

ارتباط هموسیستین با نشانگرهای آترواسکلروز پیش‌بالینی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد غیردیابتی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۸/۰۴ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۳/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۵/۰۱ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۵/۱۰

حسین فخرزاده^{۱*}، محمد جعفر محمودی^۲

زهره درودیان^۳، فرشاد شریفی^۱

یاسر تجلی‌زاده خوب^۱، ندا مهرداد^۴

فاطمه جعفرآقایی^۱، زهره بادامچی‌زاده^۴

۱- مرکز تحقیقات سلامت سالمندان،

پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه بیماری‌های قلب و عروق، بیمارستان

امیراعلم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران.

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران،

تهران، ایران.

۴- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده

علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان استاد نجات‌الهی، پلاک

۴، طبقه چهارم، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان،

کدپستی ۱۵۹۹۶۶۶۶۱۵ تلفن: ۰۲۱-۸۸۸۰۸۰۸۲

E-mail: fakhzad@tums.ac.ir

زمینه و هدف: ارتباط هموسیستین و بیماری‌های قلبی-عروقی از چندین سال پیش روشن شده است. در این مطالعه، ارتباط بین سطح سرمی هموسیستین، اسید فولیک و ویتامین B₁₂ با سرعت موج نبض و شاخص باکبرگ (Buckberg index) و نسبت زنده‌ماندن ساب آندوکاردی در افراد دیابتی و غیردیابتی بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، ۵۸ نفر مبتلا به دیابت نوع دو و ۳۶ نفر غیردیابتی، در بیمارستان دکتر شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد مطالعه قرار گرفتند. اندازه‌گیری‌های فشارخون و تن‌سنجی انجام شدند. قند خون، کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و پایین (LDL)، تری‌گلیسرید، هموگلوبین A_{1c}، ویتامین B₁₂، اسید فولیک و هموسیستین و پروتئین واکنشی C اندازه‌گیری شدند. سختی شریانی با محاسبه سرعت موج نبض و شاخص تشدید آنورتی با دستگاه اسفیگموکور بررسی شد. علاوه بر این، شاخص باکبرگ (نسبت زنده‌ماندن ساب آندوکاردی) با تقسیم اکسیژن عرضه‌شده به مقدار نیاز میوکارد به اکسیژن نشان داده شد. مدل‌های رگرسیون خطی استفاده شد.

یافته‌ها: افراد دیابتی و غیردیابتی از نظر سن، سابقه فشارخون، سطح سرمی هموسیستین و سطح LDL تفاوت داشتند، (P>۰/۰۵). سرعت موج نبض در افراد دیابتی و غیردیابتی به ترتیب ۶۰/۹۱ و ۴۱/۹۱ m/s بود (P=۰/۰۱). پس از تعدیل برای عوامل مداخله‌گر در مدل رگرسیون چندمتغیره سرعت موج نبض با سن و هموسیستین در غیردیابتی‌ها، (β به ترتیب برابر با ۰/۴۴۱ و ۰/۳۴۵) ارتباط داشت. سرعت موج نبض با سن، فشارخون دیاستولی و پروتئین واکنشی C مرتبط بود (β به ترتیب ۰/۴۱۷، ۰/۳۰۲ و ۰/۲۶۲).

نتیجه‌گیری: سطح هموسیستین در افراد غیردیابتی با نشانگر آترواسکلروز پیش‌بالینی مرتبط بود، اما چنین ارتباطی در افراد دیابتی یافت نشد.

کلمات کلیدی: هموسیستین، آترواسکلروز، آنالیز موج نبض.

مقدمه

نبض (Pulse wave velocity) نشانگر مهم مرگ‌ومیر قلبی-عروقی است.^{۱-۴} افزایش سختی شریانی نمودی از فرآیندهای سالمندی مانند دیابت و آترواسکلروز است.^۵ هموسیستین یک اسید آمینه حد واسط است که با تغییر متیونین به سیستین شکل می‌گیرد و از دو طریق متابولیزه می‌شود: ترانس سولفوراسیون (با کوفاکتور پیریدوکسین یا B₆) و ری متیلاسیون، به دو شکل ۱- تبدیل به متیونین با آنزیم متیونین سنتتاز (کوفاکتور فولات) یا ۲- با آنزیم هموسیستین متیل

افزایش هموسیستین پلاسما (Homocysteine) عامل خطر مستقل مرگ‌ومیر قلب و عروق است.^۶ کوآنزیم‌های فولات و ویتامین B₁₂ با تاثیر در متابولیسم هموسیستین در کاهش صدمات عروقی موثرند.^{۵-۷} افزایش هموسیستین در دیابت نوع دو با مایکرو- و ماکروآنژیوپاتی همراه است.^{۷،۸} سختی شریانی با معیار سرعت موج

هیچ‌یک از داوطلبان B12 یا اسید فولیک دریافت نمی‌کردند و تحت درمان با داروهای مؤثر بر سطح هوموسیستین و یا B12 نبودند. همچنین، از سه ماه پیش در درمانگاه سرپایی درمان می‌شدند. از مجموع ۱۰۲۴ نفر فرد مبتلا به دیابت مراجعه‌کننده در طی اردیبهشت تا آبان ۱۳۹۲ به کلینیک دیابت، ۳۴۲ نفر شرایط ورود را داشتند. ۱۸۳ نفر حاضر به همکاری نبودند، ۷۶ نفر در ارزیابی‌های دقیق‌تر شرایط ورود را نداشتند و ۲۵ نفر به علت عدم همکاری در ارزیابی‌ها، حذف شدند.

از ۵۱۲ نفر غیردیابتی که از سایر کلینیک‌های بیمارستان شریعی انتخاب شدند، ۸۹ نفر دعوت را پذیرفتند که پس از بررسی‌ها ۴۹ نفر شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند که در ادامه ارزیابی‌ها ۱۳ نفر از ادامه همکاری خودداری کردند. نمونه‌های خون وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتا با ونوجکت گرفته شد. گلوکز، پروفایل چربی خون و پروتئین واکنشی C با کالری متری آنزیماتیک با کیت پارس آزمون و اتوآنالیزر Hitachi 902 (Hitachi Co, Osaka, Japan) B12 و اسید فولیک با رادیو ایمیونواسی (DRG International, Inc., Springfield, NJ, USA)، هوموسیستین و هموگلوبین A1c با روش کروماتوگرافی مایع-گاز با دقت بالا اندازه‌گیری شد. فشارخون سیستولی و دیاستولی در ناحیه بلافاصله بالای آرنج با نوسان‌نگار دیجیتال خودکار Omron مدل هفت (Omron Co, Tokyo, Japan) سنجیده شد و میانگین سه بار خواندن فشارخون به‌عنوان مقدار فشارخون فرد ثبت شد.

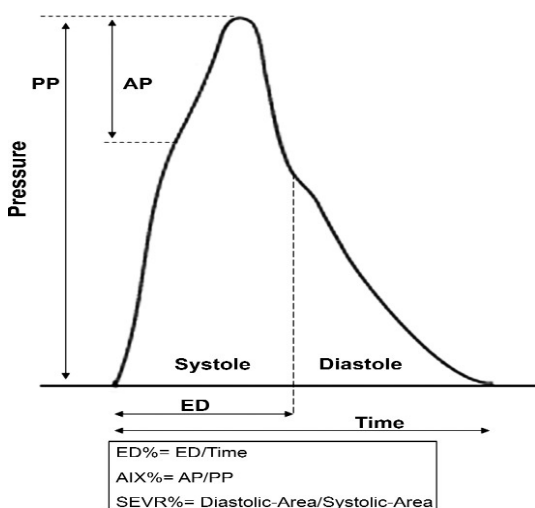
سختی شریانی: با استفاده از نرم‌افزار تابع انتقالی (Transfer function) تعبیه شده درون دستگاه اسفینگموکور هفت (Actover Co, Sidney, Australia)، تخمینی از موج نبض آنورت نزولی ارایه شد. شکل‌های موج فشار در دو محل کاروتید و فمورال هم‌زمان ثبت و سرعت موج نبض با تقسیم مسافت بر زمان محاسبه شد (یعنی تقسیم طول مسافت کاروتید-فمورال بر اختلاف زمانی ثبت شروع موج نبض در این دو نقطه) (شکل ۱).

شاخص تقویت آنورت مرکزی که به‌صورت درصد فشار نبض بیان می‌شود، به‌عنوان نمایه تشدید (AIx) ثبت شد (شکل ۲). نمایه باکبرگ (Buckberg index) یا نسبت زیست‌پذیری لایه زیر آندوکارد (Subendocardial Viability Ratio, SEVR%) که از تحلیل موج نبض مرکزی آنورت محاسبه می‌شود با محاسبه حاصل تقسیم میزان تامین اکسیژن بر میزان نیاز به اکسیژن (Supply/demand ratio)

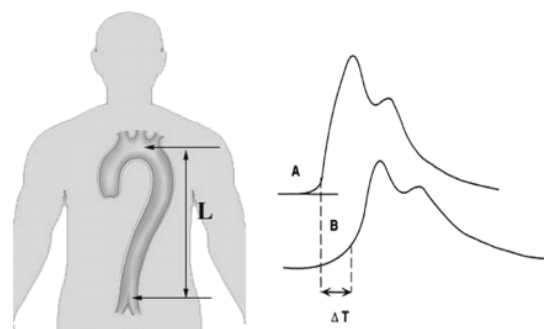
ترانسفراز. ویتامین B12 پیش‌ماده متیل کوبالامین و کوفاکتور تولید متایونین است. کمبودهای تغذیه در فولات، یا ویتامین‌های B6 و B12 به افزایش هوموسیستین و آترواسکلروز می‌انجامد.^{۴-۷} سطح فولات و ویتامین B12 پلاسما تعیین‌گر میزان هوموسیستین خون است.^۸ فولیک اسید سطح هوموسیستین را کاهش داده و عملکرد اندوتلیوم را بهبود می‌بخشد.^{۹-۱۱} در پرفشاری خون و افزایش هم‌زمان هوموسیستین، تجویز فولات باعث کاهش فشارخون می‌شود.^{۱۲} مبتلایان به دیابت به‌طور عموم در معرض حوادث قلبی-عروقی متعدد هستند. دیابت نوع دو با ایجاد سختی شریان‌ها و اختلال عملکرد اندوتلیالی، خود یک عامل خطر است.^{۱۳-۱۶} افزایش هوموسیستین در دیابت نوع دو با آنژیوپاتی همراه است.^{۱۷} آسیب عروقی در دیابت در حضور بالا بودن هوموسیستین و کاهش فولات و ویتامین B12 سریع‌تر روی می‌دهد.^{۱۸} طی دو دهه گذشته روش‌هایی برای تشخیص بهتر آترواسکلروز پیش‌بالینی توسعه‌یافته است. مهم‌ترین آن‌ها بررسی سختی شریانی (Arterial stiffness) با شاخص‌های سرعت موج نبض و نمایه تشدید (Augmentation index) می‌باشند.^{۱۹} قلب در هر ضربان نبض موج انرژی را می‌سازد که از طریق دیواره شریان‌ها منتشر می‌شود. هر چه سختی شریانی بیشتر باشد، انتشار نبض سریع‌تر است.^{۱۹} این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین هوموسیستین و سختی شریان‌ها با اندازه‌گیری نمایه سرعت موج نبض و نمایه تشدید آنورتی در دو گروه مبتلایان به دیابت و افراد سالم برای تعیین تفاوت‌های این دو گروه انجام شده است.

روش بررسی

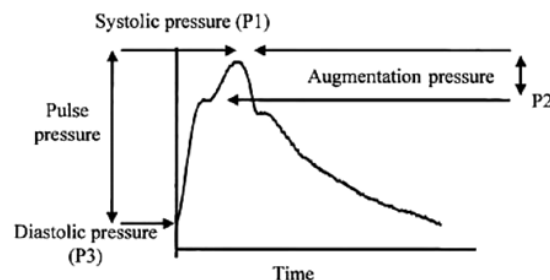
این مطالعه پژوهشی مقطعی است که افراد دیابتی به‌صورت تصادفی بر اساس کد پذیرش از مراجعین به درمانگاه دیابت شماره یک پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران از اردیبهشت تا آبان ۱۳۹۲ انتخاب شدند. افراد غیردیابتی از سایر کلینیک‌های بیمارستان دکتر شریعی تهران که بیماری آن‌ها ارتباطی با اختلالات متابولیک نداشت؛ در طی همان مقطع زمانی انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماری‌های اندوکراین یا هر بیماری دیگر مؤثر بر جذب ویتامین B12، کراتینین < ۲ mg/dl، افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از دو برابر نرمال و اختلالات الکترولیتی.



شکل ۳: محاسبه نمایه پاکبرگ



شکل ۱: محاسبه سرعت موج نبض



شکل ۲: نمایه تشدید

نمایه تشدید = نسبت بین فشار تشدید و فشار نبض که به صورت درصد نشان داده می‌شود.

(Pearson Correlation Coefficient) و ارتباط بین متغیرهای دارای توزیع غیرطبیعی با ضریب همبستگی اسپیرمن (Spearman's rank correlation coefficient) توصیف شد. برای آزمودن ارتباط بین سختی شریان‌ها با عوامل دموگرافیک، آنتروپومتري و سطح سرمی LDL-C، HDL-C، تری‌گلیسرید، هموسیتستین، پروتئین واکنشی C، فولات و ویتامین B₁₂ از رگرسیون خطی تک‌متغیره و چندمتغیره استفاده شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

داده‌های ۹۴ نفر آنالیز شد (۵۸ نفر مبتلا به دیابت و ۳۶ نفر غیرمبتلا به دیابت). میانگین سنی گروه دیابتی $52 \pm 9/0$ سال و گروه غیردیابتی $48 \pm 7/1$ سال بود. اختلاف معنادار آماری بین گروه مبتلا به دیابت و گروه غیردیابتی در سابقه افزایش فشارخون (به ترتیب ۳۷/۹٪ در مقابل ۸/۳٪)، هموسیتستین سرم (به ترتیب ۱۰/۱۸ در مقابل $1 \mu\text{mol/l}$ ، LDL-C (به ترتیب ۹۳/۸۴ در مقابل $118/47 \text{ mg/dl}$)، HDL-C (به ترتیب ۳۹/۷۶ در مقابل $43/97 \text{ mg/dl}$) و همچنین سرعت موج نبض (به ترتیب ۶۰/۹۱ در مقابل $41/91 \text{ m/s}$) وجود داشت. نمایه پاکبرگ بین این دو گروه اختلاف مرزی داشت ($P = 0.05$) (جدول ۱).

میوکارد تعیین و به صورت درصد بیان شد. در شکل ۳ سطح زیرمنحنی بخش‌های سیستول و دیاستول موج آئورت، به ترتیب نشانگر میزان مصرف اکسیژن میوکارد در زمان انقباض (Contraction) سیستول و پرفیوژن (Perfusion) میوکارد یا جریان خون سرخرگ‌های کرونر (به‌طور عمده در زمان دیاستول) است. ایسکمی زیر آندوکارد وقتی روی می‌دهد که نمایه پاکبرگ کمتر از ۵۰٪ شود. این مطالعه در کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم تصویب شد. شرکت‌کنندگان فرم رضایت‌نامه آگاهانه را امضا کردند. کدهای اخلاق کشوری در جمع‌آوری، نگهداری داده‌ها و چاپ نتایج رعایت شد. تحلیل داده‌ها با SPSS software, version 21 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد. آمارهای توصیفی با عنوان میانگین \pm انحراف معیار محاسبه شد. ارتباط بین متغیرهای دارای توزیع طبیعی با ضریب همبستگی پیرسون

جدول ۱: مقایسه متغیرهای مختلف بین دو گروه دیابتی و غیر دیابتی

متغیر	گروه دیابتی تعداد= ۵۸ نفر	تعداد	گروه غیر دیابتی تعداد= ۳۶ نفر	P
سن (سال) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۰۲
جنس (زن) (درصد)	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۶۷
نمایه توده بدنی (kg/m ²) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۳۳
محیط دور کمر (cm) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۸۸
سابقه فشارخون بالا (%)	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۰۲
استعمال سیگار (%)	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۴۰
فشارخون سیستولی (mmHg) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۳۲
فشارخون دیاستولی (mmHg) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۱۳
تعداد نبض (bpm) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۵۲
هوموسیستین (μmol/l) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۰۱
تری گلیسرید (mg/dl) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۹۵
لیپوپروتئین با دانسیته بالا (mg/dl) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۰۳
لیپوپروتئین با دانسیته پایین (mg/dl) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۰۱
ویتامین B ₁₂ (pg/ml) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۵۲
اسید فولیک (ng/ml) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۶۶
پروتئین واکنشی C (mg/l) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۹۸
درصد نمایه تشدید آئورتی (میانگین (انحراف معیار))	۵۷	تعداد	۳۶	۰/۹۵
سرعت موج نبض (m/s) (میانگین (انحراف معیار))	۵۸	تعداد	۳۶	۰/۰۱
نمایه باکریگ (میانگین (انحراف معیار))	۵۷	تعداد	۳۶	۰/۰۲

Independent t test **** Mann-Whitney U test *** Chi-square test ** Fisher's Exact test * P<۰/۰۵ معنادار است.

جدول ۲: ارتباط بین سرعت موج نبض و عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی قبل با استفاده از مدل‌گرسیون خطی تک‌متغیره و چندمتغیره

متغیر	مدل تک‌متغیره			مدل چندمتغیره §			مدل تک‌متغیره			مدل چندمتغیره §		
	P	β	β	P	β	β	P	β	β	P	β	β
سن	۰/۰۰۱	۰/۴۱۷	۱/۳۷۳	۰/۰۰۴	۰/۳۷۰	۱/۲۱۸	۰/۰۰۴	۰/۴۴۱	۱/۰۶۳	۰/۰۰۱	۰/۵۴۳	۱/۳۰۸
جنس (زن)	۰/۹۹۰	۰/۰۰۱	۰/۰۸۷	۰/۴۶۳	۰/۰۹۸	۵/۷۲۵	۰/۴۴۷	-۰/۱۱۲	-۳/۳۴۱	۰/۵۲۹	-۰/۱۰۹	-۳/۲۴۷
استعمال سیگار	۰/۵۲۴	۰/۰۷۶	۷/۸۸۶	۰/۲۴۸	۰/۱۵۴	۱۵/۹۶۷	۰/۲۱۳	۰/۱۸۴	۱۶/۷۶۳	۰/۶۵۸	۰/۰۷۶	۶/۹۴۶
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۰/۶۵۰	-۰/۰۶۱	-۰/۴۱۱	۰/۵۳۰	۰/۰۸۴	۰/۵۶۹	۰/۷۲۵	۰/۰۵۲	۰/۱۸۱	۰/۴۴۷	۰/۱۳۱	۰/۴۵۳
محیط دور کمر	۰/۱۲۰	-۰/۲۰۵	-۰/۷۲۶	۰/۹۲۹	-۰/۰۱۲	-۰/۰۴۳	۰/۳۲۲	۰/۱۵۵	۰/۲۲۶	۰/۰۴۸	۰/۳۳۲	۰/۴۸۴
ویتامین B12 سرم	۰/۹۳۹	-۰/۰۰۹	-۰/۰۰۱	۰/۷۳۰	۰/۰۴۶	۰/۰۰۳	۰/۹۰۲	-۰/۰۱۸	-۰/۰۰۲	۰/۹۷۷	۰/۰۰۵	۰/۰۰۱
اسید فولیک سرم	۰/۸۷۹	-۰/۰۱۸	-۰/۱۴۰	۰/۹۸۴	۰/۰۰۳	۰/۰۲۰	۰/۱۴۰	-۰/۲۱۴	-۱/۷۳۳	۰/۱۴۸	-۰/۲۴۶	-۱/۹۸۹
فشارخون سیستولی	۰/۸۲۵	-۰/۰۳۶	-۰/۰۶۳	۰/۰۲۴	۰/۲۹۴	۰/۵۱۸	۰/۳۳۵	-۰/۱۷۵	-۰/۲۲۰	۰/۶۷۳	۰/۰۷۳	۰/۰۹۱
فشارخون دیاستولی	۰/۰۱۱	۰/۳۰۲	۱/۰۳۰	۰/۰۳۹	۰/۲۷۲	۰/۹۳۰	۰/۳۴۵	۰/۱۳۶	۰/۱۸۷	۰/۱۷۰	۰/۲۳۴	۰/۳۲۱
هوموسیستین	۰/۲۹۳	۰/۱۲۴	۰/۹۲۳	۰/۵۱۷	۰/۰۸۷	۰/۶۴۵	۰/۰۲۰	۰/۳۴۵	۱/۶۱۱	۰/۰۰۳	۰/۴۷۵	۲/۲۱۵
HDL-C	۰/۷۵۰	۰/۰۳۸	۰/۱۳۲	۰/۶۵۲	۰/۰۶۰	۰/۲۱۳	۰/۸۶۶	۰/۰۲۴	۰/۰۳۸	۰/۶۴۲	-۰/۰۸۰	-۰/۱۲۶
LDL-C	۰/۴۹۹	۰/۰۸۵	۰/۱۰۵	۰/۰۷۲	۰/۲۳۸	۰/۲۹۴	۰/۵۶۱	-۰/۰۸۲	-۰/۰۶۶	۰/۸۵۷	۰/۰۳۱	۰/۰۲۵
تری‌گلیسرید	۰/۲۶۸	۰/۱۳۰	۰/۰۳۳	۰/۳۳۷	۰/۱۲۸	۰/۰۳۲	۰/۲۰۷	۰/۱۸۹	۰/۰۳۲	۰/۷۴۱	۰/۰۵۷	۰/۰۱۰
پروتئین واکنشی C	۰/۰۲۶	۰/۲۶۲	۱/۸۲۱	۰/۰۶۳	۰/۲۴۶	۱/۷۰۹	۰/۴۶۸	۰/۱۰۸	۰/۶۴۶	۰/۲۷۹	۰/۱۸۵	۱/۱۱۳

§ بر اساس سن، فشارخون دیاستولی و سطح سرمی هوموسیستین و فولیک اسید به روش Forward تعدیل شده است.
 § بر اساس سن، فشارخون دیاستولی، فشارخون سیستولی، LDL-C و پروتئین واکنشی C به روش Forward تعدیل شده است.

ارتباط سرعت موج نبض با سن و هوموسیستین باقی ماند. در گروه دیابتی در مدل تک‌متغیره، سرعت موج نبض با سن و تری‌گلیسرید سرم، فشارخون سیستولی و فشارخون دیاستولی ارتباط مستقیم داشت. در مدل چندمتغیره ارتباط بین سن و فشارخون دیاستولی با سرعت موج نبض حفظ شد. همچنین سرعت انتقال موج با سطح سرمی پروتئین واکنشی C ارتباط مستقیم داشت (جدول ۲).

سطح سرمی هوموسیستین در گروه کنترل با فشارخون سیستولی (۳۰/۳۹۸) و دور کمر (۴۰/۴۳۳) همبستگی داشت، ولی در گروه دیابتی‌ها با هیچ‌یک از عوامل مورد بررسی همبستگی نداشت. ارتباط بین سرعت امواج با عوامل مختلف در دو گروه دیابتی و غیردیابتی با رگرسیون خطی ارزیابی شد. در مدل تک‌متغیره در افراد غیردیابتی سرعت موج نبض با سن، دور کمر و هوموسیستین ارتباط مستقیم داشت. در مدل چندمتغیره فقط

جدول ۳. ارتباط بین نمایه تشدید آنورتی و عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی قبل با استفاده از مدل رگرسیون خطی تک‌متغیره و چندمتغیره

متغیر	مدل تک‌متغیره			مدل چندمتغیره §			در افراد غیردیابتی			در افراد مبتلا به دیابت		
	P	β	β	P	β	β	P	β	β	P	β	β
سن	۰/۱۱۶	۰/۰۷۵	۰/۶۶۳	۰/۱۱۵	-۰/۰۷۵	۰/۵۹۹	۰/۰۷۵	۰/۴۲۹	۰/۳۹۰	۰/۰۰۳	۰/۴۴۵	۰/۴۰۴
جنس (زن)	۷/۷۲۸	۰/۴۰۳	۰/۰۱۵	۱۰/۱۰۵	۰/۵۲۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۷/۱۷۴	۰/۳۶۶	۰/۰۰۵	۷/۴۷۴	۰/۳۸۲
استعمال سیگار	-۲۰/۷۴۳	-۰/۳۵۶	۰/۰۳۳	-۲۲/۸۹۶	-۰/۳۹۳	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۵/۸۶۳	۰/۱۵۳	۰/۲۵۵	۲/۶۷۴	۰/۰۷۰
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۰/۵۹۲	۰/۲۶۷	۰/۱۱۵	۰/۳۹۹	۰/۱۵۳	۰/۲۷۶	۰/۱۵۳	۰/۴۷۹	۰/۱۹۱	۰/۱۵۴	۰/۲۳۴	۰/۰۹۳
دور کمر	-۰/۰۴۰	-۰/۰۴۳	۰/۸۰۳	۰/۰۹۸	۰/۱۰۵	۰/۴۶۲	۰/۱۰۵	۰/۰۲۲	۰/۰۱۶	۰/۹۰۶	۰/۰۸۵	۰/۰۶۳
ویتامین B12 سرم	۰/۰۱۹	۰/۲۳۱	۰/۱۷۶	-۰/۰۰۳	-۰/۰۳۳	۰/۸۲۴	۰/۸۲۴	۰/۰۰۳	۰/۱۳۵	۰/۳۱۸	۰/۰۰۱	۰/۰۱۴
اسید فولیک سرم	۰/۶۹۲	۰/۲۸۹	۰/۰۸۸	۰/۳۳۸	۰/۰۸۸	۰/۵۲۳	۰/۰۸۸	۰/۳۸۴	۰/۱۴۸	۰/۲۷۴	۰/۱۳۷	۰/۰۵۳
فشارخون سیستولی	۰/۰۴۲	۰/۱۱۲	۰/۵۱۷	۰/۰۵۳	۰/۰۶۶	۰/۶۳۰	۰/۰۶۶	۰/۱۰۸	۰/۱۸۴	۰/۱۷۰	۰/۰۲۹	۰/۰۴۹
فشارخون دیاستولی	-۰/۰۰۴	-۰/۰۰۹	۰/۹۵۹	-۰/۰۲۰	-۰/۰۲۳	۰/۸۶۸	۰/۸۶۸	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲	۰/۹۸۹	۰/۰۱۳	۰/۰۱۲
هوموسیستین	-۰/۳۰۵	-۰/۱۰۲	۰/۵۵۴	۰/۴۶۶	۰/۱۵۶	۰/۳۲۳	۰/۳۲۳	-۰/۳۲۵	-۰/۱۳۱	۰/۳۳۱	۰/۰۷۵	۰/۰۳۰
HDL-C	۰/۱۴۹	۰/۱۴۸	۰/۳۹۰	-۰/۰۴۸	-۰/۰۴۸	۰/۷۴۹	۰/۷۴۹	۰/۲۸۴	۰/۲۴۱	۰/۰۷۰	۰/۰۸۱	۰/۰۶۹
LDL-C	-۰/۰۷۷	-۰/۱۴۹	۰/۳۸۵	-۰/۰۶۳	-۰/۱۲۱	۰/۳۸۴	۰/۳۸۴	۰/۱۲۰	۰/۲۸۶	۰/۰۳۱	۰/۰۸۵	۰/۲۰۳
تری‌گلیسرید	-۰/۰۲۸	-۰/۲۵۴	۰/۱۳۵	-۰/۰۳۳	-۰/۲۹۹	۰/۰۳۷	۰/۰۳۷	-۰/۰۰۲	-۰/۰۱۸	۰/۸۹۷	۴/۳۵۰	۰/۰۰۱
پروتئین واکنشی C	۰/۲۹۵	۰/۰۷۷	۰/۶۵۷	۰/۳۳۸	۰/۰۸۸	۰/۵۲۳	۰/۵۲۳	۰/۳۴۶	۰/۱۴۹	۰/۲۶۹	۰/۱۲۲	۰/۰۵۲

§ بر اساس جنس، شاخص توده بدنی، سطح سرمی ویتامین B12، تری‌گلیسرید و فولیک اسید به روش Forward تعدیل شده است.

δ بر اساس سن، جنس، شاخص توده بدنی، دور کمر، فشارخون سیستولی، سطح سرمی HDL-C، سطح سرمی LDL-C و پروتئین واکنشی C به روش Forward تعدیل شده است.

نشان داده شد، در گروه دیابتی در مدل تک‌متغیره ارتباط بین نمایه تشدید آنورت، سن، جنس زن و سطح سرمی LDL مشاهده شد. با تعدیل برای عوامل مخدوش‌کننده فقط ارتباط بین نمایه تشدید آنورتی و سن و جنس باقی ماند (جدول ۳).
نمایه باکریگ در مدل چندمتغیره در افراد دیابتی و غیردیابتی تنها با جنس ارتباط (منفی) داشت.

در نهایت پس از تعدیل دیگر عوامل خطر قلبی-عروقی، ارتباط دیابت با سختی شریانی باقی ماند.
ارتباط نمایه تشدید آنورتی با سایر عوامل: در مدل تک‌متغیره در گروه کنترل با جنس زن و به صورت معکوس با کشیدن سیگار ارتباط داشت. در مدل چندمتغیره، ارتباط نمایه تشدید آنورتی با جنس و به صورت معکوس با تری‌گلیسرید سرم و وضعیت کشیدن سیگار

بحث

بود که عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار و هموگلوبین A1C را در تحلیل‌های خود در نظر گرفته بودند و حجم نمونه به قدر کفایت بزرگ بود. البته محدودیت اصلی این مطالعه گذشته‌نگر بودن و تک‌مرکزی بودن آن است. کاهش معنادار نمایه باکبرگ در دیابت نوع دو موید ایسکمی زیر آندوکارد در این گروه است، اهمیت این یافته این است که قریب به اتفاق افراد مورد مطالعه با وجود ابتلا به دیابت، از لحاظ آتروسکلروز عروق کرونر، بدون علامت بودند. تاکنون فقط یک مورد پژوهش در این زمینه و به‌تازگی صورت گرفته و نتیجه مشابهی را در زنان دیابتی نشان داده است.^{۳۲}

یکی از محدودیت‌های پژوهش کنونی حجم نمونه به نسبت کوچک آن به خصوص تعداد کمتر افراد غیردیابتی است که به‌طور عمده ناشی از محدودیت‌های اعتباری مالی می‌باشد. پیشنهاد می‌گردد که در یک مطالعه آینده‌نگر جمعیتی با حجم نمونه بزرگ تاثیر هموسیستین بر سخت شدن شریان‌ها در دیابت نوع دو بررسی شود. همچنین توصیه می‌شود که مطالعات آینده‌نگر به‌منظور پاسخ به این سوال که آیا کاهش هموسیستین منجر به کاستن از سختی شریانی و عوارض ناخوشی (Morbidity) در دیابت نوع دو می‌شود، انجام شود.

در نهایت نتیجه گرفته می‌شود که سختی شریانی در افراد دیابتی بیشتر از گروه غیردیابتی بوده و همچنین تاثیر مستقل هموسیستین بر سخت شدن شریان‌ها در افراد غیردیابتی نشان داده شد. همچنین مشخص گردید که نمایه باکبرگ (ایسکمی زیر اندوکارد) در افراد دیابتی کاهش یافته است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی ارتباط سطوح سرمی هموسیستین، ویتامین B12 و فولات با سختی شریانی در بیمار دیابتی مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعی در سال ۱۳۸۹" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۹۲ و با شماره ثبت ۲۱۶۴۴ می‌باشد که با حمایت پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

References

1. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):211-9.
2. Nestel PJ, Chronopoulos A, Cehun M. Arterial stiffness is rapidly induced by raising the plasma homocysteine concentration with methionine. *Atherosclerosis* 2003;171(1):83-6.
3. Shargorodsky M, Boaz M, Pasternak S, Hanah R, Matas Z, Fux A, et al. Serum homocysteine, folate, vitamin B12 levels and arterial stiffness in diabetic patients: which of them is really important in atherogenesis? *diabetes metab Res Rev* 2009;25(1):70-5.
4. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, et al. Effect of homocysteine-lowering

یافته‌های پژوهش کنونی ارتباط بین دیابت و سختی شریانی را نشان داد (سرعت موج نبض در افراد دیابتی سریع‌تر از گروه غیردیابتی بود). البته بیماران دیابتی نوع دو، سطوح پایین‌تری از هموسیستین نسبت به گروه کنترل داشتند. دیابت با شاخص باکبرگ ارتباط معنادار داشت. پژوهش‌های زیادی ارتباط دیابت نوع دو با سختی شریانی و افزایش سرعت موج نبض را نشان داده‌اند.^{۲۰-۲۴}

کاهش هموسیستین در دیابت نوع دو نسبت به افراد غیردیابتی براساس یافته‌های تعداد قابل‌توجهی از پژوهش‌های دیگر در همین زمینه است.^{۲۵، ۲۶} پژوهش‌های تجربی در حیوانات نشان داده که در دیابت از طریق ترانس-سولفوراسیون، کاتابولیسم هموسیستین تشدید می‌شود،^{۲۷} زیرا مقدار آنزیم‌های شرکت‌کننده در این مسیر (Cystathionine beta-synthase/ systathionine gamma-lyase) در دیابت زیاد می‌شود.^{۲۸} ولی در پژوهش‌های جمعیتی این موضوع مورد بحث است. Mazza و همکاران نشان دادند که سطح هموسیستین در دیابت ۳۵٪ کمتر از افراد غیردیابتی است، ولی مشاهدات Ndrepepa و همکارانش آن‌را تایید نکرد.^{۲۹، ۳۰}

در این مطالعه اگرچه تاثیر مستقل هموسیستین بر سختی شریانی در افراد غیردیابتی ثابت شد ولی در گروه دیابتی در تحلیل چندمتغیره این اثر بر جای نماند. Shargorodsky و همکاران با مطالعه روی ۸۶ فرد دیابتی و همچنین Anan و همکاران در یک مطالعه مقطعی روی ۱۰۵ فرد دیابتی تاثیر هموسیستین بر سختی شریان را نشان دادند، ولی حجم نمونه در این پژوهش‌ها به نسبت کوچک بوده و تاثیر عوارض مایکروواسکولار هم‌زمان و هموگلوبین A1C مشخص نشده است.^{۳۱، ۳۲} به‌تازگی Hwang و همکاران در مطالعه‌ای روی ۱۴۷۷ بیمار دیابتی نوع دو گره‌ای بستری، اثر مستقل هموسیستین بر سختی شریانی را نشان دادند.^{۳۱} اهمیت یافته‌های Hwang از این نظر

- treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355(9203):517-22.
5. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT; Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001;103(22):2674-80.
 6. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296(22):2720-6.
 7. Debrececi B, Debrececi L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther* 2014;32(3):130-8.
 8. Chen KJ, Pan WH, Yang FL, Wei IL, Shaw NS, Lin BF. Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14(3):250-5.
 9. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ Jr, Nassar BA. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):758-65.
 10. Willems FF, Aengevaeren WR, Boers GH, Blom HJ, Verheugt FW. Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(4):766-72.
 11. Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townsend JN. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1858-63.
 12. Fakhrazadeh H, Sharifi, Mirarefin M, Tajallizade-Khoob Y, Kiai GH, Poor-Ebrahim R, et al. Effect of high dose folic acid on blood pressure in hypertension associated with hyper-homocysteinemia: A randomized double blind clinical trial. *Tehran Homocysteine Survey. Iran J Diabetes Metab* 2010;9:49-56.
 13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38 Suppl 2:S11-4.
 14. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol* 2002;90(7):702-7.
 15. Stehouwer CD HR, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008;51:527-39.
 16. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-41.
 17. Chico A, Pérez A, Córdoba A, Arcelús R, Carreras G, de Leiva A, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998;41(6):684-93.
 18. Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJ, Odekerken DA, et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999;22(1):125-32.
 19. Laurent JC S, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, et al. Abridged version of the expert consensus document on arterial stiffness. *Artery Res* 2007;1(1):2-12.
 20. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26(7):2133-8.
 21. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S109-11.
 22. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106(16):2085-90.
 23. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, Mori K, Fukumoto S, et al. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2245-52.
 24. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Kanda H, Maekawa K, et al. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(11):1851-7.
 25. Jacobs RL, House JD, Brosnan ME, Brosnan JT. Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat. *Diabetes* 1998;47(12):1967-70.
 26. Mazza A, Bossoni E, Mazza F, Distanti A. Reduced serum homocysteine levels in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(2):118-24.
 27. Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(7):1927-43.
 28. Dicker-Brown A, Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. The effect of glucose and insulin on the activity of methylene tetrahydrofolate reductase and cystathionine-beta-synthase: studies in hepatocytes. *Atherosclerosis* 2001;158(2):297-301.
 29. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Koch W, Kölling K, Mehilli J, et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(1):66-73.
 30. Anan F, Masaki T, Umeno Y, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, et al. Correlations between homocysteine levels and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2007;56(10):1390-5.
 31. Hwang JY, Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Lee WJ, Park JY. Association of Plasma Homocysteine Level and Arterial Stiffness in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Lipid Atheroscler* 2013;2(1):27-35.
 32. Laugesen E, Høyem P, Knudsen S, Hansen K, Christiansen J, Hansen T, et al. Lower subendocardial viability ratio in diabetic women-Contributing to the abrogated cardioprotective effect of female gender in diabetes? *Artery Res* 2014;4(8):154-5.

Association between serum homocysteine and subclinical atherosclerosis markers in subjects with and without diabetes mellitus

Hossein Fakhrzadeh M.D.^{1*}
Mohamad Jafar Mahmoudi
M.D.²
Zahra Droudian³
Farshad Sharifi M.D., M.P.H.¹
Yaser Tajalizadeh Khoob M.D.¹
Neda Mehrdad Ph.D.⁴
Fatemeh Jafaraghaei M.Sc.¹
Zohreh Badamchizadeh B.Sc.⁴

1- Elderly Health Research Center,
Endocrinology and Metabolism
Population Sciences Institute, Teh-
ran University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Department of Cardiovascular,
Amiralam Hospital, School of Med-
icine, Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

3- School of Medicine, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

4- Endocrinology and Metabolism
Research Center, Endocrinology
and Metabolism Clinical Sciences
Institute, Tehran University of Med-
ical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Forth Floor, No.
4, Ostad Nejatollahi St., Enghelab Ave.,
Tehran, Iran, Post Code: 1599666615
Tel: +98 21 88808082
E-mail: fakhrzad@tuma.ac.ir

Abstract

Received: 26 Oct. 2015 Revised: 12 Jun. 2016 Accepted: 22 Jul. 2016 Available online: 31 Jul. 2016

Background: The relationship between serum homocysteine levels and cardiovascular diseases has been elucidated since many years ago. In this study, the association between serum levels of homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ with the pulse wave velocity and Buckberg index or subendocardial viability ratio was assessed in individuals with diabetes and also non-diabetic subjects.

Methods: In this cross-sectional study, 58 individuals with type 2 diabetes and 36 non-diabetic people, from April to October 2013 were enrolled in Dr. Shariati Hospital affiliated to Tehran University of Medical Sciences. Anthropometric and blood pressure measurements were performed with standard methods. Fasting serum glucose, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, Triglyceide, A₁C, vitamin B₁₂, folic acid and serum homocysteine levels as well as, highly sensitive complement-reactive protein (hs-CRP) were measured. Arterial stiffness was assessed by calculating pulse wave velocity and aortic agumentation index via Sphygmocor. In addition, Buckberg index (Subendocardial viability ratio) was assessed by dividing myocardial oxygen supply to demand expressed as percent. The normality of distributions was evaluated by Kolmogorov-Smirnov test and linear regression models were utilized to detect associations.

Results: Diabetic and non-diabetic subjects differed in terms of age, history of hypertension, serum levels of homocysteine, and LDL-C ($P < 0.05$). The pulse wave velocity in subjects with diabetes and without diabetes were 60.91 m/s and 41.91 m/s, respectively ($P = 0.01$). After adjustment for confounding factors in multivariate regression analysis pulse wave velocity was associated with age and homocysteine levels in non-diabetic group. (β equal to 0.441 and 0.345, respectively), and it was related to age, diastolic blood pressure and serum levels of c-reactive protein in subject with diabetes ($\beta = 0.417, 0.302,$ and 0.262, respectively).

Conclusion: Homocysteine levels in non-diabetic individuals were associated to subclinical atherosclerosis markers but we could not find this association in diabetic participants.

Keywords: atherosclerosis, homocysteine, pulse wave analysis.