

مقاله اصلی

تفاوت پلاکهای آترواسکلروتیک غیر انسدادی در زنان و مردان: مقاله مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۰۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۰

خلاصه

مقدمه: بیماری ایسکمی قلبی شایع ترین علت مرگ و میر به شمار می آید. ملاک تشخیص و درمان آن در بیماران علامت دار، شناسایی تنگی های مهم عروق کرونر می باشد. هرچند تنگی کرونر به علت آترواسکلروز شایع ترین علت ایسکمی میوکارد است، در درصد قابل توجهی از بیماران با علائم ایسکمی میوکارد (بویژه در زنان)، تنگی مهم کرونر ندارند. هدف از این مقاله مروری، مطالعه اختلافات زن و مرد در تظاهرات بالینی، فاکتورهای خطر، اقدامات تشخیصی و پیش آگهی بیماری میکروواسکولر کرونری می باشد.

روش کار: با استفاده از کلید واژه های ["coronary microvascular disease"] AND women در پایگاه اطلاعاتی Pubmed جستجو انجام شد. محدوده جستجوی مقالات از سال ۲۰۱۱-۲۰۲۱ میلادی بود. **نتایج:** اختلال در ساختار یا عملکرد میکروواسکولر کرونری به طور شایع در زنان دیده می شود و ممکن است در غیاب تنگی قابل ملاحظه عروق اپیکارد اتفاق افتد و با اتفاقات قلبی و مورتالیه همراه می باشد. به نظر می رسد با پاتوفیزیولوژی متفاوتی، زنان ایسکمی میوکارد را تجربه می کنند در حالی که در مردان بر مبنای عدم تطابق عرضه و تقاضا، تنگی کرونر با محدودیت جریان خون همراه است. ریسک فاکتورهای شناخته شده بیماری ایسکمی قلبی در ایجاد بیماری میکروواسکولر شریک جرم هستند اما مکانیسم کامل برای ایجاد و پیشرفت بیماری میکروواسکولر شناخته نشده است.

نتیجه گیری: تفاوت های بیولوژیک در سبب شریان کرونر، تأثیرات هورمونی، سیستم عصبی اتونوم، اندکس های خونی و الکتروفیزیولوژیک در تفاوت بروز علائم ایسکمی قلبی بین زن و مرد نقش دارد. هرچند که اطلاعات ما در رابطه با بیماری کرونری غیر انسدادی محدود می باشد، افزایش تشخیص و شناسایی ریسک فاکتورهای شناخته شده قلبی و توجه به تفاوت اثر آنان در زنان و ریسک فاکتورهایی که فقط در زنان دیده می شود، به درک جدیدی از مکانیسم های موثر در بدتر شدن پیش آگهی بیماری ایسکمی قلبی در زنان کمک می کند.

کلمات کلیدی: بیماری ایسکمی قلبی، زنان، بیماری میکروواسکولر کرونری

محمود بهشتی^۱

مهروش فروغی^{۲*}

^۱ استادیار جراحی قلب، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه

علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲ دانشیار جراحی قلب، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان

مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: m_foroughi@sbmu.ac.ir

مقدمه

بر طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی بیماری‌های قلبی-عروقی علت اصلی مرگ زنان بوده و در یک سوم زنان علت مرگ، بیماری ایسکمی قلبی و سکته مغزی می‌باشد. تفاوت‌های ژنتیکی بین زن و مرد سبب اختلافات آناتومیک و فیزیولوژیک، و تفاوت تظاهرات بالینی بیماری قلبی - عروقی بین زنان و مردان می‌شود (جدول ۱).

جدول ۱. تفاوت‌های ساختاری و عملکردی قلب در زن و مرد.

اختلافات آناتومی	کوچکتر بودن قلب زنان (حتی بعد تطابق سازی سن و نژاد) و سایز عروق.
اثرات هورمونی	استروژن و پروژسترون بیشتر در زنان، تستوسترون عمدتاً در مردان، یانسگی می‌تواند اندکسهای هماتولوژیک و نوار قلب را تغییر دهد.
عملکرد قلبی	حجم ضربه ای ده درصد در زنان کمتر است. تعداد ضربان ها ۳ تا ۵ ضربان در دقیقه در زنان بیشتر از مردان است. EF در زنان بیشتر است.
فیزیولوژی	فعالیت سمپاتیک در زنان کمتر و فعالیت پاراسمپاتیک بیشتر است. در زنان سطح سرمی نوراپی نفرین کمتر است.
توانای تطابق سیستم قلبی-عروقی	در پاسخ به استرس، زنان افزایش تعداد ضربان پیدا کرده و برون ده قلبی افزایش می‌یابد. در حالی که در مردان با افزایش مقاومت عروقی، فشار خون افزایش می‌یابد. زنان بیشتر به تغییر ارتفاع و تغییر وضعیت بدن حساس بوده و بیشتر دچار هیپوتانسیون ارتواستاتیک و سنکوپ می‌شوند.
اندکسهای هماتولوژی	تعداد گلبول‌های قرمز در واحد حجم، در زنان کمتر است. زنان بعلت هموگلوبین پایین تر توانایی کمتری برای حمل اکسیژن داشته، و با مصرف کمتر اکسیژن توازن ایجاد شده است.
اندکس‌های الکتروکاردیوگرافی	به طور متوسط زنان فاصله QT اصلاح شده طولانی تری داشته و زمان برگشت فعالیت گره سینوسی کوتاه تر است. آرتمی torsade depoints بعلت دارودر زنان شایعتر است. مرگ ناگهانی و فیبریلاسیون دهلیزی در زنان کمتر است.

در ساختمان و عملکرد سیستم قلبی-عروقی زن و مرد اختلافات بیولوژیک متعددی وجود دارد (۱-۳).

به طور متوسط زنان ۷ تا ۱۰ سال دیرتر از مردان علائم قلبی را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد ریسک فاکتورهای شناخته شده قلبی تأثیر بیشتری در زنان داشته باشند: زنان دیابتی در سن پایین تری

دچار MI شده و مرگ و میر بیشتری دارند. احتمال ایجاد نارسایی قلبی، سکته مغزی و بیماری عروق محیطی در زنان دیابتی بیشتر است. فراوانی هیپرتانسیون در زنان بالای ۶۰ سال بیشتر از مردان در این رده سنی بوده و با بیشتر بودن stiffness میوکارد و عروق، کمتر قابل کنترل است. تأثیر چاقی و سیگار در ایجاد بیماری کرونری در زنان بیشتر از مردان است. کم تحرکی در زنان بیشتر دیده می‌شود. همچنین ریسک فاکتورهای وابسته به جنس، نقش مهمی در بیماری قلبی زنان بازی می‌کند مانند: دیابت و هیپرتانسیون بارداری، تغییرات مرتبط با منارش و منوپوز، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی برای سرطان پستان و فراوانی بیشتر بیماری‌های اتوایمیون در زنان (۴-۸).

در سه دهه اخیر کاهش قابل ملاحظه مرگ و میر زنان و مردان به ویژه در افراد بالای ۶۵ سال دیده می‌شود، ولی در مطالعات اخیر بهبودی در شیوع و مورتالیتیه در بیماری کرونری بویژه در زنان جوان کمتر از ۵۵ سال سیر کند و ایستایی داشته است. افزایش مصرف سیگار و چاقی در زنان جوان ممکن است مسئول این افزایش باشد (۹-۱۱و۵).

آگاهی از بیماریهای قلبی عروقی به عنوان علت اولیه مورتالیتیه در زنان به کندی در حال پیشرفت است. برای زنان حتی با داشتن فاکتور خطر، ظن بالینی کمتری برای تشخیص بیماری قلبی در نظر گرفته می‌شود و تشخیص غالباً در زنان با تأخیر است. پزشکان هم بیشتر احتمال دارد که علائم بیماران مرد را به عنوان مشکل ارگانیک و علائم بیماران زن را بویژه در حضور آنژیوگرافی طبیعی، به عنوان مشکل روحی تفسیر کنند. زنان در مقایسه با مردان با ریسک فاکتورهای مشابه، از تجویز کمتر درمان دارویی، اقدامات revascularization و بازتوانی قلبی برخوردار بوده، و عوارض و مورتالیتیه بیشتری دارند (۱۲و۱۳و۱۴و۱۵و۱۶و۱۷).

پروژه آترواسکلروز در مردان معمولاً با تنگی قابل ملاحظه در شریانهای اپیکارد و کم شدن فلوی کرونر همراه است. شریانهای کرونری اپیکارد در زنان کوچکتر بوده و ممکن است ایسکمی با پلاک کوچکتری هم ایجاد شود. با استفاده گسترده از آنژیوگرافی کرونر در برخورد بالینی با بیماران MI، مطالعات نشان می‌دهد که ۱۰ درصد بیماران MI شواهدی از بیماری

با آترین و شواهد ایسکمی در تست‌های استرس و بدون شواهد تنگی انسدادی در آنژیوگرافی، این تشخیص مطرح می‌شود. در گذشته در زنانی که با علائم تیپیک قلبی، تغییرات نوار قلب، نمای کلاسیک تنگی کرونر در آنژیوگرافی (کاهش دیامتر کرونر کمتر از ۵۰ درصد و یا FFR بیشتر از ۸۰ درصد) را نداشتند به عنوان سندرم ایکس شناخته می‌شدند (۱۸ و ۵).

مکانیسم مسئول: به نظر می‌رسد با پاتوفیزیولوژی متفاوتی، زنان ایسکمی میوکارد را تجربه می‌کنند در حالی که در مردان بر مبنای عدم تطابق عرضه و تقاضا، تنگی کرونر با محدودیت جریان خون همراه است. در زنان آترین قلبی، با آنژیوگرافی نرمال یا غیر انسدادی بیشتر از مردان دیده می‌شود.

در شرایط فیزیولوژیک طبیعی در پاسخ به ایسکمی میوکارد، عروق میکروواسکولر کرونر می‌تواند دچار پرخونی و انقباض شود. در زنان میزان خون کرونری در حالت استراحت بیشتر است اما میزان پرخونی در زمان استرس مشابه مردان بوده و این باعث می‌شود در شرایط یکسان رزرو فلو کرونر در زنان پایین‌تر باشد. مکانیسم‌های متعددی برای کاهش رزرو فلو کرونر شناخته شده: تغییر در ساختار عروق، تغییر در وازوموتور کرونر یا دیس فونکسیون میکروسیرکولاسیون کرونر. مکانیسم احتمالی ایسکمی، محدود شدن رزرو فلو کرونر و یا دیس فونکسیون اندوتلیوم کرونر می‌باشد. بیشتر از ۵۰ درصد زنان میانسال علامت‌دار با تابلوی CMD بجای اختلال اناتومیکی، اختلال عملکرد کرونر دارند (۱۹-۲۱ و ۱۵ و ۱).

در این بیماران به واسطه مکانیسم‌های وابسته یا غیر وابسته به اندوتلیوم و ترشح مواد وازواکتیو، مکانیسم vasodilation وابسته به NO کمتر از حد مطلوب بوده و کاهش دارد. به غیر از فاکتورهای شناخته شده آترواسکلروز، کمبود استروژن، مقاومت به انسولین و التهاب نقش مهمی بازی می‌کند. دیس فونکسیون اندوتلیال در شرایط کمبود استروژن شایع‌تر است و شاید توجیه کننده علت افزایش همراهی بیماری قلبی با اختلالاتی نظیر منوپوز و نارسایی تخمدان باشد. اختلال عملکرد اندوتلیال با شرایط التهابی نظیر بیماری‌های اتوایمیون بیشتر دیده می‌شود که در زنان شایع‌تر است (۲۳ و ۲۲ و ۱۷ و ۱۵ و ۸ و ۷ و ۱).

کرونری انسدادی ندارند. MI در زمینه تنگی غیر انسدادی، بحث اسرارآمیزی در قلب است چرا که علت زمینه ای MI واضح و مشخص نیست. درد سینه و MI در غیاب تنگی انسدادی ممکن است به دلایل زیر باشد: اسپاسم کرونر، ایسکمی میکروواسکولر و dissection خودبه‌خودی کرونر (۱۴ و ۱۳ و ۱۵). در این مقاله مروری مجموعه از آخرین اطلاعات درباره بیماری کرونری غیرانسدادی و تفاوت‌های آن در زن و مرد جمع آوری شده است.

روش کار

در این مطالعه مروری با استفاده از کلید واژه های women AND ["coronary microvascular disease"] در پایگاه اطلاعاتی Pubmed جستجو انجام شد. محدوده جستجوی مقالات از سال ۲۰۲۱-۲۰۱۱ میلادی بود. ابتدا با بررسی و مطالعه عنوان‌های یافت شده (۱۳۲ مطالعه) و چکیده مطالعات، موارد تکراری و غیرمرتبط حذف شد، در ادامه متن مطالعات توسط دو پژوهشگر با دقت مطالعه شده و مطالعات مرتبط با موضوع پژوهش به عنوان مرجع مورد استفاده قرار گرفتند.

بحث

اختلال کارکرد میکروواسکولر کرونر (CMD): ۵ تا ۲۰ درصد بیماران با سندرم حاد کرونری، در آنژیوگرافی تنگی غیر انسدادی دارند. در طی دو دهه اخیر درک ما از پاتوفیزیولوژی سندرم حاد کرونری، تشکیل ترومبوز روی پلاک rupture شده بود. اما این مکانیسم به طور کافی پاتوفیزیولوژی سندرم حاد کرونری را در زنان مشخص نمی‌کند چرا که زنان غالباً با پلاکهایی با تنگی کمتر (و غیر انسدادی) تابلوی سندرم حاد کرونری نشان می‌دهند. در چند مطالعه دیده شده دو سوم زنانی که به علت آترین پایدار آنژیوگرافی کرونر شدند در مقایسه با مردان تنگی غیر انسدادی داشتند. در چند دهه اخیر مطالعات قلبی عمدتاً روی مردان بوده و این باعث شده که تفاوت جنسیت در اتیولوژی، تشخیص و اقدامات درمانی کمتر مورد توجه قرار بگیرد (۱۷-۱۵ و ۷ و ۱).

CMD جنبه کمتر شناخته شده ای از تظاهرات ایسکمی قلبی بوده که غالباً تشخیص داده نمی‌شود و در زنان شایع‌تر است. در زنان

در مطالعه PROSPECT هم بررسی آنژیوگرافی و هم سونوگرافی داخل عروقی نشان داد که در زنان وسعت تنگی کرونر کمتر بوده و گسستن پلاک هم کمتر دیده شده و cap فیرو و آتروم نازک کمتر داشتند و این تفاوت در افراد جوان تر (کمتر از ۶۵ سال) دیده می‌شد. رشد آهسته تر آتروم به پلاکهای vulnerable در زنان، بیشتر بودن اختلال عملکرد میکروواسکولر سیستم کرونری و ایسکمی ساب میوکارد در حضور کرونرهای باز به علت آمبولی دیستال از میکرو آمبولی های erosion پلاک در زنان شایع تر از مردان است (۲۷ و ۱).

تشخیص: وجود علائم ایسکمیک مانند تست استرس مثبت، افزایش بیومارکرها در غیاب تنگی انسدادی قویا نشان دهنده اندیکاسیون جستجوی CMD است. بیماران با تنگی مهم عروق اپیکارد می‌توانند CMD هم داشته باشند. آنژیوگرافی های متداول resolution فضایی کافی برای بررسی میکروسیرکولاسیون کرونر ندارد. لذا با تکنیک های خاص عملکرد رزرو فلو کرونر باید بررسی شود. به طور طبیعی فلو کرونر در پاسخ به استرس فیزیولوژیک یا فارماکولوژیک دو و نیم تا ۵ برابر افزایش می‌یابد. اما در بیماران با اختلال عملکرد میکروواسکولر، فلو کرونر افزایش نمی‌یابد که سبب کاهش پرفیوژن میوکارد و در نهایت منجر به ایسکمی می‌شود (۲۵ و ۱۷ و ۱۵ و ۱۴ و ۷).

در بیماران با تنگی غیر انسدادی تست های بیماری میکروواسکولر به صورت روتین انجام نمی‌شود. در مطالعه 80% WISE بیماران با کرونر نرمال در آنژیوگرافی در بررسی با IVUS پلاک داشتند. تابلوی بالینی و علائم ایسکمی در غیاب تنگی محدود کننده فلو در این بیماران به نیترات کوتاه اثر کمتر پاسخ دراماتیک داده در حالی که نیترات طولانی اثر سر باعث تشدید علائم به علت steal effect می‌شود. در دیس فونکسیون اندوتلیال در پاسخ به استیل کولین داخل کرونر، اسپاسم ایجاد می‌شود (۲۸ و ۱۸ و ۱۴ و ۱۳).

تست های غیر تهاجمی مانند تست ورزش، اسکن هسته ای برای تشخیص CMD غیر حساس هست. توانایی SPECT برای تشخیص ایسکمی ساب اندوکارد ضعیف است اما SPECT غیر

علائم: در زمان بروز علائم قلبی زنان معمولاً مسن تر بوده، ریسک فاکتورهای بیشتری داشته، علائم ایسکمی و جواب مثبت تستهای استرس دارند و به صورت پارادوکس زنان در زمان آنژیوگرافی، انسداد کمتری در کرونر دارند. در مطالعه WISE ۶۲ درصد زنان که برای آنژیوگرافی کرونرارجاع شدند، تنگی غیر انسدادی داشتند (۲۴ و ۱۶).

مطالعات نشان می‌دهد تا ۳۰ درصد زنان و ۵ تا ۱۰ درصد مردان علی‌رغم علائم و نشانه های ایسکمی در آنژیوگرافی کرونر، بیماری غیر انسدادی دارند. در بین زنان که به علت علائم ایسکمی بررسی می‌شوند، تشخیص شریان نرمال کرونر پنج برابر بیشتر است. در زنان با سندروم حاد کرونری، آنژین ناپایدار و MI، در مقایسه با مردان احتمال طبیعی بودن یا تنگی غیر مهم کرونری دو برابر بیشتر است. CMD در زنان قبل مونو پوز بیشتر به صورت سندرم حاد کرونری خود را نشان می‌دهد و حتی با عملکرد طبیعی قلب، خطر اتفاقات قلبی را افزایش می‌دهد. مطالعات نشان داده در شرایط مشابه تنگی غیر انسدادی و آنژین پایدار زنان بیشتر از مردان دچار عوارض می‌شوند (۲۶ و ۲۵ و ۱۲ و ۷ و ۱).

تفاوت های پلاک: آناتومی پلاک و مشخصات آن در زن و مرد متفاوت است. در مردان بیشتر اختلالات ساختمانی و عملکردی در عروق اپی کارد دیده می‌شود در حالی که زنان به جز اختلال عملکرد اندوتلیال در عروق اپیکارد، اختلال عملکرد میکروواسکولر را نشان می‌دهند. بیماری عروق کرونری اپیکارد (تنگی انسدادی) به علت تشکیل و یا ایجاد شکاف در پلاک های آترواسکلروز اتفاق می‌افتد. درحالیکه در زنان تنگی پلاک و رسوب کلسیم کمتر است. در موارد MI در زنان قبل از یائسگی بیشتر erosion پلاک دارند در حالی که در زنان بعد از یائسگی و در مردان rupture پلاک بیشتر دیده می‌شود. سایز کوچکتر کرونرهای اپی کارد در زنان به همراه بیشتر بودن جریان خون پایه در قلب زنان، آنها را مستعد shear stress اندوتلیال می‌کند. بیشتر بودن shear stress در کرونر زنان ممکن است در بروز تفاوت ها موثر باشد. shear stress پایین، قلب مردان را مستعد تجمع فو کال لپید، remodeling، پاتولوژیک و instability پلاک می‌کند (۱۴ و ۱۳ و ۱۸ و ۱).

طبیعی در بیماری با تنگی غیر انسدادی ممکن است نشان دهنده دیس فونکسیون اندوتلیال یا CMD باشد.

از تکنیک‌های تشخیصی غیر تهاجمی برای تشخیص CMD (مانند استرس اکو، داپلر اکو، PET، MRI) میتوان استفاده کرد.

PET استاندارد طلایی بوده و با استفاده از رادیو ایزوتوپ کیفیت جریان خون میوکارد در زمان استراحت و در پاسخ به محرک بررسی می‌شود، و قادر به تشخیص مختل بودن رزرو فلو کرونری پاسخ غیر طبیعی آن است. مطالعات متعددی نشان داده که وجود رزرو غیر طبیعی کرونری در PET با افزایش قابل توجه خطر اتفاقات قلبی منطبق است. روش‌های جدید عکس برداری مانند

MRI قلبی با آدنوزین هم موفق بودند. MRI قلبی پرفیوژن ساب اندوکارد را بررسی کرده این روش دقت تشخیصی بالایی دارد و روش دقیقی است که ساختمان قلب، عملکرد آن، شواهد MI قلبی، viability میوکارد، میوکاردیت و کاردیومیوپاتی، فیروز و میزان رزرو فلو کرونری را بررسی می‌کند. Retinal

microvasculature روش دقیق و بدون استفاده از اشعه است که برای بررسی آرتریول‌های شبکه استفاده می‌شود و می‌تواند CMD را در زنان بررسی کند. مطالعات با IVUS و optical coherence tomography

را در زنان CMD نشان می‌دهد که در شریان کرونری حتی با ظاهر نرمال، کلاسترول رسوب می‌کند. این ارزیابی‌ها به صورت روتین در خارج از طرح‌های پژوهشی انجام نمی‌شود (۱۸ و ۱۶ و ۱۵ و ۷ و ۱).

تست‌های تهاجمی: آزمایش واکنش پذیری کرونری تکنیک استاندارد طلایی برای تشخیص CMD است. انفوزیون داخل کرونری آدنوزین، استیل کولین و نیتروگلیسرین امکان بررسی مسیرهای وابسته و هم غیر وابسته به اندوتلیال را فراهم می‌کند. در شرایط طبیعی در پاسخ به انفوزیون داخل کرونری آدنوزین ≤ 2.5 برابر فلو افزایش می‌یابد. بنابراین افزایش فلو کمتر از 2.5 برابر نشان دهنده CMD بوده و میکروسیر کولاسیون غیر وابسته به اندوتلیوم را بررسی می‌کند. استیل کولین به صورت یکنواخت و در مسیر وابسته به اندوتلیوم هم میکروسیر کولاسیون و هم ماکروسیر کولاسیون را متسع می‌کند. پاسخ طبیعی به استیل کولین افزایش < 50 درصد در رزرو فلو نسبت به میزان پایه است

و دیس فونکسیون اندوتلیال با کاهش قابل ملاحظه، عدم تغییر و حتی کاهش در فلو مشخص می‌شود. نیتروگلیسرین مسیر ماکروسیر کولاسیون غیر وابسته به اندوتلیوم را بررسی کرده و عدم پاسخ به آن می‌تواند نشان دهنده اختلال عملکرد سلول‌های عضلانی صاف باشد (۲۸ و ۱۸ و ۱۵ و ۷ و ۱).

درمان: مطالعات متعدد نشان می‌دهد که این بیماران کمتر تحت درمان و اقدامات پیشگیری قرار می‌گیرند. اکثر الگوریتم‌های درمانی بیماری ایسکمی قلبی بر اساس مطالعه بیماران مرد بوده با توجه بر عروق اپیکارد است و بیماری عروق کوچک در زنان کمتر در مطالعات به شمار می‌آید. حضور زنان در کارآزمایی‌های بزرگ قلبی کم رنگ است و برای CMD الگوریتم درمانی اختصاصی مطرح نشده است. به طور معمول درمان CMD شامل کنترل ریسک فاکتورها، تغییر سبک زندگی، ورزش و بازتوانی قلبی می‌باشد. اولین قدم در درمان دارویی داروهای آنتی ایسکمی است مانند: نیترات، بتابلو کر، مهارکننده ACEI و بلوکر کانال کلسیم. استفاده از استاتین به علت اثرات ضد التهابی و پتانسیل بهبود دیس فونکسیون اندوتلیوم توصیه می‌شود. داروهای آنتی ایسکمی غیر متداول مانند رانولازین و آمینوفیلین (مشتقات گزانتین) نتایج ثابتی را در مطالعات نشان ندادند. گزانتین و آنتی دپرسانت‌های سه حلقه‌ای با تغییر آگاهی و درک درد قلبی می‌تواند مفید باشد (۱۸ و ۱۵ و ۷ و ۵).

پیش آگهی: مشاهدات بالینی نشان می‌دهد که در بیمارانی که به علت درد سینه یا MI، آنژیوگرافی عروق کرونری شدند، زنان بیشتر از مردان آنژیوگرافی طبیعی داشتند. در زنان با MI احتمال تنگی غیر انسدادی بیشتر از تنگی انسدادی است. در تنگیهای عروق اپی کارد کمتر از ۵۰ درصد علی‌رغم عدم محدودیت جریان خون کرونری، پیش آگهی قلبی عروقی نامناسب است.

موارد MI حاد بدون شواهد تنگی انسدادی در زنان جوان تقریباً ۶ درصد موارد MI را شامل می‌شود. این بیماران مورتالیتیه و موربیدیتیه قابل توجه داشته و صرف‌نمای آنژیوگرافی نسبتاً نرمال نباید به عنوان بیماری خفیف تلقی شوند. هرچند مورتالیتی آن کمتر از MI با تنگی انسدادی است اما صفر نیست و باید اقدامات تشخیصی بیشتر جهت بررسی اتیولوژی زمینه‌ای انجام شود. زیرا

ریسک فاکتورهای قلبی کمتری هم می‌تواند اتفاق بیفتد. سه معیار تشخیصی آن عبارت است از جواب آنزیم به نیترات، تغییرات برگشت پذیر نوار قلب و شواهد اسپاسم کرونر در آنژیوگرافی. استفاده از نیترات و بلوکر کانال کلسیم درمان اصلی هستند. عود آنزیم شایع و پیش آگهی خوب است (۱۴ و ۱۵ و ۱۸).

Dissection خودبه‌خودی کرونر علت شناخته شده MI به حساب می‌آید. در زمینه افزایش shear stress، ترومای روحی شدید، ورزش ایزومتریک، فعالیت‌هایی که سبب پاسخ والسالوا می‌شود (مثل سرفه، درد زایمان) است. جدا شدن خود به خودی دیواره کرونر ممکن است بدون تروما و اترواسکلروز هم باشد. در خانم‌ها اکثر اتفاق می‌افتد. شایع‌ترین علت ایسکمی میوکارد در حاملگی می‌باشد. دو مکانیسم پاتوفیزیولوژی مرتبط عبارتند از: ۱- خونریزی در جداره رگ ثانوی به پارگی خود به خودی عروق vasavosorum، سبب خونریزی اینترامورال و ایجاد لومن کاذب می‌شود. ۲- شکاف وسیع در اینتیمای که سبب تجمع خون در جدار رگ و ایجاد لومن کاذب با خون‌ریزی اینترامورال می‌شود. اثر فشاری لومن کاذب بر لومن حقیقی و انسداد آن سبب ایسکمی و انفارکتوس می‌شود. دیس پلازی فیبروما سکولار در اکثر این بیماران دیده می‌شود. علی‌رغم ایسکمی میوکارد میزان افزایش بیومارکرها کمتر از تنگی انسدادی بوده و عملکرد بطن چپ حفظ می‌شود. هر چند قدم اول تشخیصی در MI حاد آنژیوگرافی کرونر است تشخیص آن با آنژیوگرافی می‌تواند یک چالش باشد. تشخیص با روشهای تهاجمی تصویربرداری کرونر به ویژه optical coherence topography غالباً انجام می‌شود. IVUS در تصویربرداری جدار رگ دقیق‌تر است. برای dissection درمان مبتنی بر شواهد مطرح نشده و مشابه بقیه موارد سندرم حاد کرونری رفتار می‌شود. در dissection بدنبال حاملگی پیش‌آگهی بدتر از سایر موارد است. بعلاوه بالا بودن خطر، این بیماران باید پیگیری شوند. آسیب شریانی معمولاً با گذشت زمان در اکثر بیماران ترمیم می‌شود. در درصد کمی از این بیماران به علت پیشرفت، نیاز به revascularization پیدا می‌کنند (۲۸ و ۲۲ و ۱۵ و ۱۰).

این زنان علامت‌دار بوده و با تشدید ایسکمی میوکارد نسبت به مردان هم سن، پیش‌آگهی نامساعدی دارند.

مطالعات اخیر نشان داد که ریسک اتفاقات قلبی در زنانی که آنزیم پایدار و تنگی غیر انسدادی دارند دوباره بیشتر از زنان بدون علامت است. پرفیوژن میوکارد در نیمی از این زنان مختل بود که نشان می‌دهد CMD نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی این شرایط بازی می‌کند. دردسینه مکرر و دائم در زنان یک مسئله بالینی مهم است که نه تنها بر پیش‌آگهی تأثیر می‌گذارد بلکه به علت نداشتن یک تشخیص قطعی باعث استرس می‌شود و بر کیفیت زندگی تأثیر می‌گذارد.

تفاوت در مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی آترواسکلروز به مورثالیت به بالاتر قلبی در زنان ترجمه می‌شود. زنان با درصد کمتر تنگی آترواسکلروتیک کرونر علائم بیشتری دارند. بیشتر بستری می‌شوند، و در مقایسه با مردان پیش‌آگهی بدتری دارند. یافته‌ها به علت تفاوت بیولوژیک در پاتوفیزیولوژی بین دو جنس بوده و توجه کم به این اختلافات تاخیر در درمان و درمان ناکافی در زنان توجیه‌کننده این یافته‌ها است (تاخیر در تشخیص، تاخیر در بررسی، تاخیر در درمان) (۲۴ و ۱۹ و ۱۷ و ۱۴ و ۸ و ۱۵).

دو تشخیص افتراقی دیگر وجود علائم ایسکمی در غیاب تنگی انسدادی، آنزیم وازواسپاستیک و dissection کرونر می‌باشد که به صورت مختصر به آنها اشاره می‌شود:

آنزیم وازواسپاستیک: بیماران مکرر سابقه درد سینه داشته که از علائم ایسکمی میوکارد به علت تنگی انسدادی غیر قابل افتراق است. با افزایش کار قلبی درد ایجاد و با استراحت یا تجویز TNG بهبودی می‌یابد. در شرایط طبیعی شریانهای اپی کارد کمتر از ۱۰٪ مقاومت کرونری بر تنظیم پرفیوژن میوکارد دخالت دارند. اندوتلیوم این عروق با تضعیف سیگنالهای vasoconstrictor و تقویت توانایی vasodilatory کمک‌کننده هستند. آسیب اندوتلیوم یا اختلال عملکرد آن می‌تواند به صورت فوکال سبب نواحی انقباضی شدید و وازواسپاسم کرونر شود. افزایش واکنش پذیری سلول‌های عضلانی صاف عامل عمده هستند. افزایش ناگهانی کاتکولامین مانند فعالیت فیزیکی شدید، استرس روحی شدید، در معرض سرما قرار گرفتن می‌تواند مسبب آن باشد. معمولاً بیماران جوان‌تر بوده، درد در زمان استراحت داشته و با

نتیجه گیری

در چند دهه اخیر مطالعات بیماریهای قلبی عمدتاً روی مردان بوده و این باعث شده که تفاوت جنسیت در اتیولوژی، تشخیص و اقدامات درمانی کمتر مورد توجه قرار بگیرد. تفاوت‌های بیولوژیک در ساینز شریان کرونر، تأثیرات هورمونی، سیستم عصبی اتونوم، اندکس‌های خونی و الکتروفیزیولوژیک در تفاوت بروز علائم ایسکمی قلبی بین زن و مرد نقش دارد. علی‌رغم علامت بیشتر و ناتوانی جدی‌تر بیماری‌های قلبی در زنان نسبت به مردان، تنگی انسدادی در زنان کمتر از مردان است. پیش‌آگهی

در زنان با CMD بد بوده و نباید توسط پزشکان دست‌کم و بی‌اهمیت گرفته شود. افزایش تشخیص و شناسایی ریسک فاکتورهای شناخته شده قلبی و تفاوت تأثیر در زنان و ریسک فاکتورهای غیر معمول که بیشتر در زنان دیده می‌شود به درک جدیدی از مکانیسم‌های موثر در بدتر شدن پیش‌آگهی در زنان کمک می‌کند. به علت افزایش امید به زندگی در زنان، افزایش تعداد زنان مسن با افزایش ریسک بیماری ایسکمی قلبی از معضلات آتی جامعه خواهد بود.

References:

- Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, Saw J, Johnston N, Schenck-Gustafsson K, et al. Sex differences in cardiovascular disease – Impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol.* 2017;46:46-70.
- McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science. *Circulation.* 2016;133(13):1302-31.
- Foroughi M, Eraghi MG, Fard EA, Aval ZA, Tehrani HM, Tehrani MM. Increased Demand for Blood Transfusion in Cardiac Surgery: Simple but Unsolved Common Problem. *J. Cell. Mol. Anesth.* 2017;2(3):112-9.
- Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):157-68.
- Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women. *Circ. Res.* 2016;118(8):1273-93.
- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2018;11(2).
- Chiu MH, Heydari B, Batulan Z, Maarouf N, Subramanya V, Schenck-Gustafsson K, et al. Coronary artery disease in post-menopausal women: are there appropriate means of assessment? *Clin. Sci.* 2018;132(17):1937-52.
- Groepenhoff F, Bots SH, Kessler EL, Sickinghe AA, Eikendal AL, Leiner T, et al. Sex-specific aspects in the pathophysiology and imaging of coronary macro-and microvascular disease. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2020;13(1):39-46.
- Gebhard C. Women and acute coronary syndromes: still up to no good. *Eur Heart J.* 2017;38(14):1066-8.
- Gebhard C, Muka T, Siller-Matula JM, Osto E, Luu J, Bengs S, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2020;41(13):1328-36.
- Foroughi M, Ahranjani S, Ebrahimian M, Saieedi M, Safi M, Abtahian Z. Coronary artery disease in Iranian young adults, similarities and differences. *Open J. Epidemiol.* 2014;2014.
- Sarma A, Scott NS. Assessing and Modifying Coronary Artery Disease Risk in Women. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2017;19(7).
- Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula JM, Muka T, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2020;41(13):1328-36.
- Chandrasekhar J, Gill A, Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2018;10:267.
- Ahmed B, Creager MA. Alternative causes of myocardial ischemia in women: An update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary microvascular dysfunction. *Vasc Med.* 2017;22(2):146-60.
- Chandrasekhar J, Gill A, Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2018;Volume 10:267-84.
- Schmidt KMT, Nan J, Scantlebury DC, Aggarwal NR. Stable Ischemic Heart Disease in Women. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2018;20(9).
- Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, Malas W, Maas AH, Sedlak TL, et al. Sex Differences in Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(4): 829–840.
- Brewer LC, Adigun RO, Mulvagh SL. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Ischemic Heart Disease in Women. 2018:215-38.
- Groepenhoff F, Bots SH, Kessler EL, Sickinghe AA, Eikendal ALM, Leiner T, et al. Sex-Specific Aspects in the Pathophysiology and Imaging of Coronary Macro- and Microvascular Disease. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2019;13(1):39-46.

21. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Mariani M, Netti L, Infusino F, et al. Myocardial ischemia in women when genetic susceptibility matters. *J Mol Genet Med*. 2019;13(1):409.
22. Leonard EA, Marshall RJ. Cardiovascular Disease in Women. *Prim Care*. 2018;45(1):131-41.
23. Im Cho K, Shin E-S, Ann SH, Garg S, Her A-Y, Kim JS, et al. Gender differences in risk factors and clinical outcomes in young patients with acute myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(11):1057-64.
24. Gencer B, Mach F. Gender Specificity and Interpretation of Functional Cardiac Imaging: Let's Talk about Sex. *J. Thromb. Haemost.* 2019;119(09):1379-81.
25. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-specific physiology and cardiovascular disease. *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function*: Springer; 2018. p. 433-54.
26. Brewer LC, Adigun RO, Mulvagh SL. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Ischemic Heart Disease in Women. *Gender Differences in the Pathogenesis and Management of Heart Disease*: Springer; 2018. p. 215-38.
27. Davierwala PM, Mohr FW. Myocardial revascularization: do age and sex matter? *J. Thorac. Dis.* 2016;8(10):E1244-E8.
28. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. 2018;1065:433-54.
29. Masoud Majidi, Vahid Eslami, Pardis Ghorbani, Mahnoosh Foroughi. Are women more susceptible to ischemic heart disease compared to men? A literature overview. *J Geriatr Cardiol*. 2021 Apr 28; 18(4): 289-296.

Original Article

Differences in non-obstructive atherosclerotic plaques between men and women, a narrative review article

Received: 27/07/2021 - Accepted: 09/02/2022

Mahmoud Beheshti 1
Mahnoosh Foroughi 2

¹ Assistant Professor of Cardiac Surgery, Cardiovascular Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² Associate Professor of Cardiac Surgery, Cardiovascular Research Center, Modarres Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email: m_foroughi@sbmu.ac.ir

Abstract

Introduction: Ischemic heart disease (IHD) is the main cause of mortality in the world. Presence of significant stenosis in coronary arteries is the cornerstone of diagnosis and treatment in symptomatic patients. Although stenotic coronary arteries due to atherosclerotic lesion is the most cause of IHD, there is no important stenotic lesion(s) in major proportion of symptomatic patients (especially female patients). The aim of this article is to review recent literatures about the important differences of men and women in clinical manifestation, risk factors, diagnosis, and prognosis of microvascular coronary disease.

Materials and Methods: The search was conducted for articles published between 2011 and 2021 in PubMed using the following key words: "Women" AND ["Coronary microvascular disease"]. Data were collected by reviewing the texts.

Results: Well defined risk factors of IHD may have important role in development of microvascular coronary disease, but exact mechanism of it is unclear. Disorders in coronary microvascular structure or function is common in women and may happen in the absence of stenotic epicardial coronary arteries, while is associated with cardiac events and mortality.

Conclusion: There is limited data about non obstructive coronary disease. The prognosis of IHD is worse in women compared to men; it could be explained by identification of more cardiac risk factors in women and pay attention to different effects of risk factors between men and women, and presence of unique risk factors for women.

Key words: Ischemic heart disease, women, Coronary microvascular disease