

ارتباط هیپر هموسیستینمی با شیوع عدم تحمل گلوکز و ابتلا به دیابت (مطالعه هموسیستین تهران)

حسین فخرزاده*^۱، پانته آبراهیم پور^۱، رسول پوراابراهیم^۱، رامین حشمت^۱، معصومه نوری^۱، علیرضا شفایی^۱، باقر لاریجانی^۱

چکیده

مقدمه: هموسیستین یکی از عوامل خطرزای نسبتاً جدید مطرح در بیماری های قلبی- عروقی است. می دانیم که اغلب عوامل خطرزای بیماری های قلبی- عروقی و دیابت مشابه می باشند. با توجه به شیوع بالای دیابت در کشور ما و مشخص نبودن تأثیر این عامل در بیماری دیابت، بر آن شدیم تا مطالعه ای در این زمینه انجام دهیم. **روش ها:** این مطالعه در ساکنین ۶۴-۲۵ ساله منطقه ۱۷ شهری تهران و طبق پروتکل MONICA سازمان جهانی بهداشت (WHO) انجام شد. هموسیستین بالاتر از ۱۵ میکرومول در لیتر، غیرطبیعی در نظر گرفته شد. طبق معیار انجمن دیابت امریکا (ADA ۲۰۰۴)، گلوکز ناشتای سرم ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان عدم تحمل گلوکز مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ به عنوان دیابت در نظر گرفته شد.

یافته ها: ۵۴/۵٪ کل جمعیت دچار افزایش هموسیستین بودند. شیوع عدم تحمل گلوکز ۳/۵٪ و شیوع دیابت ۱۰/۱٪ بود. شیوع عدم تحمل گلوکز و دیابت در واجدین هموسیستین طبیعی و غیر طبیعی تفاوت معنی داری نداشت ($p = ۰/۳۶۵$). این تفاوت در هیچ یک از دو جنس نیز معنی دار نبوده است؛ ولی میانگین گلوکز در مبتلایان به اختلال هموسیستین به طور معنی داری پایین تر بود ($p = ۰/۰۰۳$).

نتیجه گیری: در مجموع یافته ها حاکی از ارتباط معکوس سطح گلوکز خون با سطح هموسیستین سرم بوده است. از آنجایی که در مورد اثر هموسیستین به عنوان یک عامل مؤثر در ابتلا به دیابت همچنان اختلاف نظر وجود دارد؛ نیاز به تحقیقات بیشتری جهت مشخص شدن نقش واقعی هموسیستین در این بیماری وجود دارد.

واژگان کلیدی: هموسیستین، عدم تحمل گلوکز، گلوکز، دیابت

مقدمه

می دانیم که دیابت با افزایش بارز شیوع و عوارض بیماری‌های قلبی-عروقی همراه می باشد چنان که عمده موارد مرگ و میر این بیماری را مشکلات قلبی-عروقی سبب می شوند [۱]. بررسی ها نشان داده‌اند که بسیاری از عوامل خطرزای قلبی-عروقی نظیر فشار خون بالا و دیس لیپیدمی در این بیماری نیز نقش دارند [۲]. از سوی دیگر مطالعات کلینیکی و مداخله ای جدیدتر نشان داده اند که سطوح نسبتاً بالای هموسیستین می‌تواند به عنوان یک عامل خطرزای مستقل در بروز بیماری های قلبی-عروقی نقش داشته باشد [۳]. هموسیستین، محصول متابولیسم متیونین است و هر دو دسته عوامل ژنتیکی و محیطی بر سطوح سرمی این ماده تأثیر می‌گذارند [۴].

نقش واقعی هموسیستین در ابتلا به دیابت هنوز مشخص نشده است و اطلاعات موجود در این زمینه محدود و متناقض می باشد [۵، ۶]. تعدادی از مطالعات حاکی از افزایش سطوح هموسیستین در موارد مقاومت به انسولین بیماران دیابتی هستند [۷]. حال آن‌که یافته‌های دیگری دال بر عدم تأثیر انسولین و گلوکز خون بر سطوح هموسیستین و بالعکس نیز در دست می باشد [۸].

با توجه به بار اقتصادی و اجتماعی بالای دیابت [۹]، واضح است که بررسی عوامل احتمالی تأثیرگذار بر پیشگیری از ابتلای به این بیماری و کنترل آن از اهمیت ویژه ای برخوردار است. از میان عوامل جدید مطرح در این زمینه، هموسیستین را می‌توان نام برد که اطلاعات به دست آمده در رابطه با نقش آن در بیماری دیابت بسیار متناقض است و از سوی دیگر طبق مطالعات انجام شده، هموسیستینمی در کشور ما از شیوع بالاتری نسبت به سایر کشورها برخوردار است [۱۰]. لذا بر آن شدیم تا مطالعه ای در مورد سطوح هموسیستین در بیماران دیابتی کشور خود انجام دهیم.

روش‌ها

این مطالعه توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران به منظور تخمین عوامل خطر بیماری

های آترواسکلروتیک در جمعیت شهری تهران ترتیب داده شد. به این منظور افراد ۶۴-۲۵ ساله ایرانی ساکن منطقه ۱۷ شهری تهران که از جمله مناطق تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی تهران می باشد، انتخاب گردیدند [۱۱]. روش نمونه گیری خوشه ای یک مرحله‌ای^۱ (مجموعه های هم اندازه) به کار گرفته شد. پروتکل MONICA^۲ سازمان جهانی بهداشت (WHO) جهت اجرای این مطالعه به کار رفت [۱۲].

اشخاص دارای اختلال بارز عملکرد کلیوی، تیروئیدی یا کبدی، بیماری های التهابی حاد و مزمن، فقدان قابلیت حرکت، عمل جراحی اخیر، انفارکتوس میوکارد یا هر گونه حادثه عروقی مغزی در سه ماهه اخیر از مطالعه حذف شدند. پس از اخذ رضایتنامه کتبی، کلیه شرکت کنندگان توسط پزشکان تعلیم دیده مطابق یک پروتکل استاندارد مورد ارزیابی دقیق قرار گرفتند. اطلاعات لازم در رابطه با ویژگی‌های شخصی و موارد مرتبط با نحوه زندگی با استفاده از پرسشنامه اخذ شد. موارد ارزیابی شده شامل قند خون ناشتا، هموسیستین، اسید فولیک، ویتامین B_{۱۲} و نمایه توده بدنی (BMI) بوده است. روش های استاندارد بین المللی برای اندازه گیری های شیمیایی و تن‌سنجی به کار رفت [۱۳]. BMI بر اساس فرمول وزن تقسیم بر مجذور قد (متر مربع / کیلوگرم) محاسبه شد.

خونگیری از کلیه شرکت کنندگان پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن در طی شب، انجام گردید و ناشتا بودن آنها با پرسش قبل از خونگیری کنترل شد. نمونه ها در لوله venoject ستراته ریخته شده و حدود ۴۵-۳۰ دقیقه بعد از جمع آوری سانتیفریژ گردید. سرم ها در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد زیر صفر نگهداری می شد. مقادیر قند خون با روش های کالریمتریک (پارس آزمون) و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی ۹۰۲ Germany (Boehringer-mannheim) تعیین شد. اندازه گیری اسید فولیک و ویتامین B_{۱۲} توسط رادیوایمونواسی انجام شد. سطوح هموسیستین پلاسما به شیوه HPLC بر طبق روش Gilfix و همکاران اندازه گیری شد [۱۴]. بر اساس معیار انجمن

¹ Single-stage cluster sampling (Cluster of equal sizes)

² Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease

پایین تر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع اطلاعات مربوط به ۱۱۴۵ شرکت کننده (مشمول بر ۷۱۰ زن و ۴۳۵ مرد) که به لحاظ هموسیتین و سطوح گلوکز ناشتای خون کامل بود؛ مورد آنالیز قرار گرفت. متوسط سن جمعیت مورد مطالعه، ۴۱/۳۵ سال با انحراف معیار ۱۲/۲۰ بود. از این افراد، ۳۸/۲٪ به گروه سنی ۲۵-۳۴ سال، ۲۳/۹٪ به گروه سنی ۳۵-۴۴ سال، ۱۸/۴٪ به گروه سنی ۴۵-۵۴ سال و ۱۹/۵٪ به گروه سنی ۵۵-۶۴ سال تعلق داشتند.

برخی ویژگی‌های تن سنجی و آزمایشگاهی جمعیت مورد مطالعه در جدول ۱ ذکر شده است. مقادیر میانگین و انحراف معیار هموسیتین، اسید فولیک و ویتامین B₁₂ به تفکیک جنس در جمعیت مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است.

طبق معیارهای ذکر شده، ۵۴/۵٪ کل جمعیت دچار اختلال هموسیتین بودند. شیوع عدم تحمل گلوکز در این جمعیت ۳/۵٪ و شیوع دیابت ۱۰/۱٪ بود. تفاوت شیوع عدم تحمل به گلوکز و دیابت در افراد دارای هموسیتین طبیعی (به ترتیب ۴/۲٪ و ۱۰/۷٪) و واجدین هموسیتین غیر طبیعی (به ترتیب ۲/۹٪ و ۹/۶٪) معنی دار نبود.

دیابت آمریکا (ADA 2004)، مقادیر گلوکز ناشتای سرم از ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی گرم در دسی لیتر به عنوان عدم تحمل گلوکز (IFG) و سطوح گلوکز ناشتای ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر و بالاتر به عنوان ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد [۱۵]. مقادیر هموسیتین بالاتر از ۱۵ میکرو مول در لیتر، هموسیتین بالا در نظر گرفته شد [۱۶]. سطوح غیر طبیعی اسید فولیک شامل مقادیر پلاسمايي پایین تر از ۱۱ نانو مول در لیتر و کمبود ویتامین B₁₂ شامل مقادیر پلاسمايي کمتر از ۱۸۵ پیکو مول در لیتر می باشد [۱۷].

تجزیه و تحلیل آماری با نرم افزار SPSS 11/5 (SPSS, Inc., Chicago, IL) انجام شد. اطلاعات مربوط به متغیرهای کیفی در قالب فراوانی و میزان شیوع و اطلاعات مربوط به متغیرهای کمی بصورت میانگین و انحراف معیار بیان گردید. مقادیر میانگین هموسیتین، اسید فولیک و ویتامین B₁₂ با توجه به توزیع غیر نرمال آنها (تغییر متغیر با استفاده از لگاریتم طبیعی) به شکل میانگین هندسی گزارش شده است. شیوع اختلالات مختلف بین گروه‌ها با روش Chi square مقایسه گردید. برای مقایسه میانگین بین گروه‌های دوگانه از آزمون t مستقل و برای مقایسه‌های چندگانه از آنالیز واریانس و آزمون Bonferroni (Post Hoc) استفاده شد. افراد مبتلا به دیابتی که تحت درمان دارویی قرار داشتند به علت سطح طبیعی گلوکز خون و لذا مخدوش نمودن نتایج، در انجام آنالیزهای کمی و رگرسیون خطی حذف گردیدند. P-value

جدول ۱- ویژگی‌های تن سنجی و آزمایشگاهی جمعیت مورد مطالعه

مقدار حداقل	مقدار حداکثر	میانگین	انحراف معیار
۳۳/۰۰	۱۷۲/۰۰	۷۲/۳۳	۱۴/۸۱
۱۴/۷۶	۵۵/۱۰	۲۷/۸۸	۵/۶۲
۴۶	۳۶۱	۸۱/۹۶	۳۰/۴۲
۳/۸۹	۱۴۶/۹۳	۱۵/۹۵	۱/۹۶
۰/۲۰	۸۳/۰۹	۳/۹۳	۱/۶۴
۲۹/۹۶	۱۷۵۴/۶۰	۲۶۲/۴۳	۱/۷۸

* مقادیر میانگین‌ها مربوط به میانگین‌های هندسی هستند.

جدول ۲- مقایسه هموسیستین، اسید فولیک و ویتامین B₁₂ به تفکیک جنس (مقادیر بر اساس میانگین هندسی ± انحراف معیار می‌باشد)

p-value	کل	زن	مرد	
<۰/۰۰۰۱	۱۵/۹۵ ± ۱/۹۶	۱۴/۰۱ ± ۱/۴۹	۱۹/۸۸ ± ۱/۵۶	هموسیستین (میکرو مول در لیتر)
<۰/۰۰۰۱	۳/۹۳ ± ۱/۶۴	۴/۰۹ ± ۱/۶۶	۳/۶۳ ± ۱/۶۱	اسید فولیک (نانو مول در لیتر)
۰/۰۳۷	۲۶۲/۴۳ ± ۱/۷۸	۲۷۰/۴۲ ± ۱/۷۳	۲۴۹/۶۳ ± ۱/۸۲	ویتامین B ₁₂ (پیکو مول در لیتر)

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار گلوکز بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در چارک‌های مختلف هموسیستین در هر یک از دو جنس و در کل جمعیت

کل جمعیت [‡]		زن [†]		مرد [*]	
حداکثر	حداقل	حداکثر	حداقل	حداکثر	حداقل
میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
۲۹۵	۵۲	۲۹۵	۵۲	۲۸۱	۶۰
۳۸/۵۳ ± ۸۸/۰۱		۸۷/۱۷ ± ۳۶/۰۳		۹۲/۵۱ ± ۵۰/۰۸	
۲۵۱	۴۷	۲۵۱	۴۷	۱۶۷	۵۰
۲۶/۷۷ ± ۸۱/۸۳		۸۳/۰۹ ± ۲۹/۴۱		۷۸/۴۷ ± ۱۷/۶۸	
۳۰۰	۴۱	۲۵۹	۴۹	۳۰۰	۴۱
۲۴/۹۹ ± ۷۹/۸۶		۸۱/۲۶ ± ۲۴/۸۵		۷۸/۰۲ ± ۲۵/۱۶	
۳۶۱	۲۳	۲۶۳	۳۸	۳۶۱	۲۳
۲۸/۴۸ ± ۷۸/۳۸		۷۹/۴۵ ± ۲۵/۵۴		۷۷/۸۰ ± ۲۹/۹۹	

* تفاوت سطوح میانگین گلوکز بین چارک‌های مختلف در مردان معنی‌دار است (P=۰/۰۲۳).

† تفاوت سطوح میانگین گلوکز بین چارک‌های مختلف در زنان معنی‌دار نیست (P=۰/۱۰۳).

‡ در کل جمعیت، تفاوت سطوح میانگین گلوکز ناشی از سرم بین چارک‌های مختلف معنی‌دار است (P=۰/۰۰۱).

سطوح هموسیستین بر اساس تعداد جمعیت به چارک‌ها^۱ تقسیم شد. بر این اساس ۳ سطح cut off برای هموسیستین به دست آمد که ۱۲/۱۵، ۱۵/۶ و ۲۰/۲ میکرو مول در لیتر می‌باشد. شیوع عدم تحمل گلوکز و دیابت در دو جنس مذکر و مونث با چارک‌های مختلف هموسیستین رابطه‌ای نشان نداد (P=۰/۳۶۵ و P=۰/۷۳۷). نیز شیوع عدم تحمل گلوکز و دیابت در کل این جمعیت با چارک‌های مختلف هموسیستین ارتباط ندارد (P=۰/۲۵۵).

(P=۰/۳۶۵). این تفاوت در هیچ یک از دو جنس مرد و زن نیز معنی‌دار نبود (P=۰/۸۴۱ و P=۰/۶۶۳). در مبتلایان به افزایش هموسیستین، گلوکز از میانگین و انحراف معیار ۲۷/۳۴ ± ۷۹/۶۰ میلی گرم در دسی لیتر برخوردار بود. حال آن‌که در واجدین هموسیستین طبیعی این رقم ۳۳/۳۸ ± ۸۴/۸۸ میلی گرم در دسی لیتر بوده و تفاوت بین این دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد (P=۰/۰۰۳).

¹ Quartile

۱۹/۸۸ و $1/49 \pm 14/01$ میکرو مول در لیتر و در مطالعه فرامینگهام به ترتیب $10/4$ میکرو مول در لیتر و $8/8$ میکرو مول در لیتر بوده است [۲۲]. در تایلند نیز این مقادیر به ترتیب در مردان و زنان $11/49$ و $8/54$ میکرو مول در لیتر بوده است [۲۳]. از سوی دیگر سطوح هموسیستین در مردان مورد مطالعه به طور معنی داری بالاتر بوده است که با سایر مطالعات مشابه این زمینه مطابقت دارد [۲۵، ۲۴].

شیوع $10/1$ درصدی دیابت و $3/5$ درصدی اختلال تحمل گلوکز در جمعیت مورد مطالعه ما همچنان نشانگر شیوع بالای دیابت در ایران و لزوم برخورد با این بیماری به عنوان یکی از اولویت های بهداشتی درمانی می باشد [۲۶]، [۲۷]. برخی از محققین معتقدند که دیابت و اختلال تحمل گلوکز با سطوح بالای هموسیستین ارتباط نزدیکی دارد و عواملی نظیر طول مدت بیماری و شدت کنترل متابولیک آن را تحت تأثیر قرار می دهند [۲۸، ۲۹]. در مطالعه ما، شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز در مبتلایان و غیر مبتلایان به هیپر هموسیستینمی چه صرف نظر از جنسیت و چه به تفکیک جنس معنی دار نبود. این مطلب حتی در چارک های مختلف هموسیستین نیز صدق می کرد. چنان که می دانیم اختلاف نظر در این زمینه زیاد است ولی روی هم رفته این نتیجه با یافته هایی نظیر مطالعه ۱۹۹۹ عباسی و همکارانش مطابقت دارد [۳۰]. هم چنان که مطالعات دیگری نظیر Godslan و همکارانش در انگلستان نیز این مطلب را تصدیق می کنند [۳۱].

اما بر خلاف شیوع، میانگین گلوکز در مبتلایان به هیپر هموسیستینمی به طور معنی داری پایین تر از واجدین سطوح هموسیستین طبیعی بوده است و این ارتباط مستقل از عواملی نظیر سن، جنس و نمایه توده بدنی بوده است. این نکته بسیار قابل تأمل می باشد، چرا که غالب مطالعات یا اصولاً ارتباطی بین سطوح گلوکز در مبتلایان و غیر مبتلایان به هیپر هموسیستینمی نشان نداده اند [۲، ۳۲] یا ارتباطی عکس این حالت را نشان داده اند [۳۳].

پس از تقسیم سطوح هموسیستین به چارک ها، تفاوت سطوح گلوکز در کل جمعیت و در مردان بین چارک ۱ با ۳ و ۴ معنی دار بود که نشان می دهد که با تغییر سطح هموسیستین در این دو گروه، سطوح گلوکز نیز به طور

سطوح میانگین گلوکز در هر یک از دو جنس و در کل جمعیت در جدول ۳ آمده است. در آنالیز واریانس یک طرفه، تفاوت سطوح گلوکز بین چارک های مختلف در کل جمعیت، تنها بین چارک های ۱ با ۳ ($P=0/008$) و ۱ با ۴ ($P=0/001$) معنی دار است. در مردان نیز تفاوت تنها بین چارک های ۱ با ۳ ($P=0/032$) و ۱ با ۴ ($P=0/018$) معنی دار بود. این تفاوت در زنان بین هیچ یک از چارک ها معنی دار نبود.

در آنالیز رگرسیون خطی، میزان هموسیستین تام سرم (در فرم تغییر متغیر یافته بر اساس لگاریتم نپرین) با سطح گلوکز خون ارتباط معنی دار و معکوس داشت [$0/0001$ ، $P < 0/115$ crude B]. تطبیق این ضریب بر اساس متغیرهایی نظیر سن، جنس و نمایه توده بدنی همچنان نشان دهنده رابطه مذکور در جهت عکس بود ($0/171$ Adjusted B و $P < 0/0001$). ارتباطی بین اسید فولیک و ویتامین B_{12} با میزان گلوکز خون دیده نشد. وجود یا عدم وجود هموسیستین در مدل رگرسیون خطی، بیانگر استقلال ارتباط این عوامل با گلوکز خون می باشد.

بحث

بسیاری از مطالعات گذشته نگر و آینده نگر حاکی از نقش خطرزای هیپر هموسیستینمی در بروز بیماری های قلبی-عروقی می باشد و این اثر، مستقل از عوامل خطر شناخته شده ای نظیر مصرف سیگار، هیپرکلسترولمی، دیابت و فشار خون بالا اعمال می شود [۱۸]. اگر چه ارتباط مستقیم دیابت نوع ۲ با ابتلا به بیماری های قلبی-عروقی مشخص شده است؛ اما اطلاعات چندانی در زمینه ارتباط هیپر هموسیستینمی با ابتلا به دیابت در دست نیست [۱۹]. در این مطالعه مقادیر میانگین هندسی هموسیستین $15/95 \pm$ میکرو مول در لیتر بوده که از سطح بالاتری نسبت به سایر مطالعات انجام شده در این زمینه (به عنوان مثال انگلستان با میانگین هموسیستین $12/2$ و ایتالیا با $12/0$ میکرو مول در لیتر) برخوردار بوده است [۲۰، ۲۱]. این میانگین به تفکیک جنس نیز نسبت به سایر مطالعات دارای گروه سنی مشابه بالاتر بوده است. چنان که در مطالعه ما این رقم در مردان و زنان به ترتیب $1/56 \pm$

باشد که این تحقیقات بتواند راهکارهای جدیدی در زمینه پیشگیری و درمان دیابت و کاهش مرگ و میر و عوارض آن بر شخص و جامعه به دست دهد.

سپاسگزاری

هزینه این مطالعه از طریق بودجه پروژه ملی «مطالعه هموسیستین تهران» (طرح های بند الف - ماده ۱۰۲ سازمان مدیریت و برنامه ریزی کشور) تأمین شده است. اعضای این گروه تحقیقاتی مراتب سپاس خویش را از زحمات کارشناسان زنده مرکز آمار ایران به ویژه جناب آقای مهندس سحرخیز و همکاران ایشان و نیز کارکنان محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم به ویژه جناب آقایان شریعتی و شوشتری زاده، هم چنین از سرکار خانم جنتی و جناب آقای حراتی در پشتیبانی طرح ابراز می دارند.

معنی داری تغییر کرده است و این مشابه همان یافته بحث انگیز مطرح شده در بالا می باشد. در همین حین، در زنان هیچ گونه رابطه ای بین گلوکز با سطوح هموسیستین مشاهده نشد که به نظر می رسد این یافته با سایر مطالعات انجام شده هماهنگی بیشتری دارد [۳۲،۲].

در مجموع یافته های این مطالعه بر خلاف انتظار، حاکی از ارتباطی معکوس بین سطوح گلوکز خون و سطوح هموسیستین آن بوده است. از آنجایی که در برخی از مطالعات کوهورت دارای تعداد نمونه بالا، سطوح بالای هموسیستین در بیماران دیابتی به عنوان یک عامل خطر قوی و مستقل برای بروز مشکلات قلبی - عروقی و مرگ ناشی از این بیماری ها مطرح شده است [۳۴] و با توجه به شیوع و بار بالای بیماری دیابت در جوامع مختلف و به ویژه در کشور ما؛ جا دارد که مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد تا بتوان با قطعیت در زمینه چگونگی ارتباط سطوح گلوکز و هیپرهموسیستینمی اظهار نظر کرد.

مآخذ

- Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-131.
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5 year follow-up of the Hoorn study. *Circulation* 2000; 101: 1506-1511.
- Clarke R, Stansbie D. Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 624-632.
- Jacobson DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1997; 44: 1833-1843.
- Araki A, Sako Y, Ito H. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamine treatment. *Atherosclerosis* 1993; 103: 149-157.
- Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Carreras G, Leiva AD 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: 684-693.
- Giltay EJ, Hoogeveen EK, Albers JMH, Gooren LJG, Asscheman H, Stehouwer CDA. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 139: 197-198.
- Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 719-723.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
- فخرزاده حسین، قطبی سارا، پورابراهیم رسول، نوری معصومه، حشمت رامین، شفایی علیرضا و همکاران. بررسی سطح هموسیستین تام، فولات و ویتامین ب ۱۲ در جمعیت شهری ۶۴-۲۵ ساله ساکن پایگاه تحقیقات جمعیتی دانشگاه علوم پزشکی تهران. مجله دیابت و لیپید ایران ۱۳۸۲؛ دوره ۳(ویژه نامه ۱، طرح تحقیقاتی MONICA): ۹۹-۱۰۹.
- مجدزاده رضا، لاریجانی باقر، پایگاه تحقیقات جمعیت: کاربردی کردن پژوهش برای ارتقای سلامت جامعه. مجله دیابت و لیپید ایران ۱۳۸۲؛ دوره ۳(ویژه نامه ۱، طرح تحقیقاتی MONICA): ۱-۴.
- WHO MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart

- disease in men and women aged 25-64 years. *World Health Stat Q* 1988; 41: 115-137.
13. A. Ramachandran, C. Snehalatha, K. satyavani, S. Sivasankari, V. Vijay. Metabolic syndrome in urban Asian Indian Adults: A Population Study using Modified ATP III criteria. *Diabetes Res Clin Pr* 2003; 60: 199-204.
 14. Gilfix BM, Blank DW, Rosenblatt DS. Novel Reductant for determination of total plasma homocysteine. *Clin Chem* 1997; 43: 687-688.
 15. American Diabetes association, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27 (suppl 1): S5-S10.
 16. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-182.
 17. Sipponen P, Laxen F, Houtari K, Harkonen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38: 1209-1216.
 18. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulski AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1949-1057.
 19. Yeromenko Y, Lavie L, Levy Y. Homocysteine ancardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 108-116.
 20. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 719-723.
 21. Russo GT, Benedetto A Di, Giorda C, Alessi E, Crisafulli G, Lentile R et al. Correlates of total homocysteine plasma concentration in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 197-204.
 22. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N et al; Framingham Offspring Study. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1403-1410.
 23. Leowattana W, Bhuripanyo K, Mahanonda N, Pokum S. Prevalence of hyperhomocysteinemia in normal healthy Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (suppl 3): S722-729.
 24. Clarke R, Stansbie D. Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 624-632.
 25. Gillum R. Distribution of serum total homocysteine and its association with diabetes and cardiovascular risk factors of the insulin resistance syndrome in Mexican American men: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr J* 2003; 2: 1-7.
۲۶. عزیزی فریدون. مطالعه قند و لیپید تهران. روش بررسی و چکیده یافته ها. مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی. ۱۳۸۰.
۲۷. عزیزی فریدون، نوایی لیدا. بررسی شیوع دیابت و عدم تحمل گلوکز در روستاهای استان تهران. مجله پژوهشی حکیم. ۱۳۸۰؛ دوره چهارم (شماره ۲): ۹۲-۹۹.
28. Giltay EJ, Hoogveen EK, Elbers JMH, Gooren LJG, Asscheman H, Stehouwer CDA. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 139: 197-198.
 29. Passaro A, D'Elia K, Pareschi PL, Calzoni F, Carantoni M, Fellin R et al. Factors influencing plasma homocysteine levels in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23: 420-421.
 30. Abbasi F, Facchini F, Humphreys MH, Reaven GM. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. *Atherosclerosis* 1999; 146: 175-178.
 31. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 719-723.
 32. Hoogveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJC, Jakobs C, Bouter LM et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A population-based study. *Atheroscler Thromb Vasc* 1998; 18: 133-138.
 33. Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJG, Odekerken DAM et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. *Diabetes Care* 1999; 22: 125-132.
 34. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 140: 94-100.