

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

دکتر سیدمحمد محمدی\*<sup>۱</sup>، دکتر اشرف امین الرعایا<sup>۲</sup>، دکتر حسن رضوانیان<sup>۳</sup>، دکتر علی کجویی<sup>۴</sup>، دکتر مسعود امینی<sup>۵</sup>

### چکیده

**مقدمه:** هیپرهموسیستئینمی ریسک بیماری قلبی، عروقی در افراد دیابتی را افزایش می دهد. هدف از این مطالعه تعیین سطح هموسیستئین پلازما در بیماران دیابتی تیپ II در مقایسه با افراد کنترل و ارزیابی رابطه آن با شدت هیپرگلیسمی بود.

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع مورد شاهدهی 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 FPG، HbA1c، هموسیستئین، کراتینین، کلسترول، تری گلیسرید و HDL گرفته شد. میانگین سطح هموسیستئین پلازما در ۳ گروه با استفاده از ANOVA یک طرفه مقایسه شد و رابطه بین سطح هموسیستئین پلازما و HbA1c بر اساس ضریب همبستگی پیرسون محاسبه گردید.

**نتایج:** میانگین سطح هموسیستئین پلازما در ۳ گروه با یکدیگر اختلاف معنی دار نداشت و در افراد دیابتی نیز بین سطح هموسیستئین پلازما با درصد HbA1c رابطه معنی داری مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد ابتلای به دیابت سطح هموسیستئین پلازما را تحت تأثیر قرار نمی دهد. همچنین بین شدت هیپرگلیسمی با سطح هموسیستئین پلازما رابطه ای وجود ندارد.

**واژه های کلیدی:** هموسیستئین، دیابت تیپ II، ریسک فاکتور قلبی عروقی، اختلال تحمل گلوکز

### مقدمه

ریسک فاکتورها در پیدایش بیماری قلبی، عروقی اثر سینرژیک دارد<sup>(۱،۲)</sup>. بالا بودن سطح هموسیستئین پلازما 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<sup>(۳،۴)</sup>. بنابراین برای جلوگیری از حوادث قلبی، عروقی در بیماران دیابتی بررسی و کنترل ریسک فاکتورها حائز اهمیت است<sup>(۱)</sup>. در مورد رابطه بین سطح هموسیستئین پلازما و دیابت ملیتوس یافته ثابتی وجود ندارد و در مطالعات مختلف نتایج یکسانی به دست نیامده و گاهاً متناقض بوده است<sup>(۵،۶،۷)</sup>.

بررسی های متعددی نیز در مورد ارتباط شدت هیپرگلیسمی و

تعدادی از عوامل خطر قلبی، عروقی مانند پرفشاری خون، دیس لیپیدمی و چاقی در بیماران دیابت تیپ II شیوع بیشتری دارد و بررسی ها نشان داده است که دیابت با این

\* 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 نامپا: ۰۳۱۱ ۳۳۲۳۳۳۳ Email: emrc@mui.ac.ir

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

۴ و ۲- دانشیار گروه داخلی، فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

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

۵ و ۴- ۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۲۳

تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۲۲

آنزیماتیک اندازه گیری شد. HbA1c به روش کروماتوگرافی تعویض یونی با دستگاه DS5 و هموسیستین به روش ELISA با استفاده از کیت AXIS – Homocysteine EIA با  $CV < 20\%$  اندازه گیری شد. سطح نرمال هموسیستین پلاسما بین ۱۵-۵ میکرومول در لیتر می باشد. میانگین آن در افراد سالم تقریباً ۱۰-۹ میکرومول در لیتر می باشد و مقادیر بیش از ۱۵ میکرومول در لیتر هیپرهومیستینمی اطلاق می شود<sup>(۱۰)</sup>.

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

### نتایج

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  $\pm$  انحراف معیار محاسبه شد. میانگین فشار خون سیستولی، فشار خون دیاستولی و کلسترول توتال در گروه دیابت و اختلال تحمل گلوکز نسبت به افراد نرمال بطور معنی دار بالاتر بود (به ترتیب با  $p < 0.001$ ،  $p < 0.001$  و  $p < 0.005$ ). میانگین سطح هموسیستین پلاسما 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 هموسیستین در زنان  $(5/5 \pm 11/2)$  میکرومول در لیتر) در مقایسه با مردان  $(3/7 \pm 14/5)$  میکرومول در لیتر) اختلاف معنی دار داشت ( $p = 0.02$ ).

گروه بیماران دیابتی براساس سطح هموسیستین پلاسما به ۳ زیر

غلظت هموسیستین پلاسما انجام شده که نتایج متفاوت بوده است. در برخی مطالعات مدت دیابت و میزان درصد HbA1c تأثیری بر غلظت هموسیستین پلاسما نداشته در صورتی که در مطالعه ای دیگر رابطه معنی داری بین آنها وجود داشته است<sup>(۶،۸)</sup>. هدف از این مطالعه تعیین سطح هموسیستین پلاسما در بیماران دیابتی تیپ II تازه تشخیص داده شده و بررسی رابطه آن با شدت هیپرگلیسمی بود. سطح هموسیستین پلاسما در این بیماران با افراد دچار اختلال تحمل گلوکز و نرمال نیز به عنوان ۲ گروه کنترل مقایسه 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 مراجعه انتخاب شدند. مدت مطالعه از تاریخ ۸۳/۷/۱ لغایت ۸۳/۱۲/۲۷ بود. این مطالعه توسط شورای پژوهشی مرکز تحقیقات غدد تأیید 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 پلاسما مانند کلستیرامین، متفورمین، فیبرات ها، 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 HDL گرفته شد.

LDL براساس فرمول  $LDL = Cholesterol - (HDL + Triglycerde/5)$  Friedwald محاسبه شد.

قند پلاسما، تری گلیسرید و کلسترول و HDL به روش

## بحث

این مطالعه نشان داد که سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران دیابتی با افراد دچار اختلال 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 هموسیستئین پلاسما در بین این ۳ گروه انجام نشده است ولی مطالعاتی در مورد بررسی سطح هموسیستئین پلاسما در افراد دیابتی انجام شده است. در مورد سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران دیابتی در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی به دست آمده است<sup>(۵)</sup>. در مطالعه Cohort که جهت غربالگری ریسک فاکتورهای بیماری عروق کرونر که در عربستان سعودی انجام شد میزان هموسیستئین پلاسما در بیماران دیابتی تیپ II بدون سابقه ایسکمی قلبی در مقایسه با گروه کنترل نرمال پایتیر بود<sup>(۶)</sup>. 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 هموسیستئین پلاسما در این بیماران نسبت به افراد کنترل بالاتر است و این اختلاف معنی دار بود در این مطالعه بین سطح هموسیستئین پلاسما و وضعیت کنترل متابولیک و مدت دیابت یک رابطه معنی دار مثبت وجود داشت<sup>(۱۱)</sup>. برخی از مطالعات نیز نشان دادند که میانگین سطح هموسیستئین پلاسما در بیماران نوع II دیابت بدون عارضه میکرو و ماکروواسکولار نسبت به

گروه هموسیستئین پلاسما <10 میکرومول در لیتر، 10 تا <15 میکرومول در لیتر و مساوی یا بیش از 15 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=۳۹)	اختلال تحمل گلوکز (n=۲۷)	افراد نرمال (n=۲۳)
سن (سال)	۴۶/۱±۱۰/۶	۴۵/۸±۸/۱	۴۱/۴±۷/۸
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۳۰/۷±۴/۶	۲۹/۸±۴/۱	۲۸/۷±۵/۴
فشار خون سیستولی (میلی مترجوه)	۱۲۷/۱±۱۶*	۱۲۰/۷±۱۷*	۱۱۰±۱۱
فشار خون دیاستولی (میلی متر جوه)	۸۱/۸±۸/۳*	۷۹/۵±۱۰/۱*	۷۰/۶±۹/۵
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۹۶/۴±۱۴۴*	۲۲۷±۹۶*	۱۴۷/۹±۶۹
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	۲۰۱/۱±۳۴*	۱۹۸/۴±۳۷/۵*	۱۷۳/۸±۲۴/۳
LDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۱۶/۶±۳۳/۸*	۱۱۴/۹±۳۶/۹	۹۶/۳±۲۱
HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۹/۶±۱۴/۸	۴۴/۹±۱۰/۲	۴۷/۷±۱۵/۷
HbA1c (درصد)	۶/۹±۱/۳**	۵/۱±۰/۷	۴/۶±۰/۶
FPG (میلی گرم در دسی لیتر)	۵۸/۴±۳۱/۵**	۱۰۵±۱۳/۸*	۸۹/۱±۷/۸
هموسیستئین (میکرومول در لیتر)	۱۲±۶/۸	۱۱/۵±۵/۱	۱۲/۹±۵/۵
کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۷۵±۰/۱۷	۰/۷۱±۰/۱۳	۰/۷۷±۰/۱۳

\* 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 هموسیستئین پلاسما

P value	سطح هموسیستئین پلاسما			پارامترها
	10 تا <15 میکرومول (n=18) در لیتر	15 ≥ میکرومول (n=5) در لیتر	<10 میکرومول (n=16) در لیتر	
0/55	۴۵/۸±۶/۵	۵۰/۴±۲/۰	۴۴/۶±۹/۶	سن (سال)
0/08	۳۰/۶±۴/۷	۲۷/۴±۴/۵	۳۲/۵±۴/۱	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
0/73	۶/۶±۱/۲	۶/۸±۱/۴	۷±۱/۲	HbA1c درصد
0/93	۲۱۰/۷±۱۹۳	۲۰۰±۱۰۳	۱۹۲±۹۹/۳	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
0/52	۱۹۵/۸±۲۸/۲	±۳۳/۲	۲۰۰/۴±۴۱/۵	کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)
0/41	۱۱۵/۸±۲۴/۱	۱۳۲/۶±۵۲/۵	۱۰۹/۷±۳۳/۸	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
0/1	۴۴/۳±۱۱/۹	۴۳/۴±۸/۸	۵۳/۱±۱۴	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
0/06	۰/۸±۰/۱۶	۰/۸±۹/۱۲	۰/۶۶±۰/۱۷	کراتینین سرم (میلی گرم در دسی لیتر)

افراد کنترل تفاوت نمی کند (۱۲،۱۳،۱۴).

مطالعات متعدد نشان داده است که با کاهش کلیرانس کراتینین سطح هموسیستین پلاسما در بیماران دیابتی افزایش می یابد (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 هموسیستین پلاسما در هر ۳ گروه در محدوده نرمال بود و اختلاف معنی دار نداشت ولی در مقایسه با میانگین سطح هموسیستین پلاسما 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 هموسیستین پلاسما نیز در مطالعات مختلف نتایج یکسانی بدست نیامده است (۵،۱۱،۱۳). در

این مطالعه بین سطح هموسیستین پلاسما و میزان HbA1c که معیار شدت هیپرگلیسمی در ۳ ماه گذشته می باشد رابطه معنی دار نبود. در هر ۳ گروه میزان هموسیستین پلاسما در مردان نسبت به زنان افزایش نشان میداد که با سایر مطالعات که در این زمینه انجام شده مطابقت می کند (۵،۱۰،۱۱،۱۲).

**نتیجه گیری:** میانگین سطح هموسیستین پلاسما 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 هموسیستین پلاسما رابطه معنی داری وجود ندارد.

### سپاسگزاری

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

### 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. Buysschart M, Dramais 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. *Mtformin 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 concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus.* Clinica Chimica Acta 2002; 105-112.
13. Russo GT, Di Benedetto A, Giorda C, Alessi E, Crisafulli G, Lentile R, et al. *Correlates of 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 hyperhomocysteinemia 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.