

آیا سطح هموسیستئین پلاسمای در بیماران دیابت ملیتوس تیپ II با افراد مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و افراد طبیعی تفاوت دارد؟

دکتر سید محمد محمدی^{*}، دکتر اشرف امین الرعايا^۱، دکتر حسن رضوانیان^۲، دکتر علی کجویی^۳، دکتر مسعود امینی^۰

چکیده

مقدمه: هیپر هموسیستئینی ریسک بیماری قلبی، عروقی در افراد دیابتی را افزایش می‌دهد. هدف از این مطالعه تعیین سطح هموسیستئین پلاسمای در بیماران دیابتی تیپ II در مقایسه با افراد کنترل و ارزیابی رابطه آن با شدت هیپر گلیسمی بود.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مورد شاهدی و بر روی ۳۹ بیمار دیابتی تیپ II، ۲۷ بیمار دچار اختلال تحمل گلوکز و ۲۳ فرد سالم مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. همه افراد تحت معاینه بالینی قرار گرفته و بعد از حداقل ۱۰ ساعت Fasting شبانه نمونه خون جهت اندازه گیری HbA1c، هموسیستئین، کراتینین، کلسترول، تری گلیسرید و HDL گرفته شد. میانگین سطح هموسیستئین پلاسمای در ۳ گروه با استفاده از ANOVA یک طرفه مقایسه شد و رابطه بین سطح هموسیستئین پلاسمای HbA1c براساس ضریب همبستگی پیرسون محاسبه گردید.

نتایج: میانگین سطح هموسیستئین پلاسمای در ۳ گروه با یکدیگر اختلاف معنی‌دار نداشت و در افراد دیابتی نیز بین سطح هموسیستئین پلاسمای با درصد HbA1c رابطه معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد ابتلای به دیابت سطح هموسیستئین پلاسمای را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. همچنین بین شدت هیپر گلیسمی با سطح هموسیستئین پلاسمای رابطه‌ای وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: هموسیستئین، دیابت تیپ II، ریسک فاکتور قلبی عروقی، اختلال تحمل گلوکز

مقدمه

ریسک فاکتورها در پیدایش بیماری قلبی، عروقی اثر سینزیسم دارد^(۱,۲). بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسمای نیز عامل خطر مستقل آترواسکلروز است و حتی افزایش متوسط آن ممکن است ریسک بیماری قلبی، عروقی در افراد دیابتی تیپ دو را زیاد کند^(۳,۴). بنابراین برای جلوگیری از حوادث قلبی، عروقی در بیماران دیابتی بررسی و کنترل ریسک فاکتورها حائز اهمیت است^(۵). در مورد رابطه بین سطح هموسیستئین پلاسمای و دیابت ملیتوس یافته ثابتی وجود ندارد و در مطالعات مختلف نتایج یکسانی به دست نیامده و گاهًا متناقض بوده است^(۶,۷).

بررسی‌های متعددی نیز در مورد ارتباط شدت هیپر گلیسمی و

تعدادی از عوامل خطر قلبی، عروقی مانند پروفشاری خون، دیس لیپیدمی و چاقی در بیماران دیابت تیپ II شیوع پیشتری دارد و بررسی‌ها نشان داده است که دیابت با این

۱- نویسنده مسئول: دستیار فوق تخصصی بیماریهای غدد و متابولیسم اصفهان، خیابان خرم، درمانگاه درمانی - تحقیقاتی حضرت صدیقه طاهره(س)، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

تلفن: ۰۳۱۱۳۳۵۹۹۳۳ - نامبر: ۰۳۱۱ ۳۳۷۳۷۳۳ Email: emrc@mui.ac.ir

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

۴- داشتار گروه داخلی، فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

۵- استاد گروه داخلی، فوق تخصص غدد، رئیس مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

۶- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۲۳ تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۲

آنزیماتیک اندازه گیری شد. HbA1c به روش کروماتوگرافی تعویض یونی با دستگاه DS5 و هموسیستئین به روش ELISA با استفاده از کیت AXIS - Homocysteine EIA - CV<۲۰٪ اندازه گیری شد. سطح نرمال هموسیستئین پلاسمای بین ۵-۱۵ میکرومول در لیتر می باشد. میانگین آن در افراد سالم تقریباً ۹-۱۰ میکرومول در لیتر می باشد و مقادیر بیش از ۱۵ میکرومول در لیتر هیپر هموسیستئینی اطلاق می شود.

تجزیه و تحلیل آماری: میانگین سطح هموسیستئین پلاسماین ۳ گروه با استفاده از ANOVA یک طرفه و آزمون Tukey-HSD مقایسه شد. رابطه بین سطح هموسیستئین پلاسمای درصد HbA1c در هر ۳ گروه براساس ضریب همبستگی پیرسون محاسبه گردید. یافته‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نماج

این مطالعه بر روی ۳ گروه به ترتیب گروه اول ۳۹ بیمار دیابتی (۲۶ زن و ۱۳ مرد)، گروه دوم ۲۷ بیمار دچار اختلال تحمل گلوکز (۲۰ زن و ۷ مرد) و گروه سوم ۲۳ فرد نرمال (۱۹ زن و ۴ مرد) انجام شد. اختلاف معنی داری از نظر سن و جنس بین ۳ گروه نبود. ویژگی ها و پارامترهای بیوشیمیایی گروهها در جدول (۱) آورده شده است. داده ها براساس میانگین انحراف معیار محاسبه شد. میانگین فشار خون سیستولی، فشار خون دیاستولی و کلسیترول توتال در گروه دیابت و اختلال تحمل گلوکز نسبت به افراد نرمال بطور معنی دار بالاتر بود (به ترتیب با $p < 0.001$, $p < 0.005$ و $p < 0.0001$). میانگین سطح هموسیستئین پلاسمای در ۳ گروه با یکدیگر اختلاف معنی دار نداشت.

جمعیت مورد مطالعه در هر ۳ گروه در مجموع ۸۹ نفر (۶۵ زن و ۲۴ مرد) بودند که میانگین سطح هموسیستئین در زنان $11/2 \pm 5/5$ میکرومول در لیتر) در مقایسه با مردان $(14/5 \pm 7/3)$ میکرومول در لیتر) اختلاف معنی دار داشت ($p = 0/02$). گوہیما، اندیات، اساس سطح هموسیستئین، بلاسمایه ۳: ۲۷

غلاظت هموسیستئین پلاسمما انجام شده که نتایج متفاوت بوده است. در برخی مطالعات مدت دیابت و میزان درصد HbA1c تأثیری بر غلاظت هموسیستئین پلاسمما نداشته در صورتی که در مطالعه‌ای دیگر رابطه معنی داری بین آنها وجود داشته است^(۶، ۸). هدف از این مطالعه تعیین سطح هموسیستئین پلاسمما در بیماران دیابتی تیپ II تازه تشخیص داده شده و بررسی رابطه آن با شدت هیپرگلیسمی بود. سطح هموسیستئین پلاسمما در این بیماران با افراد دچار اختلال تحمل گلوکز و نرمال نیز به عنوان ۲ گم و کترل مقابسه شد.

روش بررسی

در یک مطالعه مورد - شاهدی ۳۹ بیمار تیپ دو دیابت ملیتوس تازه تشخیص داده شده و ۲۷ بیمار با اختلال تحمل گلوکز و ۲۳ فرد سالم با سابقه فامیلی دیابت وارد مطالعه شدند. که از مراجعین به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بودند و با روش غیراحتمالی آسان و به ترتیب مراجعاًه انتخاب شدند. مدت مطالعه از تاریخ ۸۳/۷/۱ لغایت ۸۳/۱۲/۲۷ بود. این مطالعه توسط شورای پژوهشی مرکز تحقیقات غدد تائید شده بود و از تمام افراد رضایت کتبی گرفته شد. بیمارانی که وارد این مطالعه شدند هیچ دارویی برای درمان دیابت دریافت نکرده بودند. کراتینین سرم همه افراد مورد مطالعه کمتر از ۱/۱ میلی گرم در دسی لیتر بود و هیچکدام سابقه مصرف داروهای مؤثر بر سطح هموسیستین پلاسمما مانند کلستیرامین، متفورمین، فیبرات‌ها، اسیدفولیک، ویتامین B6 و ویتامین B12 از ۳ ماه قبل از شروع مطالعه نداشتند. افراد تحت معاینه بالینی قرار گرفتند. فشار خون آنها در دو نوبت به فاصله نیم ساعت اندازه گیری شده وزن، قد، دور کمر و دور باسن افراد اندازه گیری و ثبت شد. بعد از حداقل ۱۰ ساعت Fasting شبانه از همه افراد ۱۰ سی سی خون جهت اندازه گیری FPG و HbA1c، هموسیستین، کراتینین، کلسترول، تری گلیسرید و

LDL = Cholesterol - (HDL + Triglycerde/5)] Friedwald
 LDL برايس فرمول (HDL + Triglycerde/5) محسابه شد.

بحث

این مطالعه نشان داد که سطح هموسیستین پلاسمما در بیماران دیابتی با افراد دچار اختلاف تحمل گلوکز و نرمال اختلاف معنی دار ندارد و میانگین آن در هر ۳ گروه در محدوده نرمال می باشد. تا آنجا که ما بررسی کردیم مطالعه ای جهت مقایسه سطح هموسیستین پلاسمما در بین این ۳ گروه انجام نشده است ولی مطالعاتی در مورد بررسی سطح هموسیستین پلاسمما در افراد دیابتی انجام شده است. در مورد سطح هموسیستین پلاسمما در بیماران دیابتی در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی به دست آمده است^(۵). در مطالعه Cohort که جهت غربالگری ریسک فاکتورهای بیماری عروق کرونر که در عربستان سعودی انجام شد میزان هموسیستین پلاسمما در بیماران دیابتی تیپ II بدون سابقه ایسکمی قلبی در مقایسه با گروه کنترل نرمال پاییتر بود^(۶). مطالعه Passaro و همکاران که به صورت Cross sectional بر روی افراد دیابتی تیپ II و با عملکرد طبیعی کلیه و افراد نرمال انجام شد نشان داد که سطح هموسیستین پلاسمما در این بیماران نسبت به افراد کنترل بالاتر است و این اختلاف معنی دار بود در این مطالعه بین سطح هموسیستین پلاسمما و وضعیت کنترل متابولیک و مدت دیابت یک رابطه معنی دار مثبت وجود داشت^(۱۱). برخی از مطالعات نیز نشان دادند که میانگین سطح هموسیستین پلاسمما در بیماران نوع II دیابت بدون عارضه میکرو و ماکروواسکولار نسبت به

گروه هموسیستین پلاسمما <۱۰ میکرومول در لیتر، ۱۰ تا ۱۵ میکرومول در لیتر و مساوی یا بیش از ۱۵ میکرومول در لیتر تقسیم شدند و سپس رابطه بین این زیر گروهها با پارامترهای آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت که رابطه آنها معنی دار نبود (جدول ۲).

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار ویژگیها و پارامترهای بیوشیمیایی بیماران دیابتی تیپ ۲، افراد دچار اختلال تحمل گلوکز و نرمال

پارامترها	بیماران دیابتی $n=23$	اختلال تحمل گلوکز $n=39$	افراد نرمال $n=27$
سن (سال)	$41/4 \pm 7/8$	$45/8 \pm 8/1$	$46/1 \pm 10/6$
BMI (کیلوگرم بر متربع)	$28/7 \pm 5/4$	$29/8 \pm 4/1$	$30/7 \pm 4/6$
فشار خون سیستولی (میلی متر گیوم)	110 ± 11	$120/7 \pm 17^*$	$127/1 \pm 16^*$
فشار خون دیاستولی (میلیمتر گیوم)	$70/6 \pm 9/5$	$79/5 \pm 10/1^*$	$81/8 \pm 8/3^*$
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	$147/9 \pm 69$	$227/4 \pm 96^*$	$196/4 \pm 144$
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	$173/8 \pm 24/3$	$198/4 \pm 37/5^*$	$20/1/1 \pm 34^*$
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	$96/3 \pm 21$	$114/9 \pm 36/9$	$116/6 \pm 33/8^*$
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	$47/7 \pm 15/7$	$44/9 \pm 10/2$	$49/6 \pm 14/8$
HbA1c (درصد)	$4/6 \pm 0/6$	$5/1 \pm 0/7$	$6/9 \pm 1/3^{**}$
FPG (میلی گرم در دسی لیتر)	$89/1 \pm 7/8$	$105/5 \pm 13/8^*$	$58/4 \pm 31/5^{**}$
هموسیستین (میکرومول در لیتر)	$12/9 \pm 5/5$	$11/5 \pm 5/1$	$12 \pm 6/8$
کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)	$0/77 \pm 0/13$	$0/75 \pm 0/17$	$0/71 \pm 0/13$

* اختلاف آماری معنی دار ($P < 0.05$) بین بیماران دیابتی یا اختلال تحمل گلوکز با افراد نرمال

** اختلاف آماری معنی دار ($P < 0.05$) بین بیماران دیابتی با افراد دچار اختلال تحمل گلوکز

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار پارامترهای بیوشیمیایی بیماران دیابتی براساس سطح هموسیستین پلاسم

P value	سطح هموسیستین پلاسمما			پارامترها
	۱۰ تا <15 میکرومول در لیتر ($n=5$)	$15 \geq$ میکرومول در لیتر ($n=18$)	>10 میکرومول در لیتر ($n=16$)	
۰/۵۵	$50/4 \pm 20$	$45/8 \pm 6/5$	$44/6 \pm 9/6$	سن (سال)
۰/۰۸	$27/4 \pm 4/5$	$30/6 \pm 4/7$	$32/5 \pm 4/1$	BMI (کیلوگرم بر متربع)
۰/۷۳	$6/8 \pm 1/4$	$6/6 \pm 1/2$	$7 \pm 1/2$	HbA1c (درصد)
۰/۹۳	$200 \pm 10/3$	$210/7 \pm 19/3$	$192 \pm 99/3$	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۵۲	$\pm 33/2$	$195/8 \pm 28/2$	$200/4 \pm 41/5$	کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۴۱	$132/6 \pm 52/5$	$115/8 \pm 24/1$	$109/7 \pm 33/8$	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۱	$43/4 \pm 8/8$	$44/3 \pm 11/9$	$53/1 \pm 14$	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۶	$0/8 \pm 9/12$	$0/8 \pm 0/16$	$0/66 \pm 0/17$	کراتینین سرمه (میلی گرم در دسی لیتر)

این مطالعه بین سطح هموسیستئین پلاسمای و میزان HbA1c که معیار شدت هیپرگلیسمی در ۳ ماه گذشته می‌باشد رابطه معنی‌دار نبود. در هر ۳ گروه میزان هموسیستئین پلاسمای در مردان نسبت به زنان افزایش نشان میداد که با سایر مطالعات که در این زمینه انجام شده مطابقت می‌کند^(۵,۱۰,۱۱,۱۲).

نتیجه گیری: میانگین سطح هموسیستئین پلاسمای در بیماران دیابتی در محدوده نرمال است و میزان آن با افراد دچار اختلال تحمل گلوکز و افراد نرمال تفاوت نمی‌کند. همچنین این مطالعه نشان میدهد که بین شدت هیپرگلیسمی و سطح هموسیستئین پلاسمای رابطه معنی‌داری وجود ندارد.

سپاسگزاری

از کلیه کارمندان محترم مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به ویژه آقای دکتر صفائی، خانم دکتر پورنقشبند، خانم نوروزی، آقای آبیار و خانم فروغی فر که در اجرای این مطالعه همکاری داشته اند تقدیر و تشکر می‌شود.

افراد کنترل تفاوت نمی‌کند^(۱۲,۱۳,۱۴).

مطالعات متعدد نشان داده است که با کاهش کلیرانس کراتینین سطح هموسیستئین پلاسمای در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد^(۵). در مطالعه ما همه بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده و هیچیک در زمان شروع مطالعه تحت درمان نبودند و فونکسیون کلیه در آنها نرمال بود. در صورتی که در سایر مطالعات از جمله مطالعه عربستان سعودی و Passaro و همکاران اکثر بیماران با سابقه متفاوت در شروع بیماری و تحت درمان داروهای خوراکی بودند. هرچند در این مطالعه میانگین سطح هموسیستئین پلاسمای در هر ۳ گروه در محدوده نرمال بود و اختلاف معنی‌دار نداشت ولی در مقایسه با میانگین سطح هموسیستئین پلاسمای در افراد نرمال ساکن نواحی جنوبی ایران $7/4 \pm 3/2$ میکرومول در لیتر^(۱۵) به مقدار قابل توجهی بالاتر بود که جای تأمل و بررسی دارد که آیا تفاوت نژادی، شرایط محیطی و یا سایر عوامل ژنتیکی باعث این اختلاف شده است؟ در مورد شدت هیپرگلیسمی و میزان هموسیستئین پلاسمای نیز در مطالعات مختلف نتایج یکسانی بدست نیامده است^(۵,۱۱,۱۳). در

References

1. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. *Clustering of metabolic factors and coronary heart disease*. Arch Intern Med 1999; 159 :1104-1109.
2. Turner RS. The UK *Prospective Diabetes Study: a review*. Diabetes Care 1998; 21(suppl 3):C35-C38.
3. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefit of increasing folic acid intakes*. JAMA 1995; 274:1049-57.
4. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJC, Jakobs C, Bouter LM. *Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus*; A population-based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:133-138.
5. Alan N, Eng S. *Homocysteine concentrations in patients with diabetes mellitus – relationship to microvascular and macrovascular disease*. Diabetes, Obesity and Metabolism 2005;7:117-121.
6. Al-nozah M, Al-daghri N, Bartlett WA, Al-Attas O, Al-Maatouq M, Martin SC, et al. *Serum homocysteine concentration is related to diabetes mellitus, but not to coronary heart disease in Saudi Arabians*. Diabetes Obesity and Metabolism 2002; 118-123.

7. Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJG, Odekerken DAM, et al. *Fasting and postmethionine homocysteine levels in IDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease.* Diabetes Care 1999; 22: 125-132.
8. Buysschaert M, Dramaïs AS, Wallemacq PE, Hermans MP. *Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2000; 23: 1816-1821.
9. Carlsen FD, Follin L, Grill V, Bjerve KS, Schneede J, Refsum H. *Mitformin increases total serum homocysteine levels in non diabetic male patients with coronary heart disease.* Scand J Clin Lab Invest 1997; 57: 521-528.
10. Duell PB, Marlinow MR. *Homocysteinemia and Risk of Atherosclerosis: A Clinical Approach to Evaluation and Management.* The Endocrinologist 1998;8:170-177.
11. Passaro A, D'Elia K, Pareschi PL, Calzoni F, Carantoni M, Fellin R. *Factors influencing plasma homocysteine level in type 2 diabetes.* Diabetes Care;Mar 2000;23:420-421.
12. Agullo-Ortuno MT, Albaladejo MD, Parra S, Calzoni F, Carantoni M, Fellin R & et al. *Plasmatic homocysteine concentratoion and its relationship with complications associated to diabetes mellitus.* Clinica Chimica Acta 2002; 105-112.
13. Russo GT, Di Benedeto A, Giorda C, Alessi E, Crisafulli G, Lentile R, et al. *Correlates ot total homocysteine plasma concentration in type 2 diabetes.* European Journal of Clinical Investigation 2004; 34:197-204.
14. Coppola A, Astarita C, Oliviero M, Fontana D, Picardi G, Esposito K & et al. *Impairment of coronary circulation by acute hperhomocysteinemia in type 2 diabetic patients.* Diabetes Care 2004; 27, 8:2055-2056.
15. Golbahar G, Bararpour H. *Normal range of total plasma homocysteine concentration in southern Iran.* Iran J Med Sci 2003;28(3):139-142.