پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
سال ۲۵، شماره۴، صفحات ۲۲۹- ۲۱۹ (زمستان ۱۳۸۰)

Original Article

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

فربد 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 ـ درمانی شهید بهشتی
** بخش قلب و عروق، بیمارستان مدرس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی.

خلاصه

سابقه و هدف: *هیپرانسولینمی به عنوان یکی از عوامل خطرساز 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 اندازه گیری شد.*

یافته‌ها: *مبتلایان به CAD سن بیشتری نسبت به افراد گروه شاهد داشتند (۸±۵۵/۵ در مقابل ۹± ۵۲ سال، P <۰/۰۱). در بیماران دچار CAD در مقایسه با افراد گروه شاهد، افزایش کلسترول تام (۴۱±۱۹۹ در مقابل ۴۵±۱۹۱ mg/dl، P <۰/۰۱)، افزایش LDL (۴۰±۱۲۴ در مقابل ۴۱±۱۱۳ mg/dl، P < ۰/۰۵) و کاهش HDL (۱۲±۴۶ در مقابل ۱۳±۵۱ mg/dl، P <۰/۰۱) دیده شد. اختلاف معنی‌داری از نظر سطح سرمی انسولین (۷±۱۳ در مقابل ۷±۱۲ µlu/ml) و آپولیپوپروتئین AI (۱۶±۱۶۱ در مقابل ۲۱±۱۶۴ mg/dl) دیده نشد. اما افراد دچار CAD دارای آپولیپوپروتئین B بالاتری نسبت به افراد گروه شاهد بودند (۲۱±۹۳ در مقابل ۱۸±۸۵ mg/dl، P <۰/۰۱). آنالیز رگرسیون لجستیک چند گانه، تنها نشاندهنده ارتباط CAD، با سطح سرمی آپولیپوپروتئین B بود (نسبت شانس معادل ۲۱/۲، P <۰/۰۰۱).*

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 خطرساز مهمی به نظر نمی‌رسد.*

واژگان کلیدی: *انسولین، آپولیپوپروتئین، بیماری عروق کرونر.*

مقدمه

بیماریهای قلبی- عروقی و درصدر آنها بیماریهای ایسکمیک قلبی از علل شایع مراجعه به بیمارستانها و مراکز درمانی و همچنین مهمترین علت مرگ و میر می‌باشند(۱). عوامل خطرساز متعددی در ایجاد و تشدید آنها دخالت دارند. از جمله این عوامل می‌توان به دیابت، پرفشاری خون، سیگار، سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر زودرس، افزایش سطح پلاسمایی LDL و کاهش HDL ارائه کرد(۴-۲). شناسایی این عوامل خطرساز در بیماران مشکوک به آترواسکلروز اهمیت زیادی دارد چرا که می‌تواند منجر به تشخیص بیماری و اقدامات درمانی قبل از بروز حوادث

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

بالینی شود. بنابراین محققین در جستجوی شناسایی عوامل خطرساز جدید هستند.

مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی متعدد نشان داده‌اند که سطوح لیپوپروتئین ها و آپولیپوپروتئین ها به ویژه apoB در ایجاد آترواسکلروز عروق نقش اساسی دارد (۸-۵). آپولیپوپروتئین های A-I و B به ترتیب آپولیپوپروتئین های 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 می توان به پیشگویی های ارزشمندی درتشخیص 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 می رود(۸).

نقش هیپرانسولینمی به عنوان یک عامل خطرساز 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(۱۲-۹). شیوع بالای CAD در افرادی که اخیراً دچار دیابت شده‌اند (۱۳)و افراد با تست تحمل گلوکز مختل بدون هیپرگلیسمی قابل توجه(۱۵،۱۴)به نفع این فرضیه است که هیپرانسولینمی (و نه هیپرگلیسمی) مستقیماً در پاتوژنز CAD نقش اصلی را بازی می کند (۱۵-۱۳) 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(۲۳-۱۷) 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 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 آپولیپوپروتئین‌ها و سطح انسولین پلاسما با وجود و شدت تنگی عروق کرونر در بیماران ایرانی دچار CAD با گروه شاهد است. همچنین قدرت پیشگویی کننده آپولیپوپروتئین‌ها 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 شاهدی 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 دریچه‌ای، 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 شدندو 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 داروهایی که با

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

متابولیسم لیپید تداخل دارند، عمل جراحی، انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی (CVA) در سه ماهه اخیر، کاهش وزن واضح، بیماریهای التهابی مزمن یا حاد و عدم تحرک.
در مدت شش ماه، ۴۲۰ بیمار ارزیابی شدندکه 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 پرسش‌نامه 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 ضدفشارخون 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 هرروز 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.
اندازه‌گیری وزن، قد، دورکمر و دور باسن طبق پروتکل‌های 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.
آنژیوگرامهای عروق کرونر به روش Judkins percutaneous retrograde femoral artery و با استفاده از فیلمهای تشخیصی فیلیپس ۵×۳۵ 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 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 دقیق‌تری برای بررسی درصد تنگی رگ می‌باشد که از ۰ تا ۱۵ درجه بندی می‌شود. در این روش، به هر یک از سه رگ اصلی قلب نمره ای بین ۰ تا۵ به ترتیب زیر داده می شود:

درجه صفر: هیچ اختلال آنژیوگرافی مشاهده نمی شود
درجه یک : نامنظمی جزیی 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 از۹۰٪
درجه پنج: انسداد کامل رگ.

اندکس کلی از جمع نمرات هر یک از سه رگ به دست می‌آید.
نمونه های خون افراد در روز کاتتریزاسیون، پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه و پیش از تزریق هر گونه ماده حاجب یا هپارین، جمع‌آوری شد. نمونه‌ها سپس به آزمایشگاه تحقیقاتی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم که همه اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی در آن جا انجام می‌شد، ارسال گردیدند. سرم نمونه‌ها توسط سانتریفوژ (۲۵۰۰ دور در دقیقه، ۳۰ دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتیگراد) جداسازی و نمونه‌های متعدد برای اندازه‌گیری های بعدی لیپید، آپولیپوپروتئین و انسولین در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد.
میزان کلسترول (TC) و تری‌گلیسیرید (TGs) سرم به وسیله کیتهای تجارتی (پارس آزمون ـ ایران) اندازه‌گیری شدند. HDL-c نیز پس از رسوب با فسفو تنگستیک اسید مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. LDL-c با استفاده از فرمول فریدوالد برای نمونه‌هایی که میزان تری‌گلیسیرید آنها کمتر از mg/dl ۴۰۰ بود محاسبه شد. در بیمارانی که میزان تری‌گلیسیرید بالاتر از mg/dl ۴۰۰ داشتند، سطح LDL-c محاسبه نشد. غلظت apo A-I و apo B توسط کیتهای تجارتی(پارس‌آزمون ـ ایران)به روش ایمونوتوربیدومتریک اندازه‌گیری شد. انسولین سرم به وسیله کیت‌های شرکت (Diagnostic DSL Systems Laboratories, Inc; Tx, USA) و به روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه‌گیری شد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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± میانگین» و نتایج متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه مورد و شاهد و از t ـ test و بین درجات مختلف درگیری عروق (بر حسب تعداد رگ یا اندکس فرایزینگر) از آزمون ANOVA استفاده شده است.

مقایسه متغیرهای کیفی در گروه‌های 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 (۵-۰، ۱۰-۵، ۱۵-۱۰) و مقادیر متغیرها با استفاده از آزمون ANOVA مقایسه شد.

در نهایت به منظور تعیین موثرترین عامل پیش بینی کننده وجودوشدت‌درگیری‌عروق‌کرونر ازLogistic regression در حضور متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی استفاده شد و متغیر outcome وجود CAD در نظر گرفته شد.

سطح معنی‌داری آماری معادل۰/۰۵ > P 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 (۸±۵۵/۵ در مقابل ۹±۵۲ سال، P < ۰/۰۱). علاوه بر این، تعداد مردان در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از تعداد مردان در گروه شاهد بود (۷۸٪ در مقابل ۵۸٪، P < ۰/۰۱) (جدول ۱).

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

متغیرهای بالینی	بیماران مبتلا به CAD با ۱، ۲، ۳ رگ درگیر (n =۱۷۸)	تعداد رگ درگیر			
		صفر (n =۸۶)	یک (n =۳۶)	دو (n =۵۴)	سه (n =۸۸)
سن (سال)	۵۵/۵±۸+	۵۲±۹	۵۴±۸	۵۵±۹	۵۶±۸+
جنس (زن/مرد)(درصد)	۷۸/۲۲+	۵۸/۴۲	۸۳/۱۷+	۷۸/۲۲	۷۶/۲۴ *
فشارخون سیستولیک (میلیمتر جیوه)	۱۲۸±۱۷	۱۳۵±۲۲	۱۲۴±۱۴+	۱۳۱±۱۷	۱۲۸±۱۷*
فشارخون دیاستولیک (میلیمتر جیوه)	۷۹±۱۱	۸۳±۱۳	۷۸±۱۰*	۸۰±۱۱	۷۹±۱۱*
هیپرتانسیون (درصد)	۴۹	۴۱	۳۹	۵۹	۴۷
کشیدن سیگار (درصد)	۵۳	۴۶	۶۹	۴۳	۵۲
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۶±۴	۲۷±۴	۲۶±۵/۵	۲۶/۵±۴	۲۶±۴
نسبت دور کمر به باسن	۰/۹±۰/۰۶۵	۰/۹±۰/۰۷۴	۰/۹±۰/۰۶۶	۰/۹±۰/۰۵۵*	۰/۹±۰/۰۷۱
سابقه فامیلی مثبت (درصد)	۱۵	۲۱	۸	۱۵	۱۷

+ P < ۰/۰۱ در مقایسه با صفر رگ درگیر

* P < ۰/۰۵ در مقایسه با صفر رگ درگیر

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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 معنی‌داری دیده نمی‌شود. میزان مصرف سیگار در دو گروه مورد و شاهد مشابه است و تنها اختلاف مشاهده شده پایین‌تر بودن میزان فشارخون سیستولی در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد است (۱۷±۱۲۸ در مقابل ۲۲±۱۳۵ میلیمتر جیوه ، $p < ۰/۰۵$).

نتایج اندازه‌گیری لیپیدها، لیپوپروتئین ها، آپولیپوپروتئین ها و انسولین ناشتا در جمعیت مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است. همان طور که مشاهده می‌شود سطح سرمی انسولین در گروه مورد(۱۳±۷μlu/ml) اختلاف معنی‌داری با مقادیر مشاهده شده در گروه شاهد (۱۲±۷μlu /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 نمی شود. در مقابل، در بیماران دچار CAD، سطح سرمی آپولیپوپروتئین B به نحو معنی‌داری بیشتر از مقادیر مشاهده شده در گروه شاهد بود (۲۱±۹۳ درمقابل ۱۸±۸۵ میلی گرم در دسی‌لیتر ، $p < ۰/۰۱$). علاوه بر این نسبت آپولیپوپروتئین A-I به B در گروه مورد (۰/۴mg/dl ±۱/۸) به نحو معنی‌داری کمتر از مقدار آن در گروه شاهد(۰/۶±۲/۱) بود ($p < ۰/۰۱$)، هر چند سطح سرمی آپولیپوپروتئین A-I در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت (۱۶±۱۶۱ در مقابل ۲۱± ۱۶۴ میلی گرم در دسی لیتر، NS). در بررسی سایر متغیرهای آزمایشگاهی در گروه مورد بالاتر بودن میزان کلسترول تام ($p <۰/۰۱$)، LDL-c ($p<۰/۰۵$)، نسبت کلسترول تام به HDL-c ($p<۰/۰۱$) نسبت LDL-c به HDL-c ($p <۰/۰۵$) و پایین‌تر بودن میزان HDL-c ($p < ۰/۰۱$) در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد. هیچ اختلاف معنی داری بین سطح سرمی تری‌گلیسرید ها مشاهده نشد. در بین سه گروه بیماران داری درگیری یک ، دو و سه رگ هیچ اختلاف معنی‌داری از نظر متغیرهای آزمایشگاهی مورد بررسی دیده نشد (جدول ۲).

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

متغیرها	بیماران مبتلا به CAD با ۱، ۲، ۳ رگ درگیر (n =۱۷۸)	تعداد رگ درگیر: صفر (n =۸۶)	یک (n =۳۶)	دو (n =۵۴)	سه (n =۸۸)
کلسترول(mg/dl)	۱۹۹±۴۱$^{+}$	۱۹۱±۴۵	۱۸۸±۳۹	۲۰۱±۴۵	۲۰۳±۳۹
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۶۰±۱۱۴	۱۴۷±۹۳	۱۶۵±۱۳۸	۱۵۲±۱۲۳	۱۶۲±۹۷
HDL-c (mg/dl)	۴۶±۱۲$^{+}$	۵۱±۱۳	۴۳±۱۲$^{+}$	۴۸±۱۱	۴۶±۱۱$^{+}$
LDL-c (mg/dl)	۱۲۴±۴۰*	۱۱۳±۴۱	۱۱۴±۳۶*	۱۲۶±۴۵	۱۲۶±۳۹$^{+}$
TC/HDL-C	۴/۶±۱/۶$^{+}$	۳/۹±۱/۳	۴/۶±۱/۸*	۴/۴±۱/۵	۴/۷±۱/۶$^{+}$
LDL-C/HDL-C	۲/۹±۱/۴$^{+}$	۲/۳±۱/۱	۲/۹±۱/۷*	۲/۸±۱/۴	۳/۰±۱/۲$^{+}$
Apo A-I (mg/dl)	۱۶۱±۱۶	۱۶۴±۲۱	۱۵۸±۱۵	۱۶۱±۲۰	۱۶۱±۱۵
Apo B (mg/dl)	۹۳±۲۱$^{+}$	۸۵±۱۸	۸۸±۱۸	۹۴±۲۶*	۹۵±۱۹$^{+}$
ApoA-I/Apo B	۱/۸±۰/۴$^{+}$	۲/۱±۰/۶	۱/۹±۰/۴*	۱/۸±۰/۵$^{+}$	۱/۸±۰/۴$^{+}$
انسولین (μlu/ml)	۱۳±۷	۱۲±۷	۱۴±۷	۱۱±۶	۱۳±۸
اندکس فرایزینگر	۹/۲±۳/۳$^{+}$	۰/۲۱±۰/۷	۴/۳±۱/۸$^{+}$	۸/۲±۱/۶$^{++}$	۱۱/۸±۱/۳**$^{+}$
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۰۲±۱۴	۱۰۳±۱۵	۱۰۲±۱۲	۱۰۱±۱۵	۱۰۳±۱۷

*$p < ۰/۰۵$
$^{+}$ $p < ۰/۰۱$ در مقایسه با صفر رگ
** $p < ۰/۰۱$ در مقایسه با دو رگ
$^{++}$ $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با یک رگ

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

در جدول ۳ نحوه توزیع متغیرهای آزمایشگاهی در جمعیت تحت مطالعه بر اساس شدت درگیری رگ در سه گروه دارای درگیری خفیف رگ (F<۵)، درگیری متوسط رگ (۵≤F<۱۰) و درگیری شدید رگ (۱۰≤F<۱۵) ارایه شده است. همان طور که مشاهده می‌شود سطح سرمی انسولین ناشتا در این سه گروه فاقد اختلاف معنی دار است اما میزان آپولیپوپروتئین B سرم در گروه دچار درگیری خفیف (۸۷±۲۰mg/dl)به‌نحو معنی‌داری کمتر از مقدار آن در گروه درگیری شدید (۹۶±۲۰mg/dl) است(p <۰/۰۱). علاوه‌براین اختلاف معنی‌داری از نظر نسبت آپولیپوپروتئین AI به B بین دو گروه داری درگیری خفیف و دارای درگیری شدید دیده می شود (۰/۶±۲ در مقابل ۰/۴±۱/۸، p<۰/۰۰۱). از طرف دیگر، نسبت کلسترول تام به HDL-c در دو گروه دچار درگیری شدید عروق کرونر(۱/۵±۴/۸) به نحو معنی‌داری بیشتر از مقدار آن در گروه دارای درگیری خفیف (۱/۵±۴/۲، p <۰/۰۱) و گروه دارای درگیری متوسط (۱/۵±۴/۲، p <۰/۰۵) بود. سطح سرمی تری گلیسیریدها و آپولیپوپروتئین AI در این دو گروه فاقد اختلاف معنی دار بود.

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

متغیرها	گروه بندی	براساس اندکس	Freisinger	P
	F <۵ (n =۱۲۱)	۵≤F <۱۰ (n =۵۴)	۱۰≤F <۱۵ (n =۸۹)	
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۰۲±۱۶	۱۰۱±۱۵	۱۰۳±۱۷	NS
توتال کلسترول (mg/dl)	۱۹۲±۴۵*	۱۹۳±۴۵	۲۰۵±۳۷	NS
تری گلیسیرید (mg/dl)	۱۵۲±۱۰۸	۱۴۲±۱۱۹	۱۶۹±۹۹	NS
LDL-c (mg/dl)	۱۱۵±۴۱*	۱۲۰±۴۵	۱۲۷±۳۸	NS
HDL-C (mg/dl)	۴۹±۱۳	۴۹±۱۱	۴۵±۱۱	NS
TC/HDL-C	۴/۲±۱/۵+	۴/۲±۱/۵*	۴/۸±۱/۵	۰/۰۱
LDL-C/HDL-C	۲/۶±۱/۴*	۲/۶±۱/۴	۳±۱/۲	NS
Apo A-I (mg/dl)	۱۶۲±۱۹	۱۶۰±۱۹	۱۶۱±۱۵	NS
Apo B (mg/dl)	۸۷±۲۰+	۹۱±۲۳	۹۶±۲۰	۰/۰۱
ApoA-I/Apo B	۲±۰/۶++	۱/۸±۰/۵	۱/۸±۰/۴	۰/۰۰۴
انسولین (µlu/ml)	۱۳±۷	۱۱±۶	۱۴±۸	NS

* p <۰/۰۵، + p <۰/۰۱ در مقایسه با گروه سوم، ++ p <۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سوم

به منظور بررسی ارتباط متقابل سایر متغیرهای آزمایشگاهی با افزایش و کاهش سطح آپولیپوپروتئین های مورد بررسی، بیماران به گروههای دارای مقادیر بالا و پایین آپولیپوپروتئین AI (با استفاده از Cutpoint معادل ۱۶۰ mg/dl) و آپولیپوپروتئین B (با استفاده از Cutpoint معادل ۹۰ mg/dl) و نسبت آپولیپوپروتئین AI به B (با استفاده از Cutpoint معادل ۱/۷۹) تقسیم شدند.سطح سرمی انسولین در بیماران دارای مقادیر بالایApo A-I (۱۴±۸µlu/ml) بیشتر از بیماران دارای مقادیر پایین (۱۲±۶µlu/ml) بود (p <۰/۰۵).سطح سرمی توتال کلسترول و HDL-c در بیماران دارای مقادیربالای Apo A-I بیشتراز بیماران دارای مقادیر پایین آن می باشد(p<۰/۰۱).

اندکس فرایزینگر در بیماران دارای مقادیر بالای Apo B، (۵±۷) بیشتر از مقدار آن در بیماران دارای مقادیر پایین Apo B (۵±۶) می باشد (p <۰/۰۵). در ضمن افزایش سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسیرید، LDL-c و نسبت کلسترول تام به HDL-c و آپولیپوپروتئین 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 (۵±۸) بیشتر از مقدار آن در بیماران دارای مقادیر بالای Apo A-I/Apo B(۵±۵) است (p <۰/۰۱). اختلافات معنی‌دار بین سایر متغیرهای آزمایشگاهی در این دو گروه دیده میشود(جدول ۴).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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

متغیرها	Apo A-I		Apo B		Apo A-I /Apo B	
	<۱۶۰ mg/dl (n =۱۲۶)	>۱۶۰ mg/dl (n =۱۳۹)	<۹۰ mg/dl (n =۱۲۸)	>۹۰ mg/dl (n =۱۳۶)	<۱/۷۹ (n =۱۱۹)	>۱/۷۹ (n =۱۴۵)
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۰۱±۱۶	۱۰۲±۱۷	۱۰۲±۱۶	۱۰۲±۱۷	۱۰۳±۱۷	۱۰۱±۱۶
توتال کلسترول (mg/dl)	۱۸۷±۴۱**	۲۰۵±۴۳	۱۶۹±۳۵**	۲۲۲±۳۲	۲۱۴±۳۷**	۱۸۲±۴۲
تری گلیسیرید (mg/dl)	۱۶۳±۱۱۸	۱۴۹±۹۶	۱۳۹±۹۷*	۱۷۱±۱۱۴	۱۸۰±۱۲۰**	۱۳۶±۹۱
LDL-c (mg/dl)	۴۳±۱۰**	۵۲±۱۳	۴۷±۱۲	۴۸±۱۲	۴۵±۱۰*	۵۰±۱۳
HDL-C (mg/dl)	۱۱۵±۴۰	۱۲۵±۴۱	۹۶±۳۳*	۱۴۳±۳۴	۱۳۸±۳۸**	۱۰۶±۳۸
TC/HDL-C	۴/۶±۱/۵	۴/۳±۱/۶	۳/۸±۱/۳**	۵±۱/۵	۵/۰±۱/۳**	۳/۹±۱/۵
LDL-C/HDL-C	۲/۸±۱/۳	۲/۷±۱/۴	۲/۲±۱/۵**	۳/۳±۱/۴	۳/۲±۱/۲**	۲/۳±۱/۳
Apo A-I (mg/dl)	۱۴۸±۱۳**	۱۷۴±۱۱	۱۵۹±۱۸*	۱۶۴±۱۸	۱۵۸±۱۷**	۱۶۵±۱۸
Apo B (mg/dl)	۸۸±۱۹	۹۳±۲۲	۷۵±۱۱**	۱۰۶±۱۶	۱۰۶±۱۸**	۷۹±۱۴
ApoA-I/Apo B	۱/۸±۰/۴**	۲/۰±۰/۵	۲/۲±۰/۵**	۱/۶±۰/۲	۱/۵±۰/۲**	۲/۲±۰/۴
انسولین (µIu/ml)	۱۲±۶*	۱۴±۸	۱۲±۷	۱۳±۷	۱۳±۷	۱۳±۷
اندکس فرایزینگر	۷±۵	۶±۵	۶±۵*	۷±۵	۸±۵**	۵±۵

* $p<0/05$ و + $p<0/01$ و ** $p<0/001$

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 (۱۷±۱۶۵ در مقابل ۱۶±۱۵۸میلی گرم در دسی‌لیتر، $p<0/01$)وآپولیپوپروتئین B (۲۲±۹۸ در مقابل ۲۱±۹۱ میلی گرم در دسی‌لیتر،$p<0/05$) در مقایسه با گروه دارای مقادیر طبیعی انسولین سرم دیده شد. از نظر سایر متغیرهای لیپیدی و لیپوپروتئینی معمول اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه دیده نمی‌شود (جدول ۵).

در آنالیز رگرسیون لجستیک چندمتغیری در حضور تمامی متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی مشاهده شد که مهمترین متغیر تعیین کننده Apo B است (LR یا نسبت شانس معادل ۲۱/۲، $p<0/001$) اما سایر متغیرها مانند انسولین و لیپیدها درمدل وارد نمی شوند.

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

متغیرها	هیپرانسولینمیک (insulin ≥۱۵ µIu/ml)	نورموانسولینمیک (insulin <۱۵µIu/ml)
TC (mg/dl)	۲۰۲±۴۱	۱۹۷±۴۱
TG (mg/dl)	۱۷۲±۱۱۱	۱۵۳±۱۱۵
HDL-C (mg/dl)	۴۵±۱۲	۴۶±۱۱
LDL-C (mg/dl)	۱۲۴±۴۰	۱۲۴±۴۱
TC/HDL-C	۴/۸±۱/۸	۴/۵±۱/۴
LDL-C/HDL-C	۳/۱±۱/۶	۲/۸±۱/۲
Apo A-I (mg/dl)	۱۶۵±۱۷	۱۵۸±۱۶+
Apo B (mg/dl)	۹۸±۲۲	۹۱±۲۱*
Apo A-I / Apo B	۱/۷±۰/۳	۱/۸±۰/۴
Friesinger index	۹/۳±۴ /۳	۹/۱±۳/۲

* $p<0/05$ و + $p<0/01$

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

بحث

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 آپولیپوپروتئین 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 خطرساز بیماری عروق کرونر و سکته مغزی شناسایی شده است، اما اثر آن بر بروز سکته مغزی وابسته به سایر عوامل خطرساز 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 خطرساز سکته مغزی ایسکمیک هستند (۳۲). در یک متاآنالیز که با بررسی دقیق ۱۷ مقاله پژوهشی معتبر انجام‌شده‌است، 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 خطرساز 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 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 (۱۵، ۱۴). خصوصیات آتروژنیک مستقیم انسولین در مطالعات تجربی و بالینی متعددی مشاهده شده است (۱۲، ۳۵، ۹،۳۴) . 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 یافته ها، 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 تری گلیسیریدها 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 فعال کننده پلاسمینوژن در پلاسمای افراد دچار هیپرانسولینمی افزایش می‌یابد (۴۰)و این امر می‌تواند باعث اختلال در فیبرینولیز و افزایش حساسیت نسبت به ترومبوز شود. افزایش فشار خون نیز عامل دیگری است که می تواند در این رابطه مطرح شود(۴۱).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

در این مطالعه نقش بارز آپولیپوپروتئین 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 آپولیپوپروتئین B به عنوان عامل خطرساز CAD زودرس از نظر فیزیولوژیک قابل توجیه است(۴۸، ۴۹) چرا که غلظت آپولیپوپروتئین B در سرم بازتابی از تعداد ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک در گردش است(۵۰). لیپوپروتئینهای آتروژنیک عبارتند از IDL-c, LDL-c (لیپوپروتئین با چگالی متوسط) و بقایای کیلومیکرون. این لیپوپروتئین ها می‌توانند حاوی مقادیر متغیری ازتری‌گلیسیریدها و کلسترول باشند اما هر مولکول از این ذرات فقط دارای یک مولکول آپولیپوپروتئینB است. پس آپولیپوپروتئین B بهتر از غلظت کلسترول وتری‌گلیسیرید می‌تواند نشاندهنده غلظت لیپوپروتئین های آتروژنیک درسرم انسان باشد.

نتایج این مطالعه را با توجه به مقطعی بودن آن نمی‌توان به عنوان نتیجه‌گیری قطعی درباره مقادیر پیش‌بینی 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 آپولیپوپروتئین‌ها و انسولین در مطالعات جمعیتی که به صورت آینده نگر اجرا می شوند، انجام گیرد.

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 lioprotein 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 Trail (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, Thibult 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, Thibult 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.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

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, Ferara 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 a 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, Edeilstein SL. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without t 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 tp 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. Propective association of fasting insulin , bodt fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherscleroses Risk in Communities (ARIC) Study Investigatots. ***Diabetes Care*** 1999;22:1077-83.

33- Ruige JB, Assendelft WJ, Deker 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.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]

35- Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an indpendent risk factor for ischemic heart disease. ***N Eng J Med*** 1996;334:952-7.

36- Tack CJ, Smits P, Willemsen JJ, et al. Efects 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 paroxonase 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, Salzmann C, et al. Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease. ***Atheroslerosis*** 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. ***Artherioscler 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. ***Artherioscler 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.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-20]