

ارتباط هیپرانسولینمی و سطح سرمی انسولین ناشتا با بیماری عروق کرونر در بیماران غیر دیابتی ایرانی

فرید رئیس زاده*، مازیار رحمانی*، اعظم کوهکن*، معصومه غلامرضا شیرازی**
محمدرضا معتمدی*، فریدون عزیزی*

* مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
** بخش قلب و عروق، بیمارستان مدرس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی.

خلاصه

سابقه و هدف: هیپرانسولینمی به عنوان یکی از عوامل خطر ساز مهم بیماری عروق کرونر (CAD) در افراد غیردیابتی مطرح شده است. در این مطالعه سطح سرمی آپولیپوپروتئین‌ها و میزان انسولین ناشتای سرم را در بیماران مبتلا به CAD و افراد سالم که با آنژیوگرافی کرونر بررسی شده بودند، اندازه‌گیری کردیم.

مواد و روشها: در این مطالعه مورد - شاهدی، ۱۷۸ بیمار مبتلا به CAD (۱۳۹ مرد و ۳۹ زن) و ۸۶ فرد سالم (۶۶ مرد و ۲۰ زن) با محدوده سنی ۷۲-۳۱ سال که برای اولین بار تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفته بودند و سطح سرمی قند خون ناشتا در آنها کمتر از ۱۲۶ mg/dl بوده و سابقه مصرف داروی کاهنده قند خون یا ابتلای به دیابت در آنها منفی بود، مورد ارزیابی قرار گرفتند. سطح انسولین سرم در یک نمونه ناشتا به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) و سطح سرمی آپولیپوپروتئین‌ها به روش ایمونوتوربیدومتریک اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: مبتلایان به CAD سن بیشتری نسبت به افراد گروه شاهد داشتند ($55/5 \pm 8$ در مقابل 52 ± 9 سال، $P < 0/01$). در بیماران دچار CAD در مقایسه با افراد گروه شاهد، افزایش کلسترول تام (199 ± 41 در مقابل 191 ± 45 mg/dl، $P < 0/01$)، افزایش LDL (124 ± 40 در مقابل 113 ± 41 mg/dl، $P < 0/05$) و کاهش HDL (46 ± 12 در مقابل 51 ± 13 mg/dl، $P < 0/01$) دیده شد. اختلاف معنی‌داری از نظر سطح سرمی انسولین (13 ± 7 در مقابل 12 ± 7 μ lu/ml) و آپولیپوپروتئین B (161 ± 16 در مقابل 164 ± 21 mg/dl) دیده نشد. اما افراد دچار CAD دارای آپولیپوپروتئین B بالاتری نسبت به افراد گروه شاهد بودند (93 ± 21 در مقابل 85 ± 18 mg/dl، $P < 0/01$). آنالیز رگرسیون لجستیک چند گانه، تنها نشان‌دهنده ارتباط CAD، با سطح سرمی آپولیپوپروتئین B بود (نسبت شانس معادل $2/1/2$ ، $P < 0/001$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: یافته‌های ما حاکی از این است که آپولیپوپروتئین B می‌تواند اندکس مناسبی برای وجود CAD باشد. این در حالیست که سطح سرمی انسولین ناشتا در بیماران غیردیابتی ایرانی عامل خطر ساز مهمی به نظر نمی‌رسد.

واژگان کلیدی: انسولین، آپولیپوپروتئین، بیماری عروق کرونر.

مقدمه

سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر زودرس، افزایش سطح پلاسمایی LDL و کاهش HDL ارائه کرد (۴-۲). شناسایی این عوامل خطر ساز در بیماران مشکوک به آترواسکلروز اهمیت زیادی دارد چرا که می‌تواند منجر به تشخیص بیماری و اقدامات درمانی قبل از بروز حوادث

بیماریهای قلبی - عروقی و در صدر آنها بیماریهای ایسکمیک قلبی از علل شایع مراجعه به بیمارستانها و مراکز درمانی و همچنین مهمترین علت مرگ و میر می‌باشند (۱). عوامل خطر ساز متعددی در ایجاد و تشدید آنها دخالت دارند. از جمله این عوامل می‌توان به دیابت، پرفشاری خون، سیگار،

هیپرانسولینمی و CAD وقتی که اثر سایر عوامل از جمله سن و نژاد در نظر گرفته شود، قدرت کمتری پیدا می‌کند (۱۶،۱۷،۱۹،۲۰،۲۱،۲۴،۲۸).

ارتباط سطح سرمی انسولین با شدت تنگی عروق کرونر تاکنون در بیماران ایرانی بررسی نشده است. بنابراین هدف این مطالعه، مقایسه آپولیپروتئین‌ها و سطح انسولین پلاسما با وجود و شدت تنگی عروق کرونر در بیماران ایرانی دچار CAD با گروه شاهد است. همچنین قدرت پیشگویی کننده آپولیپروتئین‌ها و سطح انسولین پلاسما در تشخیص CAD در بیماران ایرانی که برای اولین بار تحت عمل آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر، یک مطالعه موردی شاهدهی است که در دو بیمارستان تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (مدرس و طالقانی) واقع در شمال شهر تهران، انجام شده است. این مطالعه توسط شورای پژوهشی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی تصویب شده است و کلیه افراد شرکت‌کننده در آن رضایت خود را در ابتدای طرح به صورت کتبی اعلام کردند.

بین مهر ماه سال ۱۳۷۷ تا بهمن ۱۳۷۸ همه بیمارانی که برای اولین بار تحت عمل آنژیوگرافی کرونر از نظر وجود یا پیشرفت CAD قرار گرفتند، از لحاظ شرایط ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که به علت‌های دیگری چون بیماری‌های درجه‌ای، بیماری‌های مادرزادی قلب و یا کاردیومیوپاتی آنژیوگرافی شدند، و نیز بیماران دارای قند خون ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۲۶ mg/dl یا دارای سابقه مصرف داروهای پایین‌آورنده قند خون از مطالعه خارج شدند. به منظور ممانعت از تاثیر استرس‌هایی چون انفارکتوس اخیر میوکارد بر لیپیدهای سرم، تنها بیمارانی که تحت آنژیوگرافی انتخابی (elective) قرار گرفته بودند، انتخاب شدند و افراد دارای هر یک از شرایط زیر از مطالعه حذف شدند: سن کمتر از ۳۰ سال و بیشتر از ۷۰ سال، نژاد غیرایرانی، اختلال عملکرد کبدی، کلیوی یا تیروئید، مصرف داروهای ضدلیپیدی یا داروهای که با

بالینی شود. بنابراین محققین در جستجوی شناسایی عوامل خطر ساز جدید هستند.

مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی متعدد نشان داده‌اند که سطوح لیپوپروتئین‌ها و آپولیپروتئین‌ها به ویژه apoB در ایجاد آترواسکلروز عروق نقش اساسی دارد (۵-۸). آپولیپروتئین‌های A-I و B به ترتیب آپولیپروتئین‌های اصلی مستقر در HDL و LDL هستند. apoB، پروتئین ساختاری ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک است (شامل LDL، بقایای VLDL یا IDL و بقایای شیلومیکرون) و با تعیین مقدار آن می‌توان به پیشگویی‌های ارزشمندی در تشخیص بیماری‌های عروق کرونر دست یافت (۶،۷). در بعضی مطالعات مشاهده شده است که سطح سرمی apoB بهترین معیار برای شناسایی بیماران CAD است و ارزش تشخیصی آن از سایر لیپیدهای معمول و apoA-I فراتر می‌رود (۸).

نقش هیپرانسولینمی به عنوان یک عامل خطر ساز بیماری عروق کرونر در افراد غیردیابتی در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته اما نتایج یکسانی بدست نیامده است. در چهار مطالعه آینده‌نگر که غلظت انسولین ناشتای پلاسما بعنوان شاخص حساسیت به انسولین مورد استفاده قرار گرفته است مشاهده شد که افزایش سطح انسولین با افزایش خطر بیماری ایسکمیک قلب در مردان ارتباط دارد (۹-۱۲). شیوع بالای CAD در افرادی که اخیراً دچار دیابت شده‌اند (۱۳) و افراد با تست تحمل گلوکز مختل بدون هیپرگلیسمی قابل توجه (۱۴، ۱۵) به نفع این فرضیه است که هیپرانسولینمی (و نه هیپرگلیسمی) مستقیماً در پاتوژنز CAD نقش اصلی را بازی می‌کند (۱۳-۱۵) اما این یافته‌ها در تمام مطالعات تایید نشده است (۱۶). نتایج حاصل از ۹ مطالعه اپیدمیولوژیک آینده‌نگر نشان می‌دهد که بین انسولین پلاسما و خطر CAD ارتباط وجود ندارد (۱۷-۲۳) و یا حتی یک ارتباط معکوس وجود دارد (۲۴، ۲۵). Fontbonne و همکاران (۱۳، ۲۶، ۲۷) گزارش کردند که هیپرانسولینمی با افزایش خطر بیماری ایسکمیک قلبی رابطه‌ای ندارد مگر این که همراه با افزایش غلظت پلاسمایی تری‌گلیسیرید باشد. نتایج بررسی Caerphilly نشان می‌دهد که هیپرانسولینمی مستقل از متغیرهای همراه با غلظت تری‌گلیسیرید نیست (۱۲). علاوه بر این، ارتباط بین

۵۰٪ قطر یک شریان اصلی کرونر تعریف شد. افراد CAD فقط دچار بی نظمی دیواره عروق و یا تنگی کمتر از ۱۰٪ در شریانها بودند.

اندکس فرایزینگر معیار دقیق تری برای بررسی درصد تنگی رگ می باشد که از ۰ تا ۱۵ درجه بندی می شود. در این روش، به هر یک از سه رگ اصلی قلب نمره ای بین ۰ تا ۵ به ترتیب زیر داده می شود:

درجه صفر: هیچ اختلال آنژیوگرافی مشاهده نمی شود

درجه یک: نامنظمی جزئی در قطر لومن

درجه دو: تنگی موضعی لومن بیشتر از ۶۰٪ و کمتر از ۹۰٪

درجه سه: تنگی های متعدد بین ۵۰ تا ۹۰ درصد

درجه چهار: تنگی یا تنگی های بیشتر از ۹۰٪

درجه پنج: انسداد کامل رگ.

اندکس کلی از جمع نمرات هر یک از سه رگ به دست می آید.

نمونه های خون افراد در روز کاتتریزاسیون، پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه و پیش از تزریق هر گونه ماده حاجب یا هپارین، جمع آوری شد. نمونه ها سپس به آزمایشگاه تحقیقاتی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم که همه اندازه گیری های آزمایشگاهی در آن جا انجام می شد، ارسال گردیدند. سرم نمونه ها توسط سانتریفیوژ (۲۵۰۰ دور در دقیقه، ۳۰ دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتیگراد) جداسازی و نمونه های متعدد برای اندازه گیری های بعدی لیپید، آپولیپوپروتئین و انسولین در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد.

میزان کلسترول (TC) و تری گلیسیرید (TGs) سرم به وسیله کیت های تجارتي (پارس آزمون - ایران) اندازه گیری شدند. HDL-c نیز پس از رسوب با فسفو تنگستیک اسید مورد اندازه گیری قرار گرفت. LDL-c با استفاده از فرمول فریدوالد برای نمونه هایی که میزان تری گلیسیرید آنها کمتر از ۴۰۰ mg/dl بود محاسبه شد. در بیمارانی که میزان تری گلیسیرید بالاتر از ۴۰۰ mg/dl داشتند، سطح LDL-c محاسبه نشد. غلظت apo A-I و apo B توسط کیت های تجارتي (پارس آزمون - ایران) به روش ایمونوتوریدومتريک اندازه گیری شد. انسولین سرم به وسیله کیت های شرکت (Diagnostic DSL Systems Laboratories, Inc; Tx, USA) و به روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه گیری شد.

متابولیسم لیپید تداخل دارند، عمل جراحی، انفارکتوس میوکاردا، سکته مغزی (CVA) در سه ماهه اخیر، کاهش وزن واضح، بیماری های التهابی مزمن یا حاد و عدم تحرک.

در مدت شش ماه، ۴۲۰ بیمار ارزیابی شدند که در این بین ۲۶۴ نفر واجد معیارهای پذیرش بودند بیمارانی که در آنژیوگرافی کرونر، انسداد واضح داشتند، به عنوان مورد (n=۱۷۸) و افرادی که آنژیوگرافی عروق کرونر آنها طبیعی بود به عنوان شاهد (n=۸۶) مد نظر قرار گرفتند.

جمع آوری اطلاعات بالینی بر اساس یک پروتکل مشترک و پرسش نامه کدبندی شده در روز قبل از کاتتریزاسیون انجام گرفت. اطلاعات بالینی پایه شامل سن، جنس، سابقه مصرف سیگار، سابقه CAD، سکته مغزی، پرفشاری خون، استفاده از دارو (شامل بتابلوکر و دیورتیکها)، مصرف الکل، وزن و قد بود. پرفشاری خون به واسطه تاریخچه فشارخون بالا که توسط پزشک تشخیص داده شده و یا سابقه استفاده از داروهای ضد فشارخون تعریف شد.

عادت سیگار کشیدن در دو گروه طبقه بندی شد: کسانی که فعلاً یا قبلاً سیگاری بودند و کسانی که هرگز سیگاری نبوده اند. سیگاری فعلی به کسی اطلاق شد که در طول یک ماه قبل از مطالعه هر روز یک یا بیش از یک نخ سیگار کشیده بود، سیگاری سابق به معنای فردی بود که از حداقل یک ماه قبل از کاتتریزاسیون کشیدن سیگار را ترک کرده بود و کسانی که هرگز به طور مرتب روزی حداقل یک نخ سیگار نکشیده بودند، غیرسیگاری نامیده شدند. اندازه گیری وزن، قد، دور کمر و دور باسن طبق پروتکل های استاندارد و با استفاده از یک وزنه، قدسنج و متر نواری انجام گرفت. نسبت دور کمر به دور باسن (waist to hip ratio=WHR) از تقسیم دور کمر به دور باسن بدست آمد. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر بدست آمد.

آنژیوگرام های عروق کرونر به روش Judkins percutaneous retrograde femoral artery و با استفاده از فیلم های تشخیصی فیلیس ۳۵×۵ میلیمتری صورت گرفت و فیلمبرداری با سرعت ۲۵ کلیشه در ثانیه انجام شد. همه فیلمها توسط دو متخصص قلب و عروق که از نتایج آزمایشگاهی اطلاعی نداشتند، بررسی شدند. درگیری عروق کرونر به صورت انسداد مساوی یا بیش از

در حضور متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی استفاده شد و متغیر outcome وجود CAD در نظر گرفته شد. سطح معنی داری آماری معادل $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۲۶۴ نفر (۱۸۹ مرد و ۷۵ زن) با توجه به نتایج آنژیوگرافی عروق کرونر در دو گروه مورد (۱۷۸ بیمار شامل ۱۳۹ مرد و ۳۹ زن) و گروه شاهد (۸۶ نفر شامل ۵۰ مرد و ۳۶ زن) قرار گرفتند. برای بررسی شدت درگیری عروق کرونر بیماران دچار CAD به سه گروه دارای درگیری یک رگ (۳۶ نفر)، دارای درگیری دو رگ (۵۴ نفر) و دارای درگیری سه رگ (۸۸ نفر) تقسیم شدند. بیماران مبتلا به CAD در مقایسه با گروه شاهد، سن بالاتری داشتند (55 ± 8 در مقابل 52 ± 9 سال، $P < 0.01$). علاوه بر این، تعداد مردان در گروه مورد به طور معنی داری بیشتر از تعداد مردان در گروه شاهد بود (۷۸٪ در مقابل ۵۸٪، $P < 0.01$) (جدول ۱).

پس از ورود اطلاعات پرسشنامه های بالینی و آزمایشگاهی در کدشیت، اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS آنالیز شد. نتایج متغیرهای کمی به صورت «انحراف معیار \pm میانگین» و نتایج متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه مورد و شاهد و از t-test و بین درجات مختلف درگیری عروق (بر حسب تعداد رگ یا اندکس فرایزینگر) از آزمون ANOVA استفاده شده است.

مقایسه متغیرهای کیفی در گروه های مختلف با استفاده از آزمون chi-square صورت گرفته است. به منظور تعیین ارتباط اندکس فرایزینگر با متغیرهای آزمایشگاهی، دامنه این اندکس به سه گروه مساوی تقسیم شد (۵-۱۰، ۱۰-۱۵، ۱۵-۲۰) و مقادیر متغیرها با استفاده از آزمون ANOVA مقایسه شد.

در نهایت به منظور تعیین موثرترین عامل پیش بینی کننده وجود شدت درگیری عروق کرونر از Logistic regression

جدول ۱- متغیرهای بالینی در جمعیت تحت مطالعه بر حسب تعداد رگ درگیر

| متغیرهای بالینی | بیماران مبتلا به CAD | | | |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|
| | با ۳، ۲، ۱ رگ درگیر (n=178) | صفر (n=86) | یک (n=36) | تعداد رگ درگیر دو (n=54) سه (n=88) |
| سن (سال) | $55 \pm 8^*$ | 52 ± 9 | 54 ± 8 | $56 \pm 8^*$ |
| جنس (زن/مرد) (درصد) | $78/22^*$ | $58/42$ | $83/17^*$ | $76/24^*$ |
| فشارخون سیستولیک (میلیمتر جیوه) | 128 ± 17 | 135 ± 22 | $124 \pm 14^*$ | $128 \pm 17^*$ |
| فشارخون دیاستولیک (میلیمتر جیوه) | 79 ± 11 | 83 ± 13 | $78 \pm 10^*$ | $79 \pm 11^*$ |
| هیپرتانسیون (درصد) | ۴۹ | ۴۱ | ۳۹ | ۴۷ |
| کشیدن سیگار (درصد) | ۵۳ | ۴۶ | ۶۹ | ۵۲ |
| نمایه توده بدنی (kg/m^2) | 26 ± 4 | 27 ± 4 | $26 \pm 5/5$ | 26 ± 4 |
| نسبت دور کمر به باسن | 0.9 ± 0.065 | 0.9 ± 0.074 | 0.9 ± 0.066 | 0.9 ± 0.071 |
| سابقه فامیلی مثبت (درصد) | ۱۵ | ۲۱ | ۸ | ۱۷ |

* $P < 0.01$ در مقایسه با صفر رگ درگیر

* $P < 0.05$ در مقایسه با صفر رگ درگیر

نمی شود. در مقابل، در بیماران دچار CAD، سطح سرمی آپولیپوپروتئین B به نحو معنی داری بیشتر از مقادیر مشاهده شده در گروه شاهد بود (93 ± 21 در مقابل 85 ± 18 میلی گرم در دسی لیتر، $p < 0.01$). علاوه بر این نسبت آپولیپوپروتئین A-I به B در گروه مورد ($1/8 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$) به نحو معنی داری کمتر از مقدار آن در گروه شاهد ($2/1 \pm 0.6$) بود ($p < 0.01$)، هر چند سطح سرمی آپولیپوپروتئین A-I در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشت (161 ± 16 در مقابل 164 ± 21 میلی گرم در دسی لیتر، NS). در بررسی سایر متغیرهای آزمایشگاهی در گروه مورد بالاتر بودن میزان کلسترول تام ($p < 0.01$)، LDL-c ($p < 0.05$)، نسبت کلسترول تام به HDL-c ($p < 0.01$) نسبت LDL-c به HDL-c ($p < 0.05$) و پایین تر بودن میزان HDL-c ($p < 0.01$) در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد. هیچ اختلاف معنی داری بین سطح سرمی تری گلیسیریدها مشاهده نشد. در بین سه گروه بیماران داری درگیری یک، دو و سه رگ هیچ اختلاف معنی داری از نظر متغیرهای آزمایشگاهی مورد بررسی دیده نشد (جدول ۲).

توزیع متغیرهای بالینی شامل فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، پرفشاری خون، مصرف سیگار، نمایه توده بدنی (BMI)، نسبت دور کمر به باسن (WHR)، سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر در جدول ۱ مشاهده می شود. بین دو گروه مورد و شاهد از نظر میزان فشارخون دیاستولی، پرفشاری خون، نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به باسن و سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر اختلاف معنی داری دیده نمی شود. میزان مصرف سیگار در دو گروه مورد و شاهد مشابه است و تنها اختلاف مشاهده شده پایین تر بودن میزان فشارخون سیستولی در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد است (128 ± 17 در مقابل 135 ± 22 میلیمتر جیوه، $p < 0.05$).

نتایج اندازه گیری لیپیدها، لیپوپروتئین ها، آپولیپوپروتئین ها و انسولین ناشتا در جمعیت مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است. همان طور که مشاهده می شود سطح سرمی انسولین در گروه مورد ($13 \pm 7 \mu\text{u/ml}$) اختلاف معنی داری با مقادیر مشاهده شده در گروه شاهد ($12 \pm 7 \mu\text{u/ml}$) ندارد (NS). علاوه بر این در بیماران دچار درجات مختلف درگیری عروق کرونر (بر حسب تعداد رگ درگیر)، اختلاف معنی داری از نظر سطح سرمی انسولین ناشتا دیده

جدول ۲- مقادیر متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در جمعیت تحت مطالعه بر حسب تعداد رگ درگیر

| متغیرها | بیماران مبتلا به CAD با | | | |
|------------------------------|--------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|
| | ۳، ۲، ۱ رگ درگیر (n=178) | صفر (n=86) | یک (n=36) | تعداد رگ درگیر دو (n=54) |
| کلسترول (mg/dl) | $199 \pm 41^*$ | 191 ± 45 | 188 ± 39 | 201 ± 45 |
| تری گلیسیرید (mg/dl) | 160 ± 114 | 147 ± 93 | 165 ± 138 | 152 ± 123 |
| HDL-c (mg/dl) | $46 \pm 12^*$ | 51 ± 13 | $43 \pm 12^*$ | 48 ± 11 |
| LDL-c (mg/dl) | $124 \pm 40^*$ | 113 ± 41 | $114 \pm 36^*$ | $126 \pm 39^*$ |
| TC/HDL-C | $4/6 \pm 1/6^*$ | $3/9 \pm 1/3$ | $4/6 \pm 1/8^*$ | $4/7 \pm 1/6^*$ |
| LDL-C/HDL-C | $2/9 \pm 1/4^*$ | $2/3 \pm 1/1$ | $2/9 \pm 1/7^*$ | $3/1 \pm 1/2^*$ |
| (mg/dl) Apo A-I | 161 ± 16 | 164 ± 21 | 158 ± 15 | 161 ± 15 |
| (mg/dl) Apo B | $93 \pm 21^*$ | 85 ± 18 | 88 ± 18 | $95 \pm 19^*$ |
| ApoA-I/Apo B | $1/8 \pm 0/4^*$ | $2/1 \pm 0/6$ | $1/9 \pm 0/4^*$ | $1/8 \pm 0/5^*$ |
| انسولین ($\mu\text{u/ml}$) | 13 ± 7 | 12 ± 7 | 14 ± 7 | 11 ± 6 |
| اندکس فراپزینگر | $9/2 \pm 3/3^*$ | $0/21 \pm 0/7$ | $4/3 \pm 1/8^*$ | $8/2 \pm 1/6^{**}$ |
| قند خون ناشتا (mg/dl) | 102 ± 14 | 103 ± 15 | 102 ± 12 | 101 ± 15 |

$p < 0.05^*$

$p < 0.01^*$ در مقایسه با صفر رگ

$p < 0.01^{**}$ در مقایسه با دو رگ

$p < 0.05^{**}$ در مقایسه با یک رگ

در جدول ۳ نحوه توزیع متغیرهای آزمایشگاهی در جمعیت تحت مطالعه بر اساس شدت درگیری رگ در سه گروه دارای درگیری خفیف رگ ($F < 5$)، درگیری متوسط رگ ($5 \leq F < 10$) و درگیری شدید رگ ($F \geq 10$) ارایه شده است. همان طور که مشاهده می شود سطح سرمی انسولین ناشتا در این سه گروه فاقد اختلاف معنی دار است اما میزان آپولیپروتئین B سرم در گروه دچار درگیری خفیف (87 ± 20 mg/dl) به نحو معنی داری کمتر از مقدار آن در گروه درگیری شدید (96 ± 20 mg/dl) است ($p < 0.01$). علاوه بر این اختلاف معنی داری از نظر نسبت آپولیپروتئین

در جدول ۳ نحوه توزیع متغیرهای آزمایشگاهی در جمعیت تحت مطالعه بر اساس شدت درگیری رگ در سه گروه دارای درگیری خفیف رگ ($F < 5$)، درگیری متوسط رگ ($5 \leq F < 10$) و درگیری شدید رگ ($F \geq 10$) ارایه شده است. همان طور که مشاهده می شود سطح سرمی انسولین ناشتا در این سه گروه فاقد اختلاف معنی دار است اما میزان آپولیپروتئین B سرم در گروه دچار درگیری خفیف (87 ± 20 mg/dl) به نحو معنی داری کمتر از مقدار آن در گروه درگیری شدید (96 ± 20 mg/dl) است ($p < 0.01$). علاوه بر این اختلاف معنی داری از نظر نسبت آپولیپروتئین

جدول ۳-مقادیر متغیرهای آزمایشگاهی در کل جمعیت مورد مطالعه بر حسب مقادیر مختلف اندکس Freisinger

| P | Freisinger | | | متغیرها |
|-------|----------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|
| | $10 \leq F < 15$ (n=89) | $5 \leq F < 10$ (n=54) | $F < 5$ (n=121) | |
| NS | 103 ± 17 | 101 ± 15 | 102 ± 16 | قند خون ناشتا (mg/dl) |
| NS | 205 ± 37 | 193 ± 45 | $192 \pm 45^*$ | توتال کلسترول (mg/dl) |
| NS | 169 ± 99 | 142 ± 119 | 152 ± 108 | تری گلیسرید (mg/dl) |
| NS | 127 ± 38 | 120 ± 45 | $115 \pm 41^*$ | LDL-C (mg/dl) |
| NS | 45 ± 11 | 49 ± 11 | 49 ± 13 | HDL-C (mg/dl) |
| 0.01 | $4/8 \pm 1/5$ | $4/2 \pm 1/5^*$ | $4/2 \pm 1/5^+$ | TC/HDL-C |
| NS | $3 \pm 1/2$ | $2/6 \pm 1/4$ | $2/6 \pm 1/4^*$ | LDL-C/HDL-C |
| NS | 161 ± 15 | 160 ± 19 | 162 ± 19 | (mg/dl) Apo A-I |
| 0.01 | 96 ± 20 | 91 ± 23 | $87 \pm 20^+$ | (mg/dl) Apo B |
| 0.004 | $1/8 \pm 0/4$ | $1/8 \pm 0/5$ | $2 \pm 0/6^{**}$ | ApoA-I/Apo B |
| NS | 14 ± 8 | 11 ± 6 | 13 ± 7 | انسولین (μ lu/ml) |

* $p < 0.05$ ، $p < 0.01^+$ در مقایسه با گروه سوم، $p < 0.001^{**}$ در مقایسه با گروه سوم

اندکس فرایزینگر در بیماران دارای مقادیر بالای Apo B (7 ± 5) بیشتر از مقدار آن در بیماران دارای مقادیر پایین Apo B (6 ± 5) می باشد ($p < 0.05$). در ضمن افزایش سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-C و نسبت کلسترول تام به HDL-C و آپولیپروتئین AI در بیماران دارای مقادیر بالای Apo B در مقایسه با سایر بیماران دیده می شود (جدول ۴).

علاوه بر این، اندکس فرایزینگر در بیماران دارای مقادیر پایین Apo A-I/Apo B (8 ± 5) بیشتر از مقدار آن در بیماران دارای مقادیر بالای Apo A-I/Apo B (5 ± 5) است ($p < 0.01$). اختلافات معنی دار بین سایر متغیرهای آزمایشگاهی در این دو گروه دیده میشود (جدول ۴).

به منظور بررسی ارتباط متقابل سایر متغیرهای آزمایشگاهی با افزایش و کاهش سطح آپولیپروتئین های مورد بررسی، بیماران به گروههای دارای مقادیر بالا و پایین آپولیپروتئین AI (با استفاده از Cutpoint معادل 160 mg/dl) و آپولیپروتئین B (با استفاده از Cutpoint معادل 90 mg/dl) و نسبت آپولیپروتئین AI به B (با استفاده از Cutpoint معادل 1/79) تقسیم شدند. سطح سرمی انسولین در بیماران دارای مقادیر بالای Apo A-I ($14 \pm 8 \mu$ lu/ml) بیشتر از بیماران دارای مقادیر پایین ($12 \pm 6 \mu$ lu/ml) بود ($p < 0.05$). سطح سرمی توتال کلسترول و HDL-C در بیماران دارای مقادیر بالای Apo A-I بیشتر از بیماران دارای مقادیر پایین آن می باشد ($p < 0.01$).

جدول ۴- مقادیر متغیرهای آزمایشگاهی در کل جمعیت مورد مطالعه بر حسب مقادیر مختلف اندکس Freisinger

| Apo A-I / Apo B | | Apo B | | Apo A-I | | متغیرها |
|------------------|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| >1/79 (n=145) | <1/79 (n=119) | >90 mg/dl (n=136) | <90 mg/dl (n=128) | >160 mg/dl (n=139) | <160 mg/dl (n=126) | |
| 1.01±16 | 1.03±17 | 1.02±17 | 1.02±16 | 1.02±17 | 1.01±16 | قند خون ناشتا (mg/dl) |
| 182±42 | 214±37** | 222±32 | 169±35** | 205±43 | 187±41** | توتال کلسترول (mg/dl) |
| 136±91 | 180±120** | 171±114 | 139±97* | 149±96 | 163±118 | تری گلیسیرید (mg/dl) |
| 50±13 | 45±10* | 48±12 | 47±12 | 52±13 | 43±10** | (mg/dl) LDL-c |
| 106±38 | 138±38** | 143±34 | 96±33* | 125±41 | 115±40 | (mg/dl) HDL-C |
| 3/9±1/5 | 5/0±1/3** | 5±1/5 | 3/8±1/3** | 4/3±1/6* | 4/6±1/5 | TC/HDL-C |
| 2/3±1/3 | 3/2±1/2** | 3/3±1/4 | 2/2±1/5** | 2/7±1/4 | 2/8±1/3 | LDL-C/HDL-C |
| 165±18 | 158±17** | 164±18 | 159±18* | 174±11 | 148±13** | (mg/dl) Apo A-I |
| 79±14 | 106±18** | 106±16 | 75±11** | 93±22 | 88±19 | (mg/dl) Apo B |
| 2/2±0/4 | 1/5±0/2** | 1/6±0/2 | 2/2±0/5** | 2/0±0/5 | 1/8±0/4** | ApoA-I/Apo B |
| 13±7 | 13±7 | 13±7 | 12±7 | 14±8 | 12±6* | انسولین (μIu/ml) |
| 5±5 | 8±5** | 7±5□ | 6±5* | 6±5 | 7±5 | اندکس فرایزینگر |

p < 0.001** و p < 0.01* و p < 0.05

شد. از نظر سایر متغیرهای لیپیدی و لیپوپروتئینی معمول اختلاف معنی داری بین این دو گروه دیده نمی شود (جدول ۵).

در آنالیز رگرسیون لجستیک چندمتغیری در حضور تمامی متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی مشاهده شد که مهم ترین متغیر تعیین کننده Apo B است (LR یا نسبت شانس معادل 2/1، p < 0.001) اما سایر متغیرها مانند انسولین و لیپیدها در مدل وارد نمی شوند.

بیماران مورد بررسی در این مطالعه بر اساس سطح سرمی انسولین ناشتا به دو گروه هیپرانسولینمیک (انسولین سرم بزرگتر یا مساوی ۱۵) و نورموانسولینمیک (انسولین سرم کمتر از ۱۵) تقسیم شدند. در بیماران دچار هیپرانسولینمی افزایش سطح سرمی آپولیپوپروتئین AI (165±17) در مقابل 158±16 میلی گرم در دسی لیتر، (p < 0.01) و آپولیپوپروتئین B (98±22) در مقابل 91±21 میلی گرم در دسی لیتر، (p < 0.05) در مقایسه با گروه دارای مقادیر طبیعی انسولین سرم دیده

جدول ۵- مقادیر متغیرهای آزمایشگاهی در دو گروه هیپرانسولینمیک و نورموانسولینمیک در بیماران دچار CAD

| متغیرها | هیپرانسولینمیک (insulin ≥ 15 μIu/ml) | نورموانسولینمیک (insulin < 15 μIu/ml) |
|------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| (mg/dl) TC | 202±41 | 197±41 |
| (mg/dl) TG | 172±111 | 153±115 |
| (mg/dl) HDL-C | 45±12 | 46±11 |
| (mg/dl) LDL-C | 124±40 | 124±41 |
| TC/HDL-C | 4/8±1/8 | 4/5±1/4 |
| LDL-C/HDL-C | 3/1±1/6 | 2/8±1/2 |
| (mg/dl) Apo A-I | 165±17 | 158±16* |
| (mg/dl) Apo B | 98±22 | 91±21* |
| Apo A-I / Apo B | 1/7±0/3 | 1/8±0/4 |
| Friesinger index | 9/3±4/3 | 9/1±3/2 |

p < 0.01* و p < 0.05*

ارتباطی بین انسولین و CAD مشاهده نشده است (۲۳-۱۷) یا حتی ارتباط معکوس دیده شده است (۲۵، ۲۴).

از نظر فیزیولوژیک، متابولیسم گلوکز و انسولین نقش مهمی در ایجاد بیماری قلبی عروقی دارند. با توجه به بالابودن شیوع بیماریهای قلبی در افرادی که دیابت به تازگی در آنها تشخیص داده می‌شود (۱۳) و همچنین در بیماران دچار اختلال تحمل گلوکز (IGT) که فاقد هیپرگلیسمی بارز هستند (۱۴، ۱۵) این نظریه مطرح شده است که عامل اساسی در پاتوژنز CAD، هیپرانسولینمی است و هیپرگلیسمی به تنهایی نقش اساسی را ایفا نمی‌کند (۱۴، ۱۵). خصوصیات آتروژنیک مستقیم انسولین در مطالعات تجربی و بالینی متعددی مشاهده شده است (۱۲، ۳۵، ۳۴، ۹). البته با در نظر گرفتن عوامل دیگری مانند سن و قومیت شدت ارتباط بین CAD و هیپرانسولینمی کاهش می‌یابد (۲۱-۱۶، ۲۸). در مطالعات آزمایشگاهی مشاهده شده است که تجویز انسولین به صورت کوتاه مدت می‌تواند باعث اتساع عروق و هیپردینامیک شدن گردش خون به علت تحریک سیستم سمپاتیک شود. طبق این یافته‌ها، افزایش بیماری عروق کرونر در دیابت نوع دو و سندروم مقاومت به انسولین به افزایش تعداد ضربان قلب، افزایش فشار نبض، و افزایش برونده قلبی نسبت داده شده است (۳۶). علاوه بر این، مشخص شده است که هیپرانسولینمی ارتباط نزدیکی با چاقی تنه‌ای، افزایش سطح تری‌گلیسیریدها و کاهش سطح HDL سرمی دارد. افزایش LDL در این حالت چندان شایع نیست، اما ذرات LDL بیشتر به صورت متراکم و کوچک درمی‌آیند (۳۷). در واقع، بخش عمده‌ای از خطر ناشی از هیپرانسولینمی را به تغییر لیپیدهای خون نسبت می‌دهند (۱۲، ۱۳، ۲۶، ۲۷، ۳۹، ۳۸).

علاوه بر لیپیدها سایر فرآیندهای متابولیک به عنوان عوامل موثر در ایجاد CAD در هیپرانسولینمی مطرح هستند. مشاهده شده است که سطح مهارکننده نوع یک عامل فعال‌کننده پلاسمینوژن در پلاسمای افراد دچار هیپرانسولینمی افزایش می‌یابد (۴۰) و این امر می‌تواند باعث اختلال در فیرینولیز و افزایش حساسیت نسبت به ترومبوز شود. افزایش فشار خون نیز عامل دیگری است که می‌تواند در این رابطه مطرح شود (۴۱).

بیش از سه دهه است که ارتباط هیپرانسولینمی با بیماری عروق کرونر مورد علاقه محققین بوده است و همچنان اختلاف نظر در این رابطه وجود دارد (۲۹). با مطرح شدن مفهوم "سندروم مقاومت به انسولین" یا "سندروم متابولیک" توسط Reaven در سال ۱۹۸۸ تحقیقات جدیدی در این رابطه آغاز شد (۳۰) و ارتباط انسولین با CAD در جوامع مختلف ارزیابی شد. مهمترین یافته مطالعه ما، فقدان ارتباط بین سطح سرمی انسولین ناشتا با وجود و شدت بیماری عروق کرونر در بیماران ایرانی است. در مقابل مشاهده شد که آپولیپروتین B می‌تواند نشانگر خوبی برای وجود و شدت درگیری عروق در این افراد باشد.

ارتباط بین سطح سرمی انسولین و بیماری عروق کرونر در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در یک پیگیری ۲۲ ساله بر روی نیروهای انتظامی فنلاند، هیپرانسولینمی به عنوان عامل خطر ساز بیماری عروق کرونر و سکتة مغزی شناسایی شده است، اما اثر آن بر بروز سکتة مغزی وابسته به سایر عوامل خطر ساز و به ویژه چاقی تنه‌ای می‌باشد (۳۱) و با طولانی شدن دوره پیگیری ارزش تشخیصی آن برای CAD کاهش می‌یابد. در این مطالعه ارتباطی بین انسولین ناشتا و CAD دیده نشد بلکه انسولین پس از تجویز گلوکز دارای ارتباط با بیماری عروق کرونر بود. در مطالعه ARIC که بیش از ۱۲۰۰۰ فرد ۴۵ تا ۶۵ ساله به مدت ۶-۸ سال پیگیری شدند، مشاهده گردید که افزایش سطح سرمی انسولین ناشتا و بالا بودن نسبت دور کمر به باسن (که نشانگرهای مقاومت به انسولین هستند) جزو عوامل خطر ساز سکتة مغزی ایسکمیک هستند (۳۲). در یک متاآنالیز که با بررسی دقیق ۱۷ مقاله پژوهشی معتبر انجام شده است، گزارش شد که هیپرانسولینمی تنها می‌تواند به عنوان یک عامل خطر ضعیف ایفای نقش کند (۳۳).

مستقل بودن ارتباط سطح سرمی انسولین و CAD از سایر عوامل خطر ساز شناخته شده مانند هیپرتری‌گلیسیریدمی، کاهش HDL، و هیپرتانسیون قطعی نیست. Fontbonne و همکارانش مشاهده کردند که این ارتباط تنها در سطوح بالای تری‌گلیسیرید دیده می‌شود (۱۳). در مطالعه آینده نگر Caerphilly نیزاهمیت نقش TG مورد تاکید قرار گرفته است (۱۲). در بعضی از مطالعات نیز هیچ

یک مولکول آپولیپروتئین B است. پس آپولیپروتئین B بهتر از غلظت کلسترول و تری گلیسرید می تواند نشاندهنده غلظت لیپوپروتئین های آتروژنیک در سرم انسان باشد. نتایج این مطالعه را با توجه به مقطعی بودن آن نمی توان به عنوان نتیجه گیری قطعی درباره مقادیر پیش بینی کننده انسولین و لیپیدها در نظر گرفت. علاوه بر این یافته های ما از یک مطالعه جمعیتی به دست نیامده است و فقط قابل تعمیم به مراجعه کنندگان برای آنژیوگرافی است. بنابراین ما پیشنهاد می کنیم سنجش عوامل پیش بینی کننده احتمالی مانند سطح آپولیپروتئین ها و انسولین در مطالعات جمعیتی که به صورت آینده نگر اجرا می شوند، انجام گیرد.

در این مطالعه نقش بارز آپولیپروتئین B به عنوان مهمترین شاخص آزمایشگاهی برای تشخیص وجود و شدت CAD در افراد غیردیابتی ایرانی مشخص شد. این یافته با نتایج تحقیقات قبلی مطابقت دارد (۴۷-۴۲). مطرح شدن آپولیپروتئین B به عنوان عامل خطر ساز CAD زودرس از نظر فیزیولوژیک قابل توجه است (۴۸، ۴۹) چرا که غلظت آپولیپروتئین B در سرم بازتابی از تعداد ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک در گردش است (۵۰). لیپوپروتئینهای آتروژنیک عبارتند از LDL-c، IDL-c (لیپوپروتئین با چگالی متوسط) و بقایای کیلومیکرون. این لیپوپروتئین ها می توانند حاوی مقادیر متغیری از تری گلیسریدها و کلسترول باشند اما هر مولکول از این ذرات فقط دارای

REFERENCES

- 1- Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
- 2- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotype study. *Circulation* 1977; 55:767-72.
- 3- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707- 14.
- 4- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823- 8.
- 5- Ballantyne CM. Low – density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:3Q-12Q.
- 6- Liby P; Atherosclerosis. In: Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, et al (Eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition, 1998; pp: 1315 – 1352.
- 7- Kwiterovich PO Jr. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.
- 8- Brunzell JD, Hokanson JE. Low-density and high-density lipoprotein subspecies and risk for premature coronary artery disease. *Am J Med* 1990; 107(2A): 16S-18S.
- 9- Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2:131-41.
- 10- 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.
- 11- Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15:41-6.
- 12- Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks B, et al. Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations: The Caerphilly prospective study. *Br Heart J* 1994;171:293-6.
- 13- Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a health population; The Paris prospective study, 15-year follow up. *Diabetologia* 1991;34:356-61.

- 14- Jarrett RJ, Shipley MJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: Putative association via common antecedents; further evidence for the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988;31:720-37.
- 15- Ferrannini E, Haffner SN, Mitchell BD, et al. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
- 16- Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart risk factor. *Diabetes Care* 1995; 18:1299-304.
- 17- Welin L, Erikson H, Larsson B, et al. Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992;35:766-70.
- 18- Hargreaves AD, Logan RL, Elton RA, et al. Glucose tolerance, plasma insulin, HDL Cholesterol and obesity: 12-year follow up and development of coronary heart disease in Edinburg men. *Atherosclerosis* 1992;94:61-9.
- 19- Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, et al. Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1994;4:40-5.
- 20- Rewers M, Shetterly SM, Baxter J, et al. Insulin and cardiovascular disease in Hispanics and non-Hispanics Whites (NHW): the San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1992;85:865.
- 21- Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, et al. Insulin treatment, endogenous insulin concentration, and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians. Cross-sectional and prospective analysis. *Diabetes* 1992;41:1141-50.
- 22- Tuomilehto J, Tamosiunas A, Dowse G, et al. Hyperinsulinemia does not explain the high risk of cardiovascular disease in Mauritius. *Diabetologia* 1996;39(suppl 1): A 68.
- 23- Godsland IF, Bruce R, Leyva F, et al. Insulin and high-density lipoprotein as predictors of coronary heart disease incidence during 11.3 years of follow-up. *Eur Heart J* 1996;17(suppl): 38.
- 24- Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1994; 140:857-69.
- 25- Lindberg O, Tilvis RS, Stranberg TE, et al. Elevated fasting plasma insulin in a general aged population: an innocent companion of cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:407-12.
- 26- Fontbonne A. Why can high insulin level indicate a risk for coronary heart disease? *Diabetologia* 1994;37:953-5.
- 27- Fontbonne A, Escwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32(5):300-4.
- 28- Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S, et al. Plasma insulin as a coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9.5-year follow-up of the Helsinki Policemen Study Population. *Acta Med Scand Suppl* 1985;701:38-52.
- 29- Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, et al. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998;98:398-404.
- 30- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 31- Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, et al. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in health middle-aged men the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 1998;29:1860-66.
- 32- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective association of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;22:1077-83.
- 33- Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:996-1001.
- 34- Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992; 231:25-30.

- 35- Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1996;334:952-7.
- 36- Tack CJ, Smits P, Willemsen JJ, et al. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes* 1996;45:15-22.
- 37- Techernof A, Lamarche B, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein level, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-37.
- 38- Orchard TJ, Becker DJ, Bates M, et al. Plasma insulin and lipoprotein concentration : an atherogenic association . *Am J Epidemiol* 1983; 118:326-37.
- 39- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Eng J Med* 1989;320:702-6.
- 40- Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 level: a possible link between insulin resistance and athero-thrombosis. *Diabetologia* 1991;34:457-62.
- 41- Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
- 42- Kottke Background:, Zinsmeister AR, Holmes DR, et al. Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo clin Proc* 1986;61:313-20.
- 43- Karakaya A, Ibis S, Kural T, et al. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Chem Biol Interact* 1999, 118:193-200.
- 44- Cascorbi I, Laule M, Mrozikiewicz PM, et al. Mutations in the human paraoxonase 1 gene: frequencies, allelic linkage, and association with coronary artery disease. *Pharmacogenetics* 1999, 9:755-61.
- 45- Avogaro P, Bon GB, Cazzolato G, et al. Relationship between apolipoproteins and chemical components of lipoproteins in survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1980;37:69-76.
- 46- Reisen WF, Mordasini R, Salzman C, et al. Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1980;37: 157-62.
- 47- De Backer G, Rosseneu M, Deslypere JP. Discriminative value of lipids and apoproteins in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1982;42:197-203.
- 48- Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551-61.
- 49- Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O , et al. Cellular consequences of the association of apo B lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1011-7.
- 50- Sniderman AD, Pedersen T, Kjekshus J. Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis. *Am J Cardiol* 1997;79:64-7.