

## رابطه بین هموسیستین پلاسما و فشار خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

سیدمحمد محمدی\*، مژگان کاویانی<sup>۱</sup>، اشرف امین الرعایا<sup>۱</sup>، حسن رضوانیان<sup>۱</sup>، علی کجویی<sup>۱</sup>، مسعود امینی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** هیپرهموسیستینمی با اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق ممکن است باعث افزایش فشار خون شود. هدف از این مطالعه تعیین رابطه بین سطح هموسیستین پلاسما و فشار خون در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده بود.

**روش‌ها:** در یک مطالعه مقطعی، ۴۶ بیمار دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده به روش آسان انتخاب شدند. پس از معاینه بالینی، فشار خون تمامی افراد در دو روز متوالی و در دو نوبت به فاصله نیم ساعت اندازه‌گیری و میانگین فشار خون‌ها ثبت شد. نمونه خون جهت آزمایش گلوکز ناشتای پلاسما، HbA<sub>1c</sub>، هموسیستین (Hcy)، کراتینین، کلسترول تام، HDL-C و تری‌گلیسرید گرفته شد. سپس رابطه بین میانگین غلظت Hcy و فشار خون سیستولی و دیاستولی افراد با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون تعیین گردید. بیماران براساس سطح هموسیستین پلاسما به ۳ گروه با  $Hcy < 10 \mu\text{mol/l}$ ،  $10 \leq Hcy < 15 \mu\text{mol/l}$  و  $Hcy \geq 15 \mu\text{mol/l}$  تقسیم شدند. سپس میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی بین این گروه‌ها با استفاده از ANOVA یک طرفه و آزمون HSD-Tuckey مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین و انحراف معیار غلظت هموسیستین  $12/2(6/8) \mu\text{mol/l}$  و میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی و دیاستولی به ترتیب  $128/8(18/1)$  و  $82/3(9)$  میلی‌متر جیوه بود. بین سطح هموسیستین پلاسما و فشار خون سیستولی ( $r=0/39$  و  $P<0/01$ ) و دیاستولی ( $r=0/44$  و  $P<0/01$ ) رابطه معنی‌دار وجود داشت. میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی بیماران با  $Hcy \geq 15 \mu\text{mol/l}$  به ترتیب  $152/5(17/7)$  و  $91/8(27/5)$  میلی‌متر جیوه بود که بالاتر از بیماران در دو گروه دیگر بود ( $P<0/001$ ). بین سطح هموسیستین پلاسما با FPG، HbA<sub>1c</sub>، و لیپیدهای سرم رابطه‌ای وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده، بین سطح هموسیستین پلاسما و فشار خون سیستولی و دیاستولی رابطه معنی‌دار وجود دارد. بیماران با هیپرهموسیستینمی فشار خون بالاتری دارند.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، فشار خون، پرفشاری خون، هموسیستین

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\* **نشانی:** اصفهان، خیابان خرم، درمانگاه درمانی - تحقیقاتی حضرت صدیقه طاهره(س)، طبقه همکف، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، تلفن: ۰۲۱۱-۳۳۵۹۹۳۳، دورنگار: ۰۲۱۱-۳۳۷۳۷۳۳، پست الکترونیک: E-mail:emrc@mui.ac.ir

## مقدمه

افزایش هموسیستین پلاسما، عامل خطر مستقلی برای آترواسکلروز است [۱-۳]. هیپرهومیستینمی باعث اختلال عملکرد اندوتلیال عروق و سلول‌های صاف عضلانی و کاهش اثر وازودیلاتوری اکسید نیتریک می‌شود [۵،۴].

در بیماران مبتلا به دیابتی نوع ۲، برخی از عوامل خطر از جمله فشار خون بالا و دیس لیپیدمی شیوع بیشتری دارند و بررسی‌ها نشان داده است که دیابت با سایر عوامل در پیدایش بیماری‌های قلبی، عروقی اثر سینرژیک دارد [۲، ۳]. افزایش متوسط سطح هموسیستین پلاسما ممکن است خطر بیماری‌های قلبی عروقی را در افراد دیابتی زیاد کند [۲، ۳]. بنابراین برای جلوگیری از حوادث قلبی و عروقی در بیماران دیابتی علاوه بر کنترل هیپرگلیسمی، بررسی و درمان عوامل خطر نیز حائز اهمیت است [۶].

با توجه به اختلال عروقی ناشی از هموسیستین بالا و با توجه به این‌که هیپرهومیستینمی اثر وازودیلاتوری اکسیدنیتریک را کم می‌کند، احتمال دارد که هیپرتانسیون در افرادی که دچار هیپرهومیستینمی می‌باشند، شیوع بیشتری داشته باشد [۵، ۷، ۸].

بررسی‌های متعددی در مورد رابطه بین هیپرتانسیون و سطح هموسیستین پلاسما انجام شده که نتایج متفاوتی گزارش شده است [۵، ۹-۷].

این رابطه در بیماران دیابتی نوع ۲ نیز بررسی شد که نتایج ثابتی گزارش نشده است [۵، ۷]. هدف از این مطالعه، تعیین رابطه بین سطح هموسیستین پلاسما و فشار خون در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده می‌باشد.

## روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی، ۴۶ بیمار نوع ۲ مبتلا به دیابت تازه تشخیص داده شده مورد بررسی قرار گرفتند. گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG) مساوی یا بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی لیتر به عنوان دیابت در نظر گرفته شد.

این افراد از مراجعین به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بودند که 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 تمامی افراد رضایت گرفته شد. طرح تحقیقاتی توسط شورای اخلاق در پژوهش دانشگاه مورد تأیید قرار گرفت. معیار ورود شامل بیماران دیابتی نوع ۲ بود که تازه تشخیص داده شده و تاکنون هیچ دارویی برای درمان دیابت دریافت نکرده بودند. همچنین سابقه مصرف داروهای مؤثر بر سطح هموسیستین پلاسما مانند کلستیرامین، متفورمین، فیبرات‌ها، اسیدفولیک، ویتامین B12 از ۳ ماه قبل از شروع مطالعه نداشتند سابقه بیماری تیروئیدی نیز نداشتند. معیارهای خروج شامل کراتینین بیش از ۱/۱ و وجود یافته‌های بالینی دال بر کم‌کاری یا پرکاری تیروئید بود.

۱۸ نفر از بیماران (۳۹/۱ درصد) سابقه فشار خون بالا داشتند. فشار خون بیماران در دو روز متوالی، هر بار در دو نوبت و به فاصله نیم ساعت اندازه‌گیری شد و میانگین دو فشارخون محاسبه گردید. از فشارسنج جیوه‌ای ساخت ژاپن مدل REX برای اندازه‌گیری فشارخون استفاده شد. جهت اندازه‌گیری فشار خون، کاف متناسب با دور بازوی هر شخص انتخاب شد. کاف روی بازوی راست به‌طوری‌که هم سطح قلب باشد قرار گرفت و به اندازه ۳۰ میلی‌متر جیوه بالاتر از سطحی که نبض رادیال ناپدید می‌شد باد شده، سپس با سرعت ۳-۲ میلی‌متر جیوه در ثانیه تخلیه گردید. فشار سیستولی، ظاهر شدن اولین صدا (کوروتکف فاز ۱) و فشار دیاستولی زمان ناپدید شدن صدا (کوروتکف فاز ۵) در نظر گرفته شد. پس از آن میانگین دو نوبت اندازه‌گیری فشار خون شخص محاسبه و ثبت شد. پرفشاری خون براساس JNC-VII (Joint National committee) با فشار سیستولی بزرگتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و یا فشار دیاستولی بزرگتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه تعریف شد [۱۰].

وزن و قد افراد اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدنی (BMI) براساس فرمول  $BMI = \frac{وزن (kg)}{قد^2 (m^2)}$  محاسبه شد. بعد از حداقل ۱۰ ساعت ناشتایی شبانه، از همه افراد ۱۰ سی‌سی خون جهت اندازه‌گیری گلوکز

### آنالیز آماری

یافته‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شد. رابطه بین سطح هموسیستین پلاسما با فشار خون سیستولی و دیاستولی و شاخص‌های بیوشیمیایی براساس ضریب همبستگی پیرسون محاسبه گردید. سپس میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی در این ۳ گروه با استفاده از ANOVA یک طرفه و آزمون Tuckey HSD مقایسه شد. یافته‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه شماره ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۴۹ بیمار دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده انجام شد. ویژگی‌ها و شاخص‌های بیوشیمیایی افراد براساس جنس در جدول ۱ آورده شده است.

پلاسمای ناشتا (FBG)، HbA<sub>1c</sub>، هموسیستین، کراتینین، کلسترول تام، کلسترول HDL، تری‌گلیسرید گرفته شد. کلسترول LDL براساس فرمول Friedewald [(LDL=Cholesterol - (HDL+Triglyceride/5))] محاسبه شد.

گلوکز پلاسما، تری‌گلیسرید و کلسترول و HDL به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد. HbA<sub>1c</sub> به روش کروماتوگرافی تعویض یونی با دستگاه Ds5 و هموسیستین به روش ELISA با استفاده از کیت AXIS-Homocystein با CV < 20% (Coefficient variant) اندازه‌گیری شد.

سطح طبیعی هموسیستین پلاسما بین ۵-۱۵ میکرومول در لیتر است. میانگین آن در افراد سالم تقریباً ۱۰-۹ میکرومول در لیتر بوده و مقادیر بیش از ۱۵ میکرومول در لیتر هیپرهموسیستینمی اطلاق می‌شود [۱۱]. بیماران براساس سطح هموسیستین پلاسما به ۳ گروه با هموسیستین  $\geq 10$ ، هموسیستین ۱۵-۱۰ و هموسیستین  $\leq 15$  میکرومول در لیتر تقسیم شدند.

جدول ۱ - میانگین و انحراف معیار ویژگی‌ها و شاخص‌های بیوشیمیایی بیماران دیابتی نوع ۲

شاخص‌ها	n = 46
سن (سال)	۴۶/۹(۱۰/۹)
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۳۰/۸(۴/۵)
پرفشاری خون، نفر (درصد)	۱۸(۳۹/۱)
فشار خون (میلی متر جیوه)	
سیستولی	۱۲۸/۸(۱۸/۱)
دیاستولی	۸۲/۳(۹)
تری‌گلیسرید (میلی گرم درصد)	۱۹۷/۷(۱۴۰/۷)
کلسترول توتال (میلی گرم درصد)	۱۹۹/۹(۳۳/۷)
کلسترول LDL (میلی گرم درصد)	۱۱۵/۶(۳۱/۶)
کلسترول HDL (میلی گرم درصد)	۴۷/۸(۱۲/۳)
هموسیستین (میکرومول در لیتر)	۱۲/۲(۶/۸)
HbA <sub>1c</sub> (درصد)	۰/۷(۰/۲)
کراتینین سرم (میلی گرم درصد)	۰/۷(۰/۲)
گلوکز پلاسمای ناشتا (میلی گرم درصد)	۱۵۴/۹(۲۸/۱)

جدول ۲ - میانگین و انحراف معیار فشار خون در بیماران دیابتی نوع ۲ براساس سطح هموسیستین پلاسما

P	هموسیستین پلاسما (میکرومول در لیتر)			شاخص‌ها
	Hcy $\geq 15$ (n=8)	$10 \leq \text{Hcy} < 15$ (n=19)	Hcy $< 10$ (n=19)	
				فشار خون (میلی متر)
$< 0.001$	۱۵۲/۵(۱۷/۷)	۱۲۳/۶(۱۱/۸)	۱۲۳/۹(۱۵/۸)	سیستولی
$< 0.001$	۹۱/۸(۷/۵)	۸۱/۵(۵/۲)	۷۸/۹(۱۰)	دیاستولی

پلاسما با فشار خون سیستولی و دیاستولی رابطه معنی‌داری وجود دارد [۵-۷]. در مطالعه Fiorina و همکاران بر روی ۳۳ بیمار دیابتی با میانگین سنی  $(60.9 \pm 5.9)$  سال و طول مدت بیماری  $(7.7 \pm 5.3)$  سال که از نظر کنترل دیابت در وضعیت خوبی قرار داشتند، بین سطح هموسیستین پلاسما با فشار خون دیاستولی و میانگین فشار خون رابطه معنی‌دار و مثبتی وجود داشت (به ترتیب  $P=0.04$  و  $P=0.03$ )، ولی این ارتباط با فشار خون سیستولی مشاهده نشد [۵].

در مطالعه‌ای که توسط Qureshi و همکاران انجام شد، سطح هموسیستین پلاسما عامل خطر اصلی شیوع فشار خون و پیشرفت آن نبوده است [۹]. در مطالعه ما همه بیماران دیابتی، تازه تشخیص داده شده بوده و هیچ‌یک در زمان شروع مطالعه تحت درمان نبودند و عملکرد کلیه در آنها طبیعی بود. در صورتی که در سایر مطالعات از جمله مطالعه Qureshi و همکاران و مطالعه Fiorina و همکاران، اکثر بیماران سابقه متفاوت در شروع بیماری و درمان داروهای خوراکی دیابت داشتند [۵، ۷].

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان می‌دهد در بیماران دیابتی نوع ۲، بین سطح هموسیستین پلاسما و فشار خون سیستولی و دیاستولی رابطه معنی‌داری وجود دارد و میانگین سطح هموسیستین پلاسما در افراد دیابتی مبتلا به فشار خون

از نظر سن و میانگین فشار خون بین زنان و مردان اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۲). سطح هموسیستین در بیماران براساس آزمون Kolmogrove-Smirnov توزیع نرمال داشت. بین سطح هموسیستین پلاسما با فشار خون سیستولی ( $r=0.39$  و  $P<0.01$ ) و فشار خون دیاستولی ( $r=0.45$  و  $P<0.01$ ) رابطه معنی‌داری وجود داشت.

بین سطح هموسیستین پلاسما با  $\text{HbA}_{1c}$ ، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول LDL و کلسترول HDL رابطه معنی‌دار وجود نداشت. میانگین و انحراف معیار فشار خون در بیماران دیابتی نوع ۲ براساس سطح هموسیستین پلاسما در جدول ۲ نشان داده شده است.

میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی در بیماران با سطح هموسیستین مساوی یا بیش از ۱۵ میکرومول در لیتر نسبت به ۲ گروه دیگر اختلاف معنی‌دار داشت (جدول ۲).

### بحث

این مطالعه نشان داد که در بیماران دیابتی نوع ۲ بین سطح هموسیستین پلاسما با فشار خون سیستولی و دیاستولی رابطه معنی‌داری وجود دارد. میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه بیماران دیابتی با سطح هموسیستین مساوی یا بیش از ۱۵ میکرومول در لیتر نسبت به سایر بیماران بالاتر بود. در مورد رابطه بین سطح هموسیستین پلاسما و هیپرتانسیون در مطالعات دیگران اختلاف نظر وجود دارد [۵، ۷، ۸، ۱۰]. اکثر مطالعاتی که در این زمینه انجام شده، نشان دادند که بین میانگین سطح هموسیستین

### سپاسگزاری

از کلیه کارمندان محترم مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به ویژه آقای آبیاری و آقای دکتر حقیقی و خانم کبیرزاده، خانم زارع، خانم میرزایی، خانم امینی و خانم فروغی فر که در مراحل مختلف این مطالعه همکاری داشته‌اند، تقدیر و تشکر می‌شود.

نسبت به آن گروه از بیماران دیابتی که فشار خون ندارند، به مراتب بالاتر می‌باشد.

پیشنهاد می‌شود در مطالعه‌ای اثر کاهش هموسیستین پلاسما با اسیدفولیک در روند فشارخون بیماران دیابتی نوع ۲ ارزیابی شود.

### مآخذ

1. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J clin Hypertension* 2004; 6: 494-8.
2. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. 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.
3. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non – insulin – dependent diabetic mellitus, A population – based study. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 1998; 18: 133-138.
4. Noto R, Neri S, Molino G, et al. Hyperhomocysteinemia in menopausal hypertension an added risk factor and a dangerous association for organ damage. *Eur Rev Med pharmacol Sci* 2002; 6: 8-17.
5. Fiorina P, Lanfredini M, Montanari A, et al. Plasma Homocysteine and Folate are related to arterial blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *AJH* 1998; 11: 1100-1107.
6. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-1109.
7. Qureshi M, Khsandwala H, Hag, et al. Elevated levels of plasma homocysteine in hypertensive patients with diabetes mellitus, *J cardiovasc Phavmacal Ther.* 2003; 8: 261-6.
8. Bortolotto LA, safer ME, Billaud E, et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 37: 837-42.
9. Sundstrom J, Sullivan L, Ralph B, et al. Plasma Homocysteine, Hypertension Incidence and Blood pressure Tracking. (The Framingham Heart study) American Heart Association, 2003.
10. The seventh Report of the Joint. National committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
11. Duell PB, Marlinow MR. Homocysteinemia and Risk of Atherosclerosis: A Clinical Approach to Evaluation and Management. *The Endocrinologist* 1998; 8: 170-177.