

## شیوع دیس لیپیدمی در بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان دکتر شریعتی تهران - مهر ماه ۷۷ تا شهریور ۷۹

ابراهیم جوادی\* : استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، بیمارستان دکتر شریعتی  
شهین یار احمدی: دکترای تخصصی غدد درون ریز و متابولیسم  
باقر لاریجانی: استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم  
سعد الله محمدی : متخصص داخلی  
علی رضا شفایی: دکترای علوم آزمایشگاه، محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم  
رضا برادر جلیلی: پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

### چکیده

مقدمه: در بیماران دیابتی نوع ۲ معمولاً تری گلیسرید افزایش، HDL کاهش و LDL نرمال می باشد. این تغییرات خطر بیماریهای عروق کرونر قلب را افزایش می دهد. یافته های جدید LDL با ذرات کوچک و متراکم را بعنوان یک عامل مهم خطرزا برای بیماریهای عروق کرونر مطرح می کند.

روشها: تعداد ۲۹۸ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان شریعتی تهران تحت ارزیابی های تن سنجی (anthropometric) و بیوشیمیایی قرار گرفتند. اندازه گیری های تن سنجی بر اساس معیارهای سازمان جهانی سلامت (WHO) انجام گردید. نشانگرهای بیوشیمیایی (LDL size, ApoB100, ApoA1, HDL, LDL, Choles, TG) با استفاده از روشهای آزمایشگاهی استاندارد اندازه گیری شدند. برای تحلیل آماری داده ها از آزمونهای آنالیز واریانس یک سویه و نرم افزار SPSS v6 استفاده گردید.

یافته ها: بیماران عموماً مسن ( $55 \pm 13/2$  سال) با سابقه طولانی ابتلا به دیابت ( $9/5 \pm 6/1$  سال) و در گروه متوسط تا چاق بودند. در مجموع  $73/2\%$  بیماران دچار انواع هیپرلیپیدمی بودند. از این تعداد  $20/7\%$  فقط هیپرتری گلیسریدمی و  $21\%$  هیپرکلسترولمی و  $31/5\%$  هیپرلیپیدمی مخلوط (هیپرتری گلیسریدمی + هیپرکلسترولمی) داشتند. در این افراد میانگین غلظت ApoA1 کمتر از حد طبیعی و غلظت ApoB100 بیشتر از حد طبیعی و الگوی ذرات LDL عموماً کوچک و متراکم بود. نتیجه گیری: بر اساس نتایج بدست آمده، مطالعات حاضر نشان می دهد که ذرات LDL در بیماران دیابتی مورد مطالعه اعم از زن یا مرد علاوه بر تغییرات کمی، بیشتر دچار تغییرات کیفی هستند به گونه ای که حدود  $35/5\%$  بیماران دارای ذرات کوچکتر و متراکم تر LDL هستند. که به نظر می رسد شیوع بالای دیس لیپیدمی و داشتن ذرات کوچک و متراکم LDL (الگوی B) عامل مهم خطرزایی برای آترواسکلروز در این بیماران می باشد.

کلید واژه ها: دیس لیپیدمی، دیابت نوع ۲، بیماریهای عروق کرونر، اندازه ذرات LDL

\* نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، تلفن: ۸۰۲۶۹۰۲-۳، نمابر: ۸۰۲۹۳۹۹، پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

خطر بیماریهای عروق کرونر قلب در بیماران دیابتی نوع ۲، ۲-۴ برابر افراد طبیعی است. (۱-۲). مطالعات نشان می‌دهد در بیماران دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد غیر دیابتی، میزان تری‌گلیسرید افزایش، کلسترول HDL<sup>۱</sup> کاهش اما کلسترول LDL<sup>۲</sup> عموماً نرمال می‌باشد (۳).

یافته‌های جدید مطرح‌کننده این است که ذرات کوچک و متراکم LDL ممکن است یک عامل خطرزا برای بیماری عروق کرونری باشند (۴-۵). Austin و همکاران (۱۰) افراد جامعه را از نظر وجود ذرات LDL در دو گروه (الگوی) A و B قرار دادند. افرادی که فرم غالب LDL آنها از نوع کوچک و سنگین (dLDL) می‌باشد فنوتیپ B و افرادی که فرم غالب LDL آنها از نوع بزرگ می‌باشد فنوتیپ A می‌باشند. ذرات کوچک و متراکم LDL (الگوی B<sup>۳</sup>) با افزایش غلظت تری‌گلیسرید و کاهش غلظت HDL، جنس مذکر، هیپرانسولینمی و قند بالا ارتباط دارند (۳، ۵). اندازه ذرات LDL در مردان و زنان دیابتی نسبت به افراد نرموگلیسمیک کوچکتر است (۵) و خانمها به‌طور طبیعی خطر کمتری برای ابتلا به بیماری عروق کرونر دارند اما در دیابت نوع ۲ خطر بیماری عروق کرونر نسبت به مردان بیشتر می‌شود (۵، ۷).

علت این مسأله هنوز به‌خوبی شناخته نشده است اما احتمالاً به اثر دیابت بر تغییرات لیپوپروتئین‌ها (به‌ویژه کاهش HDL-C در خانمها) مربوط می‌شود (۷).

با فرض اینکه دیابت علاوه بر دیس‌لیپیدمی سبب تغییرات وسیع کمی و کیفی در انواع لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها می‌شود مطالعه حاضر به‌صورت مقطعی با هدف بررسی شیوع دیس‌لیپیدمی و اثر دیابت بر اندازه ApoB100, ApoA1, LDL در بیماران دیابتی نوع ۲ در درمانگاه دیابت بیمارستان دکتر شریعتی صورت پذیرفته است و ارتباط بین غلظت‌های تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول HDL، شاخص توده بدن (BMI)<sup>۴</sup>، نسبت دور

کمر به باسن (WHR)<sup>۵</sup>، سن بیماران و اندازه و تراکم LDL (الگوی B) مورد بررسی قرار گرفته است.

## روشها

از بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان دکتر شریعتی به‌طور تصادفی تعداد ۲۹۸ بیمار دیابتی نوع ۲ (۱۲۶ مرد و ۱۷۲ زن) که در این مرکز تحت نظر و درمان بودند پس از ویزیت و براساس معیارهای سازمان جهانی سلامت (WHO)<sup>۶</sup> برای دیابت انتخاب شدند تا از نظر دیس‌لیپیدمی مورد بررسی‌های بیشتر قرار گیرند. برای اینکه بیماران دارای علل ثانویه دیگری برای دیس‌لیپیدمی نباشند، بیماران مبتلا به بیماری کبدی یا کلیوی، پروتینوری و نیز افرادی که داروهای نظیر پروپرانولول، تiazیدها، الکل و قرصهای خوراکی ضدبارداری مصرف می‌کردند، از مطالعه خارج شدند. داده‌های اولیه بیماران در پرسشنامه‌هایی که به همین منظور تهیه شده بود درج گردید. پس از ۵ دقیقه استراحت، فشارخون بیماران کنترل و سپس اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی (anthropometric) به‌عمل آمد و در فرم ثبت شد.

شاخص‌های تن‌سنجی (قد، وزن، دور کمر، دور باسن) بعد از درآوردن کفش‌ها و لباسها اندازه‌گیری شدند. دور کمر در حد ناف و دور باسن در حد تروکانتر بزرگ اندازه‌گیری گردید شاخص WHR برای نشان دادن وضعیت انتشار چربی اندازه‌گیری و در پرسشنامه ثبت می‌گردید.

از بیماران دعوت می‌شد تا در مراجعه با حالت ناشتا به مدت ۱۲-۱۴ ساعت به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه نمایند. بعد از مراجعه، نمونه خون وریدی پس از یک استراحت ۵ دقیقه‌ای توسط کارکنان آموزش‌دیده جمع‌آوری می‌شد. بخشی از نمونه برای تعیین وضعیت چربی، FBS<sup>۷</sup> و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بلافاصله به آزمایشگاه مرکزی بیمارستان دکتر شریعتی ارسال می‌شد. قسمتی از نمونه‌ها بلافاصله در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد

<sup>1</sup> High-density lipoprotein

<sup>2</sup> Low-density lipoprotein

<sup>3</sup> Pattern

<sup>4</sup> Body mass index

<sup>5</sup> Waist-hip ratio

<sup>6</sup> World Health Organization

<sup>7</sup> Fasting blood sugar

آنها  $55 \pm 13/2$  بود. میانگین سابقه ابتلا به دیابت  $9/5 \pm 6/1$  سال و سن شروع دیابت  $45/5 \pm 12/6$  سال بود. به عبارت دیگر بیماران مورد مطالعه عموماً مسن و با سابقه طولانی ابتلا به دیابت نوع ۲ بودند. افراد مورد بررسی از نظر BMI بیشتر در گروه متوسط تا چاق بودند (جدول ۱).

پنجاه و دو و نیم درصد بیماران مورد مطالعه هیپرتری گلیسریدمی و  $52/2\%$  نیز هیپرکلسترولمی داشتند. در مجموع  $73/2\%$  بیماران دچار انواع هیپرلیپیدمی بودند که از این تعداد  $20/7\%$  فقط هیپرتری گلیسریدمی و  $21\%$  فقط هیپرکلسترولمی و  $31/5\%$  هیپرلیپیدمی مخلوط (هیپرتری گلیسریدمی + هیپرکلسترولمی) داشتند (جدول ۲). در این مطالعه توزیع فراوانی هیپرتری گلیسریدمی ارتباط معنی داری با جنسیت داشت ولی بین فراوانی هیپرکلسترولمی با پایین بودن HDL ارتباط معنی داری وجود نداشت. از ۹۴ بیمار که اندازه گیری ذرات LDL در آنها انجام گردید ۵۱ زن و ۴۳ مرد بودند که متوسط اندازه ذرات LDL در آقایان کمتر از خانمها بود  $4/4 \pm 253/3$  در مقابل  $253/6 \pm 3/1$  که مطالعات قبلی آقای Huffner نیز این یافته‌ها را ثابت می‌کند (۸،۹).

سانتریفوژ و سرم آنها پس از جداسازی در لوله‌های مخصوص با درپوش ریخته و بلافاصله پس از کدگذاری در فریزر  $-80^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌گردید تا پس از تکمیل جمع‌آوری، جهت انجام آزمایشهای LDL-Size، ApoA1 و ApoB100 از آنها استفاده شود. ریز واحدهای LDL طبق شیوه Burkekrauss به روش PAGE (الکتروفورز با ژل اکریل آمید) با گرادیان غلظتی  $16-2\%$  جداسازی شده و اندازه ذرات LDL از طریق منحنی استاندارد که به کمک استانداردهای پروتئینی با قطر مشخص رسم می‌شوند، تعیین می‌گردد، به این ترتیب ذرات LDL که دارای قطر  $25/5$  نانومتر یا کمتر بودند به عنوان d-LDL و ذراتی که بیش از  $25/5$  نانومتر بودند بعنوان L-LDL شناسائی شدند. غلظت سرمی ApoA1 و ApoB100 به روش ELISA تعیین گردید.

## یافته‌ها

بیماران مورد مطالعه ۲۵ - ۶۵ ساله بودند و میانگین سن

جدول ۱- سن، متغیرهای تن‌سنجی و متغیرهای مختلف متابولیک براساس جنسیت بیماران

| متغیر               | زن              | مرد              | کل نمونه         |
|---------------------|-----------------|------------------|------------------|
| تعداد               | ۱۷۲             | ۱۲۶              | ۲۹۸              |
| سن (سال)            | $14/2 \pm 5/4$  | $12/5 \pm 5/4$   | $3/2 \pm 5/5$    |
| سن شروع دیابت (سال) | $6/8 \pm 4/5/6$ | $12 \pm 4/5/3$   | $12/9 \pm 4/5/5$ |
| مدت زمان ابتلا      | $6/8 \pm 10/3$  | $4/7 \pm 8/4$    | $6/1 \pm 9/5$    |
| شاخص توده بدن       | $3/9 \pm 2/5/4$ | $4/7 \pm 2/8/06$ | $4/3 \pm 2/6/5$  |
| فشار خون سیستولی    | $19/8 \pm 12/9$ | $15/4 \pm 12/4$  | $18/3 \pm 12/7$  |
| فشار خون دیاستولی   | $8/1 \pm 7/9$   | $9/2 \pm 3/9880$ | $8/6 \pm 8/0$    |
| *FBS (mg/dl)        | $60 \pm 161$    | $63 \pm 159$     | $61 \pm 160$     |
| †2h PP (mg/dl)      | $83 \pm 254$    | $84 \pm 228$     | $84 \pm 227$     |
| کلسترول             | $4/8 \pm 20/4$  | $48 \pm 20/5$    | $48 \pm 20/5$    |
| تری‌گلیسرید         | $118 \pm 193$   | $95 \pm 211$     | $109 \pm 201$    |
| LDL                 | $41 \pm 128$    | $40 \pm 127$     | $41 \pm 128$     |
| HDL                 | $15 \pm 47$     | $17 \pm 51$      | $16 \pm 49$      |
| VLDL                | $24 \pm 39$     | $19 \pm 42$      | $22 \pm 40$      |
| HbA1C               | $2/7 \pm 7/5$   | $2/4 \pm 6/5$    | $2/7 \pm 7$      |

\* قند خون ناشتا (fasting blood sugar)

† قند خون ناشتا دو ساعت پس از غذا (2 hour post- prandial)

جدول ۲-توزیع فراوانی هیپرلیپیدمی در بیماران مورد مطالعه

| جمع   | کلسترول |       |                 |
|-------|---------|-------|-----------------|
|       | ≤۲۰۰    | >۲۰۰  |                 |
| ۱۴۱   | ۷۹      | ۶۲    | تری‌گلیسرید (%) |
| %۱۰۰  | %۵۶     | %۴۴   |                 |
| %۴۷/۸ | %۵۶/۶   | %۴۰   | <۱۸۰ mg/dl      |
| ۱۵۴   | ۶۱      | ۹۳    | >۱۸۰ mg/dl      |
| %۱۰۰  | ۳۹/۶    | ۶۰/۴  |                 |
| %۵۲/۲ | %۴۳/۶   | %۶۰   |                 |
| ۲۹۵   | ۱۴۰     | ۱۵۵   |                 |
| %۱۰۰  | %۴۷/۵   | %۵۲/۵ | جمع کل          |
| %۱۰۰  | %۱۰۰    | %۱۰۰  |                 |

در اندازه‌گیری قطر ذرات LDL نمونه‌های با قطر بالای

۲۵۷ آنگستروم را الگوی A، نمونه‌های با قطر کمتر از ۲۵۳/۵ آنگستروم را الگوی B و نمونه‌های با قطر ذرات بین ۲۵۳/۵ تا ۲۵۷ آنگستروم را پاترن I می‌نامند. در مطالعه حاضر ۵۳/۲٪ الگوی B، ۳۶/۲٪ الگوی I و ۱۰/۶٪ الگوی A بودند. بر پایه مطالعات پیشین، الگوی B ارتباط قوی‌تری با آتروژنیسیته دارد (۱۰).

### بحث

در مطالعه حاضر نشان داده شده است که دیس‌لیپیدمی در بیماران دیابتی شیوع بسیار بالایی دارد که ممکن است ناشی از عوامل ژنتیکی جامعه مربوطه باشد. همچنین شایعترین نوع دیس‌لیپیدمی در بیماران مورد مطالعه ما هیپرلیپیدمی مخلوط (mixed hyperlipidemia) (هیپرتری‌گلیسریدمی - هیپرکلسترولمی) می‌باشد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ذرات LDL در بیماران دیابتی مورد مطالعه اعم از زن یا مرد صرف نظر از تغییرات کمی، بیشتر دچار تغییرات کیفی هستند به گونه‌ای که حدود ۵۳/۵٪ بیماران دارای الگوی B یعنی ذرات کوچکتر و متراکم‌تر LDL هستند که این در مطالعات قبلی نیز به اثبات رسیده است (۵،۶) و در مطالعات متعدد ارتباط قوی آنها با آتروژنیسیته شناخته شده است (۴،۸،۱۰). در این مطالعه نشان داده شد که الگوی B ذرات LDL ارتباط

توزیع فراوانی هیپرتری‌گلیسریدمی ارتباط معنی‌داری با BMI داشت اما توزیع فراوانی هیپرکلسترولمی ارتباط معنی‌داری با BMI نداشت. BMI نیز ارتباط معنی‌داری با اندازه LDL نداشت. ارتباط معنی‌داری نیز بین فشارخون سیستولی و دیاستولی با دیس‌لیپیدمی دیابتی وجود نداشت. سابقه مطالعات قبلی نیز در این زمینه وجود نداشت.

شایعترین نوع دیس‌لیپیدمی، نوع مخلوط (هیپرتری‌گلیسریدمی + هیپرکلسترولمی) بود. در دیابت الگوی ذرات LDL عمدتاً کوچک و متراکم است که در مطالعه حاضر نیز شیوع این وضعیت ۵۳/۵٪ بود. همچنین میانگین غلظت ApoA1 کمتر از طبیعی و غلظت ApoB100 بیشتر از حد طبیعی و الگوی ذرات LDL عمدتاً کوچک و متراکم بود. میانگین زمان ابتلاء در بیماران ۶/۱ ± ۸/۵ سال بود و ارتباط معنی‌داری بین دیس‌لیپیدمی و مدت بیماری وجود نداشت. میانگین غلظت ApoA1 ۷۱ ± ۳ mg/dl بود که در مقایسه با مقادیر نرمال (۹۰-۱۳۰ mg/dl) مشاهده می‌شود که عمدتاً بیماران ما کاهش محسوسی در ApoA1 (که بیشتر در HDL-C قرار دارد) دارند که طبق مطالعات قبلی ارتباط قوی با الگوی B ذرات LDL دارد (۱۰، ۱۱).

ApoB100 نیز دارای میانگین ۱۲۱ ± ۷/۵ mg/dl بود که در مقایسه با نرمال (۸۰-۱۰۰ mg/dl) افزایش یافته است و ارتباط قوی با الگوی B ذرات LDL دارد.

معنی‌داری با غلظت کلسترول و تری‌گلیسرید دارد که در مطالعات قبلی نیز این ارتباط به تأیید رسیده است. همچنین وجود این ذرات ارتباط معنی‌داری با شاخص‌های BMI، WHR و سن نداشت که در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده است (۹،۴). بر خلاف مطالعات قبلی ارتباط معنی‌داری با HDL نداشته است (۵). به نظر می‌رسد شیوع بالای دیس‌لیپیدمی و داشتن ذرات کوچک و متراکم LDL، عامل خطرزای مهمی برای آترواسکلروز باشد.

### مآخذ

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 Feb; 16(2): 434-44.
2. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Laakso M, Austin MA. LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Nov; 19(11): 2742-8.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8-13.
4. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356- 362.
5. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation* 1998; 98: 1472-76
6. Toshima SI, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, et al. Circulating Oxidized Low Density Lipoprotein Levels: A Biochemical Risk Marker for Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2243-2247
7. Schreier LE, Sanguinetti S, Mosso H, Lopez GI, Siri L, Wikinski RL. Low – density lipoprotein composition and oxidability in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Biochem* 1996 Oct; (5): 479-87
8. Raal FJ, Areias AJ, Waisberg R, Von Arb M. Susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1995 May; 115(1): 9-15
9. Lavy A, Brook GJ, Dankner G, Ben Amotz A, Aviram M. Enhanced in vitro oxidation of plasma lipoproteins derived from hypercholesterolemic patients. *Metabolism* 1991 Aug; 40(8): 794-9
10. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low- density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988 Oct 7; 260(13): 1917-21.
11. Van de Vijver LPL, Kardinaal AFM, Duyvenvoorde WV, Kruijssen DACM, Grobbee DE, Poppel GV, Princen HMG. LDL Oxidation and Extent of Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 18: 193-199.