزیس در کسانی است که افزایش سطح انسولین بدون دیابت واضح دارند (۱۷).

وفایی منش و همکاران، در مطالعه‌ی اخیر نشان دادند که در کل، مقاومت به انسولین با بیماری عروق کرونری ارتباط معنی‌داری نداشت. در این مطالعه، همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، سطح انسولین ناشتا، قند ناشتا و مقاومت به انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی طبیعی و غیر طبیعی تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۳). بر خلاف این مطالعه، پژوهش حاضر نشان داد که انسولین ناشتا، ارتباط معنی‌داری با درگیری عروق کرونری دارد. همانند این مطالعه در مطالعه‌ی حاضر نیز سطح قند خون ناشتا در دو گروه مورد مطالعه و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. از این رو، اندازه‌گیری سطح انسولین ناشتا نسبت به مقاومت به انسولین و قند ناشتا شاید معیار مفیدتری باشد. همسو با این یافته‌ها، مطالعه‌ی Mossman و همکاران نشان داد که مقاومت به انسولین اندازه‌گیری شده به روش HOMA-IR بالای صدک ۷۵ در بیماران غیر مبتلا به دیابت که چاق نبودند، با بیماری کرونری قلب همراه بود ($P = 0/04$) (۱۴).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین افزایش BMI و افزایش سطح انسولین ناشتا را نشان داد. Okura و همکاران، نشان دادند که BMI بالای ۲۳ کیلوگرم/مترمربع، یک عامل خطر مهم در مقاومت به انسولین است (۱۸).

از نظر فیزیولوژیک، متابولیسم گلوکز و انسولین نقش مهمی در ایجاد بیماری قلبی-عروقی دارند. با توجه به بالا بودن شیوع بیماری‌های قلبی در افراد دچار اختلال تحمل گلوکز (Impaired glucose tolerance یا IGT) که فاقد هایپرگلیسمی بارز هستند، این نظریه مطرح شده است که عامل اصلی در پاتوژنز (CAD) Coronary artery disease، هایپرانسولینمی است و هایپرگلیسمی به تنهایی نقش اساسی را ایفا نمی‌کند (۲۰-۱۹). البته، با در نظر گرفتن عوامل دیگری مانند سن و قومیت، شدت ارتباط بین

References

1. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6): 743-53.
2. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 453-8.
3. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3): 972-9.
4. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88(6): 2510-6.
5. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35(8): 771-6.
6. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in

- cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* 1989; 3(8): 1183-90.
7. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28(4): 371-80.
 8. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993; 42(1): 1-7.
 9. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47(2): 290-3.
 10. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119(13): 1728-35.
 11. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(5 Suppl): S35-S42.
 12. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325(13): 938-48.
 13. Vafaeimanesh J, Parham M, Norouzi S, Hamednasimi P, Bagherzadeh M. Insulin resistance and coronary artery disease in non-diabetic patients: Is there any correlation? *Caspian J Intern Med* 2018; 9(2): 121-6.
 14. Mossmann M, Wainstein MV, Goncalves SC, Wainstein RV, Gravina GL, Sangalli M, et al. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 100.
 15. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1077-83.
 16. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97(10): 996-1001.
 17. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279(24): 1955-61.
 18. Okura T, Nakamura R, Fujioka Y, Kawamoto-Kitao S, Ito Y, Matsumoto K, et al. Body mass index ≥ 23 is a risk factor for insulin resistance and diabetes in Japanese people: A brief report. *PLoS One* 2018; 13(7): e0201052.
 19. Won KB, Kim YS, Lee BK, Heo R, Han D, Lee JH, et al. The relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index and coronary plaque characteristics. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(21): e10726.
 20. Freitas RS, Fonseca MJMD, Schmidt MI, Molina MDCB, Almeida MDCC. Hypertriglyceridemic waist phenotype: associated factors and comparison with other cardiovascular and metabolic risk indicators in the ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica* 2018; 34(4): e00067617. [In Portuguese].
 21. Ware AL, Young PC, Weng C, Presson AP, Minich LL, Menon SC. Prevalence of Coronary Artery Disease Risk Factors and Metabolic Syndrome in Children with Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(2): 261-7.
 22. Tack CJ, Smits P, Willemsen JJ, Lenders JW, Thien T, Lutterman JA. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45(1): 15-22.
 23. Pandey AK, Pandey D, Pandit A. Obesity and lipid profile study in type 2 diabetes patients with auditory and reaction time deficits and non-diabetic control subjects. *Advances in Diabetes and Metabolism* 2017; 5(1): 1-5.
 24. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med* 2000; 160(8): 1160-8.
 25. Golshahi J, Validi E, Akbari M. The association between fasting serum insulin, apo-lipoproteins level, and severity of coronary artery involvement in non-diabetic patients. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 192.

Evaluation of Serum Fasting Insulin Concentration in Non-diabetic Patients with and without Coronary Artery Disease

Ali Soleimany¹, Reza Hajizadeh¹, Kamal Khademvatani², Amir Hajizadeh³, Esmail Abasi⁴

Original Article

Abstract

Background: Previous studies have been demonstrated the effect of fasting insulin concentration in coronary artery disease of patients with diabetes mellitus. Because of discrepancy in recent studies about this association in non-diabetic patients, we evaluated this effect.

Methods: In this cross-sectional study, coronary artery angiography was done for 110 non-diabetic patients, and they were divided into two groups of normal coronary artery as control group and those with coronary artery stenosis as case group. Serum levels of glucose, cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), and insulin were evaluated after 12 hours fasting period. One-way ANOVA and t tests were used for statistical analysis.

Findings: Fasting blood sugar (FBS) in non-diabetic patients with and without coronary artery disease was 94.4 ± 14.9 and 90.52 ± 13.82 mg/dl, respectively ($P = 0.150$). The mean insulin concentration was 12.77 ± 3.29 mIU/l in case and 7.01 ± 3.25 mIU/l in control group ($P = 0.001$). We did not find any difference between men and women according to their fasting insulin concentration ($P = 0.210$).

Conclusion: Higher serum level of fasting insulin seems to have correlation with coronary artery disease in non-diabetic patients; but further studies with larger population study are needed for better evaluation.

Keywords: Atherosclerosis, Coronary artery disease, Blood sugar, Insulin, Coronary angiography

Citation: Soleimany A, Hajizadeh R, Khademvatani K, Hajizadeh A, Abasi E. Evaluation of Serum Fasting Insulin Concentration in Non-diabetic Patients with and without Coronary Artery Disease. J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 198-204.

1- Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

4- Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Corresponding Author: Kamal Khademvatani, Email: khademvatan2002@yahoo.com