مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۴۱۵ ـ ۴۰۷ (آذر ـ دی ۱۴۰۲)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی ارتباط سطح پرولاکتین با خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در زنان: یک مطالعه مبتنی بر جمعیت

دکتر مرضیه ساعی قره‌ناز[۱]، دکتر مریم موسوی[۱]، شباهنگ امیرشکاری[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۲]، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی[۱]

۱) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول**: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۳، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛ e-mail: fah.tehrani@gmail.com

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قلبی-عروقی از مشکلات رایج سلامتی زنان به‌شمار می‌آید. شواهد نشان می‌دهد که میزان پرولاکتین سرم می‌تواند با بروز بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط داشته باشد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط سطح پرولاکتین با خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی در زنان؛ انجام شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مبتنی بر جمعیت، زنان واجد شرایط از بین شرکت‌کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند. برای ارزیابی ارتباط پرولاکتین و خطر بیماری قلبی-عروقی از مدل کاکس استفاده شد. یافته‌ها: شرکت‌کنندگان در این مطالعه شامل ۱۲۷۹ زن بودند. میزان پرولاکتین تفاوت معناداری بین دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به بیماری قلبی-عروقی نداشت (p=۰/۹۸). سن (گروه مبتلا: ۳۶/۹۷±۷/۲۴ سال و گروه غیرمبتلا: ۳۱/۶۸±۷/۲۶ سال: p<۰/۰۰۱) و شاخص توده بدنی (گروه مبتلا: ۲۸/۰۷±۴/۵۲ کیلوگرم بر مترمربع، گروه غیرمبتلا: ۲۶/۰۱±۴/۴۶ کیلوگرم بر مترمربع: p<۰/۰۰۱) در گروه مبتلا به بیماری قلبی-عروقی به طور معناداری بالاتر از گروه غیرمبتلا بود. پرولاکتین با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی در کل جمعیت و در گروه یائسه و غیریائسه همراه نبود. در مدل تعدیل شده نیز افزایش خطر مشاهده نشد. با این‌حال در مدل تعدیل شده؛ در کل زنان به ازای هر واحد افزایش سن و شاخص توده بدنی به ترتیب حدود ۷ درصد و ۱۲ درصد خطر بیماری قلبی-عروقی افزایش یافت. همچنین در زنان یائسه؛ به ازای هر واحد افزایش سن و شاخص توده بدنی، خطر بیماری قلبی-عروقی به ترتیب ۱۰ و ۱۱ درصد افزایش یافت. تعداد زایمان در کل جمعیت نیز خطر بیماری قلبی-عروقی را ۲۵ درصد و در زنان سنین باروری ۷۹ درصد افزایش داد. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری بین خطر ابتلا به بیماری قلبی-عروقی با سطح پرولاکتین سرم زنان نشان نداد.

واژگان کلیدی: پرولاکتین، بیماری قلبی- عروقی، زنان

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۳/۹ـ دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۳/۵/۲ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۵/۲۲

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی (CVD)[i] در بین مردان و زنان شایع است، اما زنان دیرتر از مردان به بیماری‌های قلبی-عروقی مبتلا می‌شوند زیرا در مرحله تولید مثل از زندگی خود، توسط استروژن از بروز بیماری قلبی-عروقی محافظت می‌شوند. بنابراین، خطر CVD پس از یائسگی در بیشتر موارد افزایش می‌یابد.[۱] بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که عوامل تولید مثل ممکن است بر سلامت زنان تأثیر بگذارد.[۲-۴] در واقع از منارک تا زمان یائسگی، عوامل باروری در بروز بیماری قلبی-عروقی در زنان موثر هستند.[۵] همچنین شواهد نشان می‌دهد که برخی اختلالات غدد درون‌ریز با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی و مرگ و میر مرتبط است. در

i-Cardiovascular Disease

واقع، اختلالات هورمونی ممکن است عملکرد اندام های قلبی-عروقی را تحت تاثیر قرار دهد.[۶]

پرولاکتین (PRL)[i] یکی از عواملی است که احتمال دارد با بروز بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط داشته باشد. در طول سال های گذشته، نقش متابولیکی پرولاکتین گزارش شده است. پرولاکتین یک هورمون پلی‌پپتیدی است که عمدتاً توسط سلول‌های لاکتوتروف [ii]هیپوفیز سنتز و ترشح می‌شود. دو ایزوفرم اصلی برای PRL وجود دارد که هر دو به عنوان هورمون‌های دخیل در تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال[iii]، تولید پروتئاز[iv] و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده نقش ایفا می‌کنند، لیکن اثرات آن‌ها بر عملکرد عروق و بیماری‌های قلبی-عروقی متفاوت است.[۷] به طوری‌که پرولاکتین بالا باعث افزایش وزن، چاقی، سندرم متابولیک و اختلال در پروفایل های گلوکو-انسولینمی و لیپیدی می شود.[۸] اگرچه تأثیر دقیق پرولاکتین بر عملکرد قلبی-متابولیک هنوز ثابت نشده است، شواهد فعلی نشان می دهد که سطوح پرولاکتین در محدوده طبیعی برای همئوستاز قلبی متابولیک ضروری است و قرار گرفتن طولانی مدت در معرض افزایش یا کاهش غیرطبیعی سطح پرولاکتین با فشار خون بالا، اختلال عملکرد اندوتلیال، چاقی، افزایش چربی احشایی، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی، و تصلب شرایین همراه بوده و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد.[۹] همچنین شواهد نشان می‌دهد PRL در اختلال عملکرد اندوتلیال در زنان قبل و بعد از یائسگی نقش دارد.[۱۰] این که آیا سطوح پرولاکتین در محدوده فیزیولوژیک با عوامل خطر بیماری قلبی-عروقی مرتبط است، مشخص نیست.

با توجه به اهمیت شناسایی زودهنگام بیماری‌های قلبی-عروقی در پیشگیری از بروز عوارض و مرگ و میر ناشی از آن، و با در نظرگرفتن این مهم که تاکنون مطالعه مبتنی بر جمعیت در زنان ایرانی در جهت تعیین ارتباط سطح پرولاکتین با بیماری قلبی-عروقی صورت نگرفته است، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط سطح پرولاکتین (حذف موارد پاتولوژیک) با بروز بیماری قلبی-عروقی در زنان انجام شده است.

i-Prolactin
ii-Lactotropic Cell
iii-Endothelial Cells
iv-Protease Production

مواد و روش‌ها

در این پژوهش از داده‌های مطالعه قند و لیپید تهران؛ که یک مطالعه آینده‌نگر و مبتنی بر جمعیت با هدف ارزیابی شیوع و عوامل خطر تعیین‌کننده برای بیماری‌های غیرواگیر می‌باشد، استفاده شد. روش کار مطالعه قند و لیپید تهران در مطالعات قبلی گزارش شده است.[۱۱،۱۲] در پژوهش حاضر شرکت‌کنندگان مطالعه زنان می‌باشند، افراد با سابقه بیماری مزمن کلیوی و بیماری قلبی-عروقی و افراد فاقد اطلاعات ثبت شده پرولاکتین در فاز ابتدایی، و نیز افراد دارای میزان پرولاکتین بالای ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، وارد مطالعه نشدند.

شرکت‌کنندگانی که به هر یک از علل زمینه‌ای فیزیولوژیکی (از جمله بارداری، شیردهی)، مصرف دارو (داروهای ضد افسردگی، داروهای اعصاب/ضد روان پریشی، مسدودکننده های دوپامینرژیک، داروهای ضد فشار خون، آنتی‌هیستامین‌ها (H2 یا سایمتیدین) یا بیماری، افزایش PRL داشتند از مطالعه حذف شدند. کسانی که از داروهای ضد بارداری خوراکی استفاده می‌کردند، کسانی که سردرد دائمی داشتند و یا مشکوک به آدنوم هیپوفیز، نارسایی مزمن کلیه، ماکروپرولاکتینمی، و سیروز بودند نیز حذف شدند. افراد تا فاز هفتم از جهت بروز بیماری قلبی-عروقی مورد پیگیری قرار گرفتند.

اطلاعات مربوط به شرکت‌کنندگان بر اساس شیوه نامه استاندارد مطالعه قند و لیپید تهران جمع‌آوری شده است. اندازه‌گیری‌های بالینی، تن‌سنجی و آزمایشگاهی توسط افراد آموزش دیده صورت گرفته است. پرسش‌نامه استاندارد حاوی اطلاعات جمعیت شناختی شرکت‌کنندگان؛ از جمله سن، جنسیت، تحصیلات و فعالیت بدنی، عادات سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی بیماری‌های مزمن، نتایج معاینه فیزیکی بوده است. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل اندازه‌گیری وزن (کیلوگرم)، قد (سانتی‌متر)، و شاخص توده بدن[v](BMI) بود.[۱۱،۱۳]

افرادی که قبلا به صورت روزانه یا گاهگاه سیگار کشیده بودند اما هم اکنون سیگار نمی‌کشیدند به عنوان سیگاری پیشین و افرادی که هیچ گاه سیگار نکشیده‌اند یا به میزان بسیار ناچیز مدت‌ها قبل سیگار کشیده‌اند به عنوان غیر

v-Body Mass Index

سیگاری تعریف شدند. برای سنجش فعالیت بدنی از پرسش‌نامه فعالیت بدنی تعدیل شده که در جامعه ایرانی روایی و پایایی داشت استفاده شده است. این پرسش‌نامه فعالیت‌های فیزیکی مرتبط با اوقات فراغت، خانه و فعالیت‌های شغلی را اندازه‌گیری می‌کند. این متغیر بر اساس دقیقه در هفته محاسبه شد. فعالیت بدنی مناسب به عنوان ۶۰۰ کار معادل متابولیک[i] MET ≥ دقیقه/ در هفته تعریف شده است.[۱۴] وزن شرکت‌کنندگان با حداقل لباس بدون کفش با استفاده از ترازوی دیجیتال و با دقت ۱۰۰ گرم ثبت شد. اندازه قد در حالت بدون کفش در حالت ایستاده ارزیابی شد. شاخص توده بدنی به عنوان وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر در نظر گرفته شد. دیابت به عنوان قند خون ناشتا ≤۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، یا غلظت گلوکز پلاسما ۲ ساعته ≤۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا درمان با داروهای ضد دیابت؛[۱۵] تعریف شد. فشار خون بالا (فشارخون سیستولی بیشتر مساوی ۱۳۰ میلی‌متر جیوه یا میلی‌متر جیوه، فشارخون دیاستولی بیشتر مساوی ۸۵ میلی‌متر جیوه یا مصرف داروهای ضد فشار خون) تعریف شد. دیس‌لیپیدمی به صورت هیپرتری‌گلیسریدمی (تری‌گلیسرید بیشتر مساوی ۱/۷ میلی‌مول در لیتر، کلسترول تام بیشتر مساوری ۶/۲۱ میلی‌مول در لیتر و یا کلسترول لیپوپروتئین پرچگال کمتر از ۱/۲۹ میلی مول در لیتر و/یا استفاده از داروهای کاهنده چربی خون تعریف شد.

پرولاکتین (PRL) با روش ایمونورادیومتری[ii] اندازه‌گیری شد. ضرایب تغییرات درون و بین سنجش پرولاکتین ۲/۳ و ۳/۵ درصد بود. در این مطالعه، بیماران با PRL کمتر از ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر را وارد کردیم. از CVD به عنوان یک معیار ترکیبی برای وقوع بیماری قلبی-عروقی (نارسایی قلبی، مرگ ناشی از بیماری قلبی، آنژین ناپایدار، و بروز انفارکتوس میوکارد احتمالی) استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان بر اساس سطوح متغیر وضعیت CVD توصیف و مقایسه شد. برای متغیرهای پیوسته با توزیع نرمال از آزمون تی استودنت[iii] و در متغیرهای پیوسته بدون توزیع نرمال از آزمون من ویتنی[iv] استفاده شد. برای بررسی نرمال بودن متغیرهای پیوسته از آزمون کولمگروف اسمیرنوف[v] استفاده گردید. برای توصیف توصیف و مقایسه متغیرهای طبقه‌بندی در گروه‌های وضعیت CVD از آزمون مربع کای[vi] یا آزمون دقیق فیشر[vii] استفاده شد.

از مدل رگرسیون کاکس[viii] برای بررسی اثر PRL بر وقوع بیماری قلبی-عروقی استفاده شد و نسبت‌های خطر تخمین زده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط برنامه R (نسخه ۴,۱,۱) انجام شد. سطح معناداری آماری برای آزمون‌های مطالعه P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در مدل ۱ اثر تعدیل نشده پرولاکتین به روی CVD و در مدل ۲ اثر تعدیل شده پرولاکتین با تعدیل متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، تعداد سال‌های تحصیل، سابقه خانوادگی CVD زودرس، سابقه دیابت، وضعیت یائسگی و تعداد فرزند بررسی شد.

در این مطالعه، مدل های کاکس به صورت کلی در کل جمعیت و نیز در زیر گروه زنان یائسه و غیر یائسه به صورت جداگانه انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

روش اجرای پژوهش حاضر به تائید کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسیده است و همه شرکت‌کنندگان فرم رضایت کتبی آگاهانه را امضا کرده‌اند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۷۹ زن شرکت کردند. جدول ۱ ویژگی‌های پایه جمعیت مورد مطالعه را در کل و بر اساس رده‌های وضعیت CVD نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود ٤٤ نفر (٣/٤ ٪) در شروع مطالعه یایسه بودند و ۵/۷ درصد زنان به بیماری‌های قلبی-عروقی مبتلا شدند. سن، و شاخص توده بدنی در گروه مبتلا به بیماری قلبی-عرروقی به طور معناداری بالاتر از گروه غیر مبتلا بود. میزان پرولاکتین تفاوت معناداری بین دو گروه نداشت.

i-Metabolic Equivalent Task (MET)
ii-Immunoradiometric Assay (IRMA)
iii-Student-T-test
iv-Mann–Whitney U test
v-Kolmogorov-Smirnov
vi-Chi-squared Test
vii-Fishers Exact Test
viii-Cox Proportional Hazards Model

جدول ۱ – ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان بر اساس سطوح وضعیت CVD

متغیر		کل	سطوح وضعیت CVD		سطح
		n=۱۲۷۹	CVD n=۷۳	بدون CVD n=۱۲۰۶	معناداری
سن (سال)		۳۲(۲۶–۳۷)	۳۶/۹۷±۷/۲۴	۳۱/۶۸±۷/۲۶	<۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)		۲۵/۹۱(۲۲/۹۵–۲۹/۰۶)	۲۸/۰۷±۴/۵۲	۲۶/۰۱±۴/۴۶	<۰/۰۰۱
سابقه خانوادگی CVD	بله	۳۵۵ (۲۷/۸)	۲۴ (۳۲/۹)	۳۳۱(۲۷/۴)	۰/۳۱
زودرس	خیر	۹۲۴ (۷۲/۲)	۴۹ (۶۷/۱)	۸۷۵ (۷۲/۶)	
تعداد سال‌های تحصیل	<۱۲	۵۴۲(۴۲/۴)	۴۰ (۵۴/۸)	۵۰۲ (۴۱/۶)	۰/۰۲
	≤۱۲	۷۳۷ (۵۷/۶)	۳۳ (۴۵/۳)	۷۰۴ (۵۸/۴)	
سابقه دیابت	بله	۳۶۴ (۲۸/۵)	۲۸ (۳۸/۴)	۳۳۶ (۲۷/۹)	۰/۰۵
	خیر	۹۱۵ (۷۱/۵)	۴۵ (۶۱/۶)	۸۷۰ (۷۲/۱)	
تعداد زایمان	صفر	۳۰۱ (۲۳/۵)	۸ (۱۱)	۲۹۳ (۲۴/۳)	۰/۰۰۱
	یک	۳۰۷ (۲۴)	۱۱ (۱۵/۱)	۲۹۶ (۲۴/۵)	
	دو و بیشتر	۶۷۱ (۵۲/۵)	۵۴ (۷۴)	۶۱۷ (۵۱/۲)	
سابقه ابتلا به فشارخون	بله	۴۴ (۳/۴)	۷ (۹/۶)	۳۷ (۳/۱)	۰/۰۰۳
	خیر	۱۲۳۵ (۹۶/۶)	۶۶ (۹۰/۴)	۱۱۶۹ (۹۶/۹)	
سابقه دیس‌لیپیدمی	بله	۹۳۴ (۲۷)	۶۵ (۸۹)	۸۶۹ (۷۲/۱)	۰/۰۰۱
	خیر	۳۴۵ (۲۷)	۸۷ (۱۱)	۳۳۷ (۲۷/۹)	
پرولاکتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)		۱۵/۲ (۱۰/۳۰–۲۳)	۱۹/۱۳±۱۵/۰۵	۱۹/۱۶±۱۴/۱۳	۰/۹۸

علائم اختصاری: CVD : بیماری قلبی-عروقی

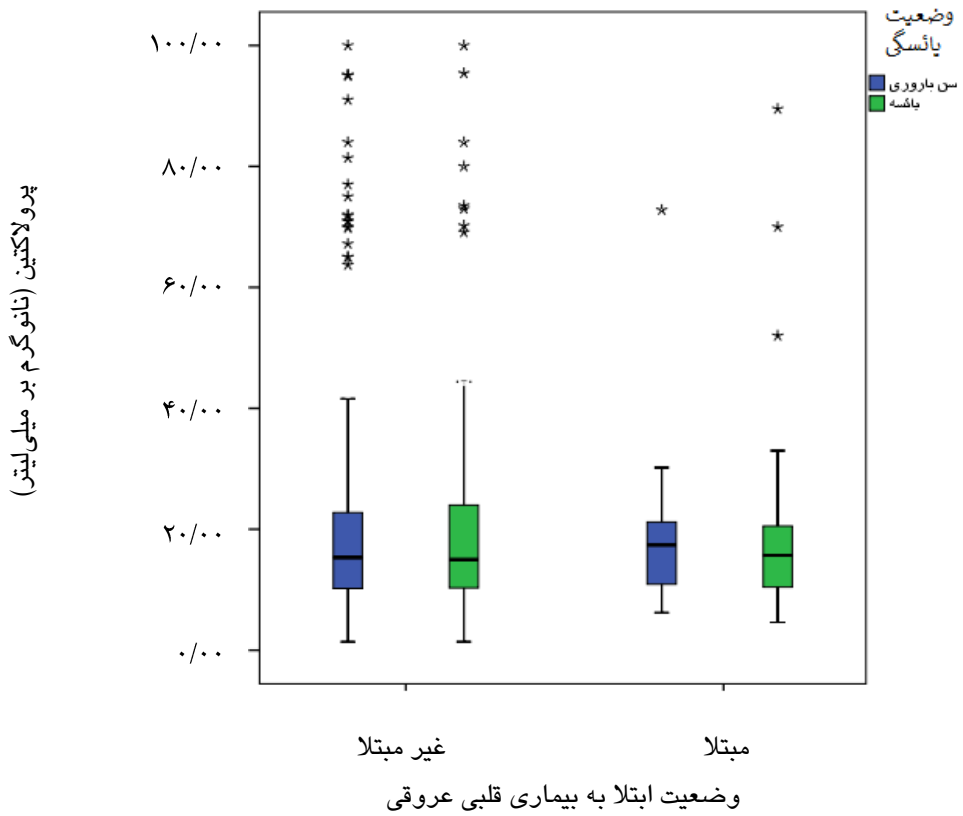
جدول ۲ میزان خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪حاصل از مدل کاکس تعدیل نشده و تعدیل شده برای بررسی اثر پرولاکتین بر وقوع بیماری قلبی-عروقی در جمعیت کل و در گروه‌های یائسه و غیر یائسه را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج ارائه شده در این جدول؛ پرولاکتین با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی در کل جمعیت و در گروه یائسه و غیریائسه همراه نبود. در معدل تعدیل شده نیز افزایش خطر مشاهده نشد. در معدل تعدیل شده نیز افزایش خطر مشاهده نشد. در مدل تعدیل شده، برای کل زنان به ازای هر واحد افزایش سن و شاخص توده بدنی؛ به ترتیب حدود ۷ درصد و ۱۱ درصد افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی مشاهده شد. در زنان یائسه به ازای هر واحد افزایش سن و شاخص توده بدنی خطر بیمار ی قلبی-عروقی به ترتیب ۱۰ و ۱۱ درصد افزایش داشت. همچنین تعداد زایمان در کل جمعیت خطر بیماری قلبی-عروقی را ۲۵ درصد و در زنان سنین باروری ۷۹ درصد افزایش داد. همچنین دیس‌لیپیدمی در کل زنان حدود ۲ برابر و در جمعیت زنان سن باروری حدود ۹۶٪ خطر بیماری قلبی-عروقی را افزایش داد. (جدول ۲)

شکل ۱ نمودار جعبه‌ای مقایسه سطح پرولاکتین در گروه‌های وضعیت CVD بر اساس رده‌های وضعیت یائسگی را نشان می‌دهد. این شکل نشان می‌دهد که توزیع پرولاکتین در زنان یائسه و غیریائسه در گروه مبتلا به بیماری قلبی-عروقی و در گروه غیرمبتلا مشابه بود.

جدول ۲ – میزان خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ حاصل از مدل کاکس تعدیل نشده و تعدیل شده برای بررسی اثر پرولاکتین با وقوع بیماری قلبی-عروقی در کل و در گروه‌های یائسه و غیر یائسه

مدل	متغیر	کل n=۱۲۷۹	وضعیت یائسگی	
			خیر n=۶۶۶	بله n=۶۱۳
مدل ۱	پرولاکتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱/۰۰۳(۰/۹۸-۱/۰۱)	۰/۹۹۷(۰/۹۶-۱/۰۳)	۱/۰۰۷(۰/۹۸۸-۱/۰۲)
مدل ۲	پرولاکتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱/۰۱(۰/۹۹-۱/۰۳)	۱/۰۱(۰/۹۷-۱/۰۶)	۱/۰۱(۰/۹۹-۱/۰۳)
	سن (سال)	۱/۰۷(۱/۰۲-۱/۱۲)	۱/۱۳(۰/۹۹-۱/۲۹)	۱/۱۰(۱/۰۳-۱/۱۸)
	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۱/۱۱(۱/۰۵-۱/۱۸)	۱/۰۹(۰/۹۷-۱/۲۳)	۱/۱۱(۱/۰۳-۱/۱۹)
	تعداد سال‌های تحصیل (سطح مرجع: کمتر از ۱۲ سال)	۰/۹۵(۰/۵۳-۱/۷۰)	۱/۶۷(۰/۴۳-۶/۴۱)	۰/۶۴(۰/۳۲-۱/۲۹)
	سابقه خانوادگی CVD زودرس (سطح مرجع: خیر)	۱/۱۴(۰/۵۰-۲/۵۹)	۰/۹۰(۰/۰۹-۹/۵۵)	۱/۱۸(۰/۴۷-۲/۹۱)
	سابقه دیابت (سطح مرجع: خیر)	۱/۰۸(۰/۶۲-۱/۸۷)	۰/۷۳(۰/۱۷-۳/۰۷)	۱/۱۵(۰/۶۱-۲/۱۵)
	تعداد فرزندان	۱/۲۵(۱/۰۲-۱/۵۳)	۱/۷۹(۱/۳۰-۲/۴۷)	۰/۹۵(۰/۷۵-۱/۲۲)
	سابقه ابتلا به فشار خون (سطح مرجع: خیر)	۱/۶۱ (۰/۶۳-۴/۱۲)	-	۲/۰۶(۰/۷۹-۵/۳۶)
	سابقه ابتلا به دیس‌لیپیدمی (سطح مرجع: خیر)	۲/۰۶(۰/۸۷-۴/۸۸)	۱/۹۶ (۰/۲۲ و ۷/۵۲)	۱/۸۳ (۰/۷۰-۴/۷۸)

علائم اختصاری: CVD : بیماری قلبی-عروقی، *در گروه غیر یائسه به دلیل عدم وجود تغییرات متغیر سابقه ابتلا به فشار خون در سطوح متغیر وضعیت بیماری قلبی عروقی، نسبت خطر برای این متغیر غیر قابل محاسبه بوده است.



شکل ۱- نمودار جعبه‌ای مقایسه سطح پرولاکتین در گروه‌های وضعیت CVD بر اساس رده‌های وضعیت یائسگی

بحث

این مطالعه مبتنی بر جمعیت با هدف تعیین ارتباط سطح پرولاکتین با بیماری‌های قلبی-عروقی در زنان انجام شد. به طورکلی میزان پرولاکتین با خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباطی نداشت. اگرچه سن، شاخص توده بدنی، دیس‌لیپیدمی و تعداد زایمان عواملی موثر در افزایش خطر بروز بیماری قلبی-عروقی بودند.

بیماری‌های قلبی-عروقی در حال حاضر علت اصلی مرگ و میر در زنان محسوب می‌شوند. این افزایش خطر در طی سال‌های اخیر به دلیل تغییرات منفی سبک زندگی، افزایش استعمال سیگار، افزایش استرس، شیوع چاقی و سبک زندگی کم‌تحرک فزونی یافته است. عوامل روانی اجتماعی از عوامل خطر نوظهور، به ویژه در زنان جوان‌تر هستند. عوامل خطر هورمونی؛ شامل سابقه اندومتریوز، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، سن قاعدگی، جراحی برداشتن رحم، و یائسگی مرتبط است.[۱۶] پرولاکتین یکی از عوامل هورمونی است که ارتباط آن با بروز بیماری‌های قلبی-عروقی در سطوح فیزیولوژیک آن مورد بحث می‌باشد.

در طی سال‌های اخیر برخی مطالعات به ارتباط بین بالابودن سطح پرولاکتین و بروز عوامل خطر بیماری قلبی-عروقی و همچنین افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی اشاره کرده‌اند. ژانگ [i]و همکاران در مطالعه خود در جمعیت زنان یائسه، دریافتند که افزایش پرولاکتین با افزایش خطر بروز پرفشاری خون همراه بود.[۱۷] نتایج مطالعه دیگری نشان داد که هیپرپرولاکتینمی ممکن است در افزایش پیش بالینی ضخامت انتیما مدیا کاروتید[ii]، به طور مستقیم، یا با افزایش عوامل آتروژنیک، از جمله مقاومت به انسولین، التهاب با درجه پایین و اختلال عملکرد اندوتلیال، دخیل باشد.[۱۸] ارسلان[iii] و همکاران نیز گزارش کردند که افزایش پرولاکتین به سبب بروز توده های خوش‌خیم هیپوفیز [iv](پرولاکتینوما) می‌تواند با افزایش خطر آترواسکروز و اختلالات متابولیک همراه باشد.[۱۹] پرولاکتین بالا باعث افزایش وزن، چاقی، سندرم متابولیک و اختلال در پروفایل های گلوکو-انسولینمی و لیپیدی [v]می‌شود که احتمالاً به دلیل سرکوب فیزیولوژیک مسیر دوپامینرژیک[vi] است. نشان داده شده است که گیرنده های پرولاکتین و گیرنده های دوپامین نوع ۲ روی سلول های بتا پانکراس و سلول های چربی انسان بیان می‌شوند و از نقش کلیدی پرولاکتین و دوپامین در تنظیم متابولیک محیطی حمایت می‌کنند. درمان با آگونیست‌های دوپامین بروموکریپتین[vii] و کابرگولین[viii] باعث کاهش شیوع سندرم متابولیک و چاقی می‌شود و به‌طور قابل‌توجهی پروفایل‌های گلوکو-انسولینمی و لیپیدی را بهبود می‌بخشد.[۸]

مطابق یافته‌های مطالعه ما در مدل تعدیل شده و تعدیل نشده و نیز در زیر گروه‌های زنان یائسه و غیر یائسه ارتباط معناداری بین سطح پرولاکتین و خطر بیماری قلبی-عروقی دیده نشد. هم‌راستا با مطالعه ما یک مطالعه مورد-شاهدی لانه گزیده برگرفته از مطالعه اپیک نورفلوک[ix] انجام شد. در این مطالعه ۸۸۲ مرد و زن سالم ٤٥ تا ۷۹ ساله که به بیماری عروق کرونری مبتلا بودند و ۱٤۹۰ نفر شاهد غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری شرکت داشتند. به طور کلی، سطح پرولاکتین سرمی بین گروه مورد و شاهد تفاوتی نداشت و افرادی که در بالاترین سطح پرولاکتین بودند، خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به بیماری عروق کرونری نداشتند. با این حال، گیرنده‌های پرولاکتین در پلاک‌های عروق کرونر یافت شد. این مشاهدات ممکن است نشان دهنده نقش پرولاکتین در پلاک‌های آترواسکلروتیک[x] باشد.[۲۰] نتایج مطالعه فرامینگهام[xi] در زنان و مردان نشان داد که در زنان به ازای هر افزایش ٥ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در پرولاکتین، احتمال بروز هیپرکلسترولمی ۱/۰٦ بود که به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در زنان، به ازای هر ٥ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش سطح پرولاکتین خون، شانس افزایش کلسترول لیپوپروتئین پرچگال در فازمرحله پیگیری مشاهده شد. در مردان، افزایش ٥ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در پرولاکتین با افزایش احتمال ابتلا به فشار خون بالا و دیابت مرتبط بود.[۲۱] در یک مطالعه مروری بر مطالعات جمعیتی نیز ارتباطی بین سطوح پرولاکتین و خطر بروز یا مرگ و میر ناشی از CVD مشاهده نشد. همچنین داده‌هایی وجود دارد که به افزایش سطح لیپوپروتئین پرچگال، و کاهش تری‌گلیسیرید، ضخامت

i-Zhang
ii-Carotid Intima-Media Thickness
iii-Arslan
iv-Prolactinoma
v-gluco-insulinemic and lipid profiles

vi-Dopaminergic
vii-Bromocriptine
viii-Cabergoline
ix-EPIC-Norfolk
x-Coronary Artery Plaques
xi-Framingham

میانی کاروتید-اینتیما، سطح پروتئین واکنشی C و سطح هموسیستئین[i] در بیماران مبتلا به پرولاکتینوما اشاره دارد. پرولاکتین همچنین در اختلال عملکرد اندوتلیال در زنان قبل و بعد از یائسگی نقش دارد.[۲۲]

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که افزایش تعداد زایمان در کل جمعیت و در جمعیت زنان غیر یائسه با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی مرتبط بود. شواهد نشان می‌دهد سطح پرولاکتین می‌تواند تحت تاثیر تعداد زایمان نیز قرار بگیرد. نتایج یک مطالعه نشان داده است که در زنان با سابقه سرطان پستان سطح PRL در بین زنان نخست‌زا قبل از یائسگی در مقایسه با زنان چندزا بالاتر بود.[۲۳] براساس شواهد اخیر، بین تعداد بارداری و خطر بیماری قلبی-عروقی ارتباط وجود دارد.[۲۴] نتایج یک مطالعه مبتنی بر جمعیت نشان داد که در بین زنان، یک ارتباط جی شکل بین تعداد تولد زنده و بروز CVD، با کمترین خطر برای زنان با دو تولد زنده، یافت شد.[۲۵] مطالعه‌ای در بین زنان آمریکایی نشان داد که احتمال ابتلا به CVD در زنان با سابقه زایمان و بدون عوارض بارداری در مقایسه با زنان نخست زا، دو برابر بیشتر بود و آن هایی که حداقل یک حاملگی عارضه دار داشتند، تقریباً سه برابر بیشتر از آن‌ها سابقه CVD داشتند.[۲۶] افزایش تعداد زایمان می‌تواند منجر به قرار گرفتن مکرر در معرض تغییرات هورمونی شود که ممکن است منجر به مقاومت به انسولین شود.[۲۸,۲۷] همچنین بالا بودن تعداد زایمان با برخی شاخص‌های التهابی می‌تواند مرتبط باشد.[۲۹] عوامل خطر سبک زندگی مرتبط با تربیت کودک منجر به چاقی و افزایش خطر بیماری قلبی در هر دو جنس می‌شود. پاسخ‌های زیست شناختی بارداری ممکن است اثرات نامطلوب دیگری در زنان داشته باشد.[۳۰] در مطالعه ما اگرچه تعداد زایمان در کل جمعیت و در جمعیت زنان غیریائسه خطر ابتلا به بیماری قلبی-عروقی را افزایش داد اما این ارتباط در زنان یائسه معنادار نبود. به نظر می‌رسد در دوران یائسگی عوامل مهم دیگر نظیر افزایش سن و شاخص توده بدنی، نقش مهم‌تری در افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی ایفا می‌کنند.

سطح پرولاکتین سرم به‌طور قابل‌توجهی در طول سال دوم یائسگی کاهش می‌یابد. تأثیر سن بر غلظت پرولاکتین سرم کاملاً مشخص نیست. گزارش شده است که کاهش سطح پرولاکتین مشاهده شده با افزایش سن ممکن است نتیجه مستقیم فرآیندهای مرتبط با سن در لاکتوتروف‌ها[ii] باشد.[۳۱] زنان پس از ٤٥ سالگی ممکن است به‌طور طبیعی یائسگی را تجربه کنند.[۳۲] یائسگی با تغییرات سازگار با پیری قلبی عروقی همراه است. اثرات بیماری قلبی چندوجهی است و بر عملکرد اندوتلیال، فیزیولوژی شریان کرونر و اختلال متابولیک تأثیر می‌گذارد که منجر به تغییرات ساختاری در آناتومی عروق کرونر می‌شود. افزایش خطر قلبی عروقی در یائسگی ناشی از اثرات چشمگیر تغییر فیزیولوژی بر روی سیستم قلبی عروقی است که بر بسترهای محیطی، قلبی و عروقی و مغز تأثیر می‌گذارد.[۳۳]مطالعه مقطعی اخیر نشان می‌دهد که سطوح بالای پرولاکتین در سطوح طبیعی ممکن است پیری عروق را در یائسگی تسریع کند.[۳٤] عواملی مانند چاقی، اختلال در چربی و قند خون، بیماری کبد چرب و پرفشاری خون می‌تواند یک زن یائسه را بیشتر در معرض خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی قرار دهد.[۳٥] در طی سال‌های اخیر نقش متابولیکی پرولاکتین گزارش شده است. شواهد ارتباط بین پرولاکتین و شاخص‌های متابولیک؛ شامل اثرات مستقیم پرولاکتین بر بافت چربی، کاهش فعالیت عملکردی غدد جنسی ناشی از هیپرپرولاکتینمی و درمان با آگونیست دوپامین است.[۳٦]

برخی از محدودیت‌ها در اجرای پژوهش حاضر وجود دارد. به دلیل تعداد کم شرکت‌کنندگان، نتایج به دست آمده باید با احتیاط تفسیر شوند. یافته های ما نمی‌توانند به نتایج بالینی ترجمه شود. با توجه به این‌که مطالعه حاضر در جمعیت شهری انجام شده است، نتایج به جمعیت روستایی قابل تعمیم نیست. از دیگر محدودیت‌های مطالعه عدم بررسی ماکروپرولاکتین[iii]، عدم بررسی میکروآدنوم هیپوفیز و تنها یک نوبت سنجش پرولاکتین، می‌باشد.

ازجمله نقطه قوت مطالعه آن است که برای اولین بار به بررسی ارتباط پرولاکتین با بروز بیماری قلبی-عروقی در زنان پرداخته شد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مبتنی بر جمعیت، میزان پرولاکتین در زنان، خطر ابتلا به بیماری قلبی-عروقی را افزایش نداد.

سپاس‌گزاری: این طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1402.001، توسط پژوهشکده

i-Homocysteine

ii-Lactotropic Cell

iii-Macro Prolactin

علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مورد حمایت قرارگرفته است. (کد گرنت:٤-٤٣٠٠٦١٥٨)

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? Arch Med Sci 2023; 19: 458-66.
2. Chung E, Kim Y, Usen O. Associations between parity, obesity, and cardiovascular risk factors among middle-aged women. J Womens Health (Larchmt) 2016; 25: 818-25.
3. Niemczyk NA, Catov JM, Barinas-Mitchell E, McClure CK, Roberts JM, Tepper PG, Sutton-Tyrrell K, et al. Nulliparity is associated with less healthy markers of subclinical cardiovascular disease in young women with overweight and obesity. Obesity 2015; 23: 1085-91.
4. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? Epidemiol Rev 2014; 36: 57-70.
5. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, Thangaratinam Sh, Thomas GN, Nirantharakumar K, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. BMJ 2020; 371: m3502.
6. van Zaane B, Reuwer AQ, Büller HR, Kastelein JJ, Gerdes VE, Twickler MTB. Hormones and cardiovascular disease: a shift in paradigm with clinical consequences? Semin Thromb Hemost 2009; 35: 478-87.
7. Zhao H, Gong S, Shi Y, Luo C, Qiu H, He J, et al. The role of prolactin/vasoinhibins in cardiovascular diseases. Animal Model Exp Med 2023; 6: 81-91.
8. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 1015520.
9. Papazoglou AS, Leite AR. Prolactin levels and cardiovascular disease: a complicate relationship or a confounding association? Eur J Prev Cardiol 2023 May 18:zwad176.
10. Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato Jr J, Jallad RS. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 13: 1018090.
11. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. Trials 2009; 10: 1-15.
12. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Rostami Dovom M, Farahmand M, Minooee S, Noroozzadeh M, et al. Reproductive Assessment: Findings from 20 Years of the Tehran Lipid and Glucose Study. Int J Endocrinol Metab 2018; 16(4 Suppl): e84786.
13. Azizi F, Zadeh-Vakili A, Takyar M. Review of Rationale, Design, and Initial Findings: Tehran Lipid and Glucose Study. Int J Endocrinol Metab 2018; 16: e84777.
14. Delshad M, Ghanbarian A, Ghaleh NR, Amirshekari G, Askari S, Azizi F. Reliability and validity of the modifiable activity questionnaire for an Iranian urban adolescent population. Int J Prev Med 2015; 6: 3.
15. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. Diabetes Care 2021; 44: S15-S33.
16. Mounier-Vehier C. Women's cardiovascular risk before and after menopause: A red alert for heart attack! Paper presented at: Ann Endocrinol (Paris) 2021; 82: 134.
17. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. J Hypertens 2010; 28: 1400-5.
18. Jiang X-B, Li C-L, He D-S, Mao Z-G, Liu D-H, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. Pituitary 2014; 17: 232-9.
19. Arslan MS, Topaloglu O, Sahin M, Tutal E, Gungunes A, Cakir E, et al. Preclinical Atherosclerosis in Patients with Prolactinoma. Endocr Pract 2014; 20: 447-51.
20. Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA, Molema FW, Wareham NJ, Dallinga-Thie GM, et al. Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. Circ Cardiovasc Genet 2009; 2: 389-95.
21. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc 2016; 5: e002640.
22. Glezer A, Santana MR, Bronstein MD, Donato J. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 13: 1018090.
23. Faupel-Badger JM, Sherman ME, Garcia-Closas M, et al. Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. Br J Cancer 2010; 103: 1097-102.
24. Li W, Ruan W, Lu Z, Wang D. Parity and risk of maternal cardiovascular disease: a dose–response meta-analysis of cohort studies. Eur J Prev Cardiol 2019; 26: 592-602.
25. Moazzeni SS, Toreyhi H, Asgari S, Azizi F, Tehrani FR, Hadaegh F. Number of parity/live birth (s) and cardiovascular disease among Iranian women and men: results of over 15 years of follow-up. BMC Pregnancy Childbirth 2021; 21: 1-11.
26. Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Harris TB, Tylavsky F, Visser M, et al. Parity and cardiovascular disease risk among older women: how do pregnancy complications mediate the association? Ann Epidemiol 2008; 18: 873-9.
27. Vejrazkova D, Vcelak J, Vankova M, Lukasova P, Bradnova O, Halkova T, et al. Steroids and insulin resistance in pregnancy. J Steroid Biochem Mol Bio 2014; 139: 122-9.
28. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007; 30: S112-9.
29. Ezeigwe A, Ogunmoroti O, Minhas AS, Rodriguez CP, Kazzi B, Fashanu OE, et al. Association between parity and markers of inflammation: The multi-ethnic study of atherosclerosis. Front Cardiovasc Med 2022; 9: 922367.
30. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PT, Wannamethee SG, Walker M, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk

factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. Circulation 2003; 107: 1260-4.
31. Balint-Peric L, Prelevic G. Changes in prolactin levels with the menopause: the effects of estrogen/androgen and calcitonin treatment. Gynecol Endocrinol 1997; 11: 275-80.
32. Saei Ghare Naz M, Sayehmiri F, Kiani F, Ozgoli G. A Systematic Review and Meta-analysis on the Average Age of Menopause among Iranian Women. Evidence Based Care 2019; 8: 26-34.
33. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular changes in menopause. Curr Cardiol Rev 2021; 17: e230421187681.
34. Georgiopoulos G, Lambrinoudaki I, Athanasouli F, Armeni E, Koliviras A, Augoulea A, et al. Prolactin as a predictor of endothelial dysfunction and arterial stiffness progression in menopause. J Hum Hypertens 2017; 31: 520-4.
35. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. Endocr Connect 2022; 11: e210537.
36. Posawetz AS, Trummer C, Pandis M, Aberer F, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, et al. Adverse body composition and lipid parameters in patients with prolactinoma: a case-control study. BMC Endocr Disord 2021; 21: 81.

Original Article

The Association of Prolactin Levels with Risk of Cardiovascular Diseases in Women: A Population-based Study

Saei Ghare Naz M[1], Mousavi M[1], Amirshekari Sh[1], Azizi F[2], Ramezani Tehrani F[1]

[1]Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [2]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: fah.tehrani@gmail.com

Received: 29/05/2024 **Accepted**: 12/08/2024

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are common health problems in women. Evidence shows that serum prolactin levels can be related to the development of cardiovascular diseases. This study aimed to determine the association between prolactin levels and cardiovascular diseases in women. Materials and Methods: In this population-based study, eligible women were chosen from the participants of the Tehran Lipid and Glucose Study. Cox model was used to evaluate the relationship between prolactin levels and the risk of cardiovascular diseases. Results: A total of 1279 women participated in this study. There was no significant difference in the prolactin levels between the two groups with and without cardiovascular diseases (p=0.98). Age (affected group: 36.97±7.24 years Vs. non-affected group: 31.68±7.26 years; p<0.001) and body mass index (BMI) (affected group: 28.07±4.52 kg/m2 Vs. non-affected group: 26.01±4.46 kg/m2; p<0.001) was significantly higher in the affected group than the non-affected group. Prolactin was not associated with an increased risk of cardiovascular diseases in the whole population and in the menopausal and non-menopausal groups. There was no association in unadjusted model. However, in the adjusted model, the risk of cardiovascular diseases increased by 7% and 12% for each unit of increase in age and BMI, respectively. Moreover, in postmenopausal women, the risk increased by 10 and 11% for each unit of increase in age and BMI, respectively. Also, the number of births increased the risk of cardiovascular diseases by 25% in the whole population and by 79% in women of reproductive age. Conclusion: The results of this study did not show a statistically significant association between the risk of cardiovascular diseases and the serum prolactin levels in women.

Keywords: Prolactin, Cardiovascular diseases, Women