





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین  
دانشکده پزشکی شهید بابایی  
مرکز تحقیقات بیماریهای متابولیک

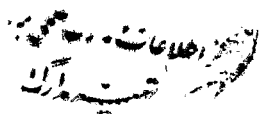
پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی داخلی

### موضوع:

بررسی و مقایسه ترشح و مقاومت به انسولین در بیماران سندرم کرونری  
حاد در سه گروه تحمل گلوکز نرمال، اختلال تحمل گلوکز و دیابت

استاد راهنما:

دکتر امیر ضیایی



استاد مشاور:

دکتر محمدمهدی دایی

دکتر محمدرضا ساروخانی

۱۳۸۸ / ۲ / ۱۵

مشاور آمار: مهندس امیر جوادی

نگارش:

دکتر بهزاد کشاورز

۱۱۱۴۰۲

سال تحصیلی: ۸۷-۱۳۸۶

شماره پایان نامه: ۱۷۹

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

و

همسر مهربانم

که همواره یار و غمخوار من بوده و هستید

با تشکر از رهنمودهای استاد گرامی

آقای دکتر امیر ضیاء

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	<b>فصل اول</b>
۳	مقدمه
	<b>فصل دوم</b>
۴	بررسی متون
	<b>فصل سوم</b>
۱۱	مواد و روش ها
	<b>فصل چهارم</b>
۱۷	نتایج
	<b>فصل پنجم</b>
۲۶	بحث و نتیجه گیری
۳۱	پیشنهادات
۳۲	منابع
	<b>ضمائم</b>

## چکیده

**زمینه:** شواهد روز افزون حاکی از آن است که هیپرگلیسمی پست پرندیال یک عامل خطر در ایجاد آترواسکروز و بیماری عروق کرونر می‌باشد و مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک متفاوتی باعث اختلال در هموستاز گلوکز می‌شود.

**هدف:** تعیین فراوانی عدم تحمل گلوکز در بیماران ایرانی با سندرم کرونری حاد بدون دیابت شناخته شده و گلوکز ناشتای کمتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و تعیین مکانیسم غالب در عدم تحمل گلوکز.

**مواد و روشها:** ۱۲۰ بیمار سندرم کرونری حاد با شرایط فوق به وسیله تست تحمل گلوکز خوراکی و اندازه گیری سطوح گلوکز و انسولین پلازما در دقایق ۰، ۳۰، و ۱۲۰ تحت بررسی قرار گرفتند. تحلیل آماری با آنالیز واریانس، ضریب همبستگی و آزمون مجذور کای انجام شد.

**یافته ها:** ۴۰ بیمار در گروه تحمل گلوکز نرمال، ۴۸ بیمار در گروه اختلال تحمل گلوکز و ۳۲ بیمار در گروه دیابت قرار گرفتند. مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین بین گروه های مورد مطالعه تفاوت معناداری نداشت. در حالیکه انسولینوژنیک ایندکس در گروه های اختلال تحمل گلوکز و دیابت نسبت به گروه تحمل گلوکز نرمال پایین تر بود و انسولین ساعت ۲ و هیپرانسولینمی بالاتر بود.

**نتیجه گیری:** هیپرگلیسمی پس از چالش در بیماران ایرانی با سندروم کرونری حاد بدون تشخیص قبلی دیابت شایع است که به دلیل اختلال در ترشح اولیه انسولین و مقاومت عضلانی به

انسولین است. هیپرانسولینمی و نه مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین شاخص خوبی برای مقاومت به انسولین در بیماران با هیپر گلیسمی پست پرندیال است. در بیماران ایرانی با سندرم کرونری حاد بدون دیابت شناخته شده قبلی تست تحمل گلوکز خوراکی برای ارزیابی هیپرگلیسمی پس از چالش ضروری است.

**کلید واژه‌ها:** سندرم کرونری حاد، هیپرگلیسمی پس از چالش، اختلال تحمل گلوکز، مقاومت به

انسولین، هیپرانسولینمی

فصل اول

مقدمه و بیان مسأله



## مقدمه

بیماری عروق کرونر (Coronary artery disease (CAD)، از مهمترین علل مورتالیتی و موربیدیتی در تمام دنیا است که در حال افزایش می باشد. همچنین دیابت ملیتوس تیپ ۲ Diabetes melitus type 2 (DM 2) و مرحله پیشرو آن اختلال تحمل گلوکز (IGT) Impaired glucose tolerance بدلیل افزایش چاقی و کاهش فعالیت فیزیکی در چند دهه اخیر افزایش قابل توجهی داشته است (۲۰۱).

شواهد روز افزون حاکی از آن است که هیپرگلیسمی پست پرندیال یک عامل مؤثر در ایجاد آترواسکروز و بیماری عروق کرونر می باشد و اخیراً مورد توجه زیادی قرار گرفته است.

اختلال ترشح انسولین و اختلال در حساسیت به انسولین دو نقص متابولیک پایه در ایجاد عدم تحمل گلوکز و دیابت تیپ ۲ می باشند. سهم احتمالی این دو عامل به تا حدی وابسته به نژاد است. در جمعیت قفقازی اختلال در حساسیت به انسولین، نقص متابولیک غالب و در ژاپنی ها اختلال در ترشح انسولین نقص متابولیک غالب در عدم تحمل گلوکز است. شیوع بالای عدم تحمل گلوکز در بیماران سندروم کرونری حاد در جمعیت های اروپایی و ژاپنی گزارش شده است ولی در ایران مطالعه ای انجام نشده است بنابراین، مطالعه ما برای تعیین فراوانی عدم تحمل گلوکز را در بیماران ایرانی با سندرم کرونری حاد بدون دیابت شناخته شده قبلی و گلوکز ناشتای کمتر از ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر انجام شد و با ارزیابی مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین، هیپر انسولینمی و انسولینوزینک ایندکس مکانیسم غالب در عدم تحمل گلوکز بررسی شد.

# فصل دوم

بررسی متون و مروری بر مقالات

## بررسی متون

اختلال ترشح انسولین، مقاومت محیطی به انسولین و تولید زیاد گلوکز در کبد سه اختلال پاتوفیزیولوژیک دیابت ملیتوس تیپ ۲ و اختلال تحمل گلوکز می‌باشند. شواهد و مدارک حاکی از آن است که مقاومت به انسولین نقش مهمی در ایجاد اختلال تحمل به گلوکز (IGT) و دیابت دارد. اصطلاح مقاومت به انسولین دلالت بر پاسخ مختل بیولوژیک به انسولین اگزوزن و اندوزن هر دو دارد. مقاومت به انسولین با کاهش انتقال گلوکز به واسطه انسولین و متابولیسم در سلول‌های چربی و عضلات اسکلتی و نیز با اختلال در توقف تولید کبدی گلوکز تظاهر می‌کند. حساسیت به انسولین تحت تأثیر عوامل زیادی شامل: سن، وزن، نژاد، چربی بدن، فعالیت فیزیکی و داروها قرار می‌گیرد. مقاومت به انسولین با پیشرفت به اختلال تحمل گلوکز (IGT) و دیابت ملیتوس تیپ ۲ (DM 2) همراه است. اگر چه دیابت بندرت بدون درجاتی از اختلال سلول‌های بتا در افراد با مقاومت به انسولین دیده می‌شود. آسیب‌شناسی مقاومت به انسولین اخیراً بر روی نقص سیگنالی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (Phosphatidylinositol-3'-kinase) متمرکز شده است، که باعث کاهش انتقال گلوکز ترانسپورتر ۴ (Glucose transporter 4 (GLUT4) شده است. به غشای پلاسمایی می‌شود ولی همه راه‌های انتقال سیگنالی انسولین به اثرات انسولین مقاوم نمی‌شوند مانند آنهایی که رشد و افتراق سلولی را بوسیله راه میتوزن اکتیویتد پروتئین کیناز (mitogen-activated protein kinase) کنترل می‌کنند. افراد با مقاومت به انسولین سطوح بالای مهار کننده‌های پلاسمینوزن اکتیویتور (Plasminogen activator inhibitors)

خصوصاً (PAI-1) و فیبرینوژن دارند که فرایند انعقاد را تقویت و فیبرینولیز را مختل می‌کند و به نفع ایجاد ترومبوز می‌باشد. بنابراین هیپرانسولینمی ممکن است با افزایش عمل انسولین از طریق این راه‌ها باعث تشدید مواردی چون آترواسکلروز شود.

در تئوری دیگر، سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد (شایع در افراد چاق) می‌توانند باعث اختلال در مصرف گلوکز در ماهیچه‌های اسکلتی، افزایش تولید گلوکز در کبد و اختلال عملکرد سلول بتا شود. اختلال ترشح و حساسیت انسولین با هم مرتبط هستند در ابتدا اختلال ترشح انسولین خفیف است و به صورت انتخابی ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز را درگیر می‌کند و پاسخ به عوامل تحریکی دیگر مانند آرژنین حفظ می‌شود و در نهایت به ترشح ناکافی و آشکار انسولین منجر می‌شود. مواردی مانند آمیلین، گلوکز توکسیسیتی و لیپید توکسیسیتی ممکن است در پاتوژنز آن مؤثر باشند.

افزایش تولید کبدی گلوکز علت اصلی افزایش سطح گلوکز پلازما ناشتا (Fasting plasma glucose) به حساب می‌آید در حالی که کاهش محیطی مصرف گلوکز باعث هیپرگلیسمی پست پرندیال می‌شود.

اظهار شده است که ترشح انسولین در افراد با اختلال تحمل گلوکز (IGT) ممکن است نرمال باشد. با این وجود، اختلالات قابل توجهی در ترشح انسولین در افراد با گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله نرمال با گلوکز ۲ ساعت بعد از مصرف خوراکی ۷۵ گرم گلوکز بیشتر از ۱۴۰ میلی گرم

در دسی لیتر مشخص شده است، بنابراین اختلال در ترشح انسولین قبل از شروع هیپرگلیسمی آشکار قابل کشف است (۳).

مطالعه دقیق ترشح انسولین در بیماران با اختلال تحمل گلوکز، اختلالات کمی و کیفی را در این گروه نشان داده است در خلال تست تحمل گلوکز خوراکی یک تأخیر در حداکثر پاسخ انسولین وجود دارد و منحنی دوز - پاسخ (dose-response) ترشح گلوکز- انسولین صاف شده است و به سمت راست شیفت پیدا کرده است و اولین مرحله پاسخ انسولین به گلوکز داخل وریدی در ارتباط با حساسیت انسولین کاهش یافته است این الگوی ترشح انسولین در افراد با اختلال تحمل گلوکز که بعداً دچار دیابت تیپ ۲ می‌شوند دیده می‌شود.

در افراد با اختلال تحمل گلوکز هماهنگی پاسخ ترشحاتی انسولین با انفوزیون نوسانی گلوکز از بین می‌رود. که دلالت بر اختلال توانایی حس و پاسخ مناسب سلول‌های بتا موازی با تغییرات سطح گلوکز پلاسما دارد. شواهد روز افزون حاکی از آن است که وضعیت پست پرندیال (Post Prandial state) یک عامل مؤثر در ایجاد آترواسکروز می‌باشد در افراد با اختلال تحمل گلوکز در حالی که گلوکز ناشتا در محدوده نرمال می‌باشد مرحله پست پرندیال با یک افزایش سریع و زیاد سطح گلوکز خون مشخص می‌شود. این احتمال که این پست پرندیال هیپرگلیسمیک سپایک (Post Prandial hyperglycemic Spike) ممکن است با ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی رابطه داشته باشد اخیراً مورد توجه زیادی قرار گرفته است. تست تحمل گلوکز خوراکی Oral glucose tolerance test (OGTT) بطور گسترده‌ای به عنوان الگوی پست پرندیال

مورد استفاده قرار می‌گیرد و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که اختلال تست تحمل گلوکز با افزایش ریسک بیماری‌های قلبی عروقی همراه است زیرا که سطح گلوکز خون ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز یک ریسک فاکتور مستقیم و غیروابسته می‌باشد. مکانیسم‌هایی که هیپرگلیسمی حاد از طریق آن اثرات خود را القا می‌کند ممکن است از طریق تولید رادیکال‌های آزاد اتفاق بیافتند که باعث ایجاد اختلال عملکرد آندوتلیال می‌شود که خود وضعیتی پروترومبوتیک (Prothrombotic) و پرواینفلاماتوری (Proinflammatory) می‌باشد. مکانیسم‌هایی که مطرح می‌باشند. شامل :

۱- تون عروقی و آسیب آندوتلیال : بوسیله افزایش آنیون سوپراکسید و کاهش بیواویلبیلیتی (bioavailability) اکسیدنیتریک.

۲- ترومبوز : با کاهش نیمه عمر فیبرینوژن و افزایش فیبرینوپیپتید A، فراگمتهای پروترومبین، فاکتور ۷ (VII) و تجمع پلاکتی.

۳- مولکول‌های اتصالی و التهابی : افزایش سطح در گردش مولکول اتصالی داخل سلولی intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) به عنوان اولین مرحله فرآیند آتروژنیک.<sup>(۴)</sup>

تفاوت‌های اپیدمیولوژیک بین IFG و IGT مطرح می‌کند که مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک متفاوتی باعث اختلال در هموستاز گلوکز می‌شود.

در طی یک تست تحمل گلوکز خوراکی استاندارد افراد با اختلال تحمل گلوکز ایزوله (Isolated IGT) گلوکز پلازما ناشتا (FPG) مشابه با تحمل گلوکز نرمال (NGT) دارند.

با این وجود ، به دنبال مصرف گلوکز غلظت گلوکز پلاسما افزایش می یابد و بعد از دقیقه ۱۲۰ همچنان بالا می ماند ( ۱۹۹ - ۱۴۰ میلیگرم در دسی لیتر) . به عبارت دیگر در اختلال گلوکز ناشتا ایزوله (Isolated IFG) گلوکز پلاسما ناشتا بالاتر از Isolated IGT و NGT است و غلظت گلوکز پلاسما در ۶۰ - ۳۰ دقیقه Oral glucose tolerance test (OGTT) بیشتر از NGT و Isolated IGT هر دو است. پس از آن غلظت گلوکز پلاسما در IFG در دقیقه ۱۲۰ به مقادیر نزدیک نرمال کاهش می یابد این دو منحنی مشخص OGTT بیانگر اختلالات پاتوفیزیولوژیک متفاوت در هموستاز گلوکز در Isolated IFG و Isolated IGT می باشند. منحنی گلوکز پلاسما در افراد با IFG و IGT هر دو، بیانگر مشخصات هر دو است.

اگر چه Isolated IFG و Isolated IGT هر دو وضعیتهایی مقاوم به انسولین هستند آنها از نظر محل مقاومت به انسولین متفاوت هستند افراد با Isolated IFG عمدتاً مقاومت کبدی انسولین و حساسیت عضلانی انسولین نرمال دارند در حالی که افراد با Isolated IGT حساسیت کبدی انسولین نرمال تا کمی کاهش یافته و مقاومت به انسولین عضلانی متوسط تا شدید دارند. تعجبی نیست که افراد با IFG و IGT هر دو، مقاومت عضلانی و کبدی انسولین هر دو را نشان می دهند.

همچنین الگوی ترشحی انسولین بین IFG و IGT فرق می کند افراد با Isolated IFG کاهش پاسخ ترشحی انسولین به گلوکز داخل وریدی در فاز اولیه (۱۰ - ۰ دقیقه) و کاهش پاسخ ترشحی انسولین به گلوکز خوراکی در فاز اولیه (۳۰ دقیقه ابتدایی) دارند.

با این وجود، در Isolated IFG پاسخ ترشحی انسولین در فاز تاخیری (۱۲۰ - ۶۰ دقیقه) در OGTT نرمال است. همچنین Isolated IGT اختلال در ترشح انسولین فاز اولیه در پاسخ به گلوکز خوراکی دارد بعلاوه اختلال در فاز تاخیری ترشح انسولین نیز وجود دارد.

ترکیب مقاومت کبدی انسولین و اختلال ترشح انسولین در Isolated IFG با افزایش تولید گلوکز کبدی ناشتا باعث هیپر گلیسمی ناشتا می شود. اختلال در پاسخ اولیه ترشح انسولین همراه با مقاومت کبدی انسولین باعث افزایش اولیه گلوکز پلاسما در ساعت اول OGTT می شود. با این وجود، حفظ ترشح تاخیری انسولین همراه با حساسیت عضلانی انسولین اجازه می دهد که سطح گلوکز به مقادیر قبل از مصرف گلوکز در Isolated IFG برگردد.

در مقابل، در Isolated IGT اختلال در ترشح تاخیری انسولین همراه با مقاومت عضلانی و کبدی انسولین باعث هیپر گلیسمی طول کشیده بعد از مصرف گلوکز می شود (۵-۹).

لاوت (Lautt) و همکارانش نشان دادند که مصرف گلوکز ناشی از انسولین بولوس در ابتدای وضعیت پست پرندیال تقریباً دو برابر می شود و این حساسیت انسولین ناشی از غذا (MIS) meal-induced insulin sensitization بتدریج در عرض ۲۴ ساعت به سطح پایه حساسیت انسولین بر می گردد. به طور خلاصه تصور بر آن است که فرایند meal-induced (MIS) insulin sensitization ناشی از عمل انسولین بر روی کبد در آزاد شدن ماده حساس کننده کبد به انسولین (HISS) hepatic insulin sensitizing substance می باشد که به طور



انتخابی عضلات اسکلتی را برای برداشت گلوکز تحریک میکند. بنابراین عملکرد HISS عامل

انباشت پست پرندیال مقادیر زیاد گلوکز در عضلات اسکلتی می شود.

به عبارت دیگر، فرضیه HISS بیان میکند که مهار ترشح HISS باعث هیپرگلیسمی پست

پرندیال می شود که آن نیز ایجاد هیپرانسولینمی پست پرندیال جبرانی می کند که با اثر بر روی

کبد و بافت چربی باعث افزایش تشکیل تری گلیسریدها و لیپوپروتئین با دانسیته خیلی پایین

(VLDL) ، همچنین افزایش تولید رادیکالهای آزاد می شود که در ایجاد بیماری عروق کرونر

موثرند. (۱۰)

فصل سوم  
روش کار

## مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی تمام بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد که در بخش قلب بیمارستان بوعلی سینا قزوین در یک دوره شش ماهه در سال ۱۳۸۶ بستری شدند با اخذ رضایت در این مطالعه قرار گرفتند. بیمارانی که دیابت شناخته شده قبلی یا گلوکز ناشتای بیشتر یا مساوی ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر و مصرف کورتیکواستروئید را داشتند از مطالعه خارج شدند. در نتیجه مجموع ۱۲۰ بیمار سندرم کرونری حاد تحت مطالعه قرار گرفتند.

## تعاریف :

**سندرم کرونری حاد (ACS)** شامل آنفارکتوس میوکارد حاد و آنژین ناپایدار است.

**آنفارکتوس حاد میوکارد (AMI)** خود شامل :

۱- آنفارکتوس میوکارد با بالا رفتن قطعه اس تی ( ST-ELEVATION MI ) : که

باسمپتومهای تیپیک ، بالا رفتن قطعه اس تی (ST-segment elevation) و افزایش سطح

آنزیم قلبی کراتین کیناز MB (CKMB) مشخص شد.

۲- آنفارکتوس میوکارد بدون بالا رفتن قطعه اس تی ( NON-ST-ELEVATION MI ) :

که با اسمپتومهای تیپیک ، بدون بالا رفتن قطعه اس تی (ST-segment elevation) و

افزایش سطح آنزیم قلبی کراتین کیناز MB (CKMB) مشخص شد.

**آنژین صدری ناپایدار (UA):** که با درد سینه یا معادل ناراحتی ایسکمیک (equivalent

ischemic discomfort) و حداقل یکی از سه مورد زیر مشخص شد:

۱- در حال استراحت (یا با فعالیت خفیف) باشد، معمولاً بیشتر از ۱۰ دقیقه طول بکشد.

۲- شدید و شروع جدید (در ۴ تا ۶ هفته اخیر) داشته باشد.

۳- الگوی افزایش یابنده (crescendo) داشته باشد (شدیدتر، طولانی تر یا با تکرار بیشتر از

قبل). (۳)

**دیابت**، بر مبنای کرایتریای تشخیصی (ADA) American Diabetes Association

تعریف شد. (۱۱) که شامل یکی از موارد زیر بود:

۱- علائم دیابت بعلاوه گلوکز راندموم بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر.

۲- گلوکز پلاسما ناشتا بیشتر یا مساوی ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر.

۳- گلوکز پلاسما ساعت ۲ در تست تحمل گلوکز خوراکی بیشتر یا مساوی ۲۰۰ میلی گرم در

دسی لیتر.

**هیپرتانسیون**، فشار خون سیستولیک بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلیمتر جیوه و یا فشار خون

دیاستولیک بیشتر یا مساوی ۹۰ میلیمتر جیوه یا مصرف داروی ضد هیپرتانسیون تعریف شد.

**هیپرلیپیدمی**، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) Low density

lipoprotein بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر و یا تری گلیسرید بیشتر یا مساوی

۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر یا مصرف داروی پایین آورنده چربی تعریف شد.