

## شیوع دیس‌لیپیدمی در بیماران دیابتی مراجعه‌کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان دکتر شریعتی تهران - مهر ماه ۷۷ تا شهریور ۷۹

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

### چکیده

مقدمه: در بیماران دیابتی نوع ۲ معمولاً تری‌گلیسرید افزایش، HDL کاهش و LDL نرمال می‌باشد. این تغییرات خطر بیماریهای عروق کرونر قلب را افزایش می‌دهد. یافته‌های جدید LDL با ذرات کوچک و متراکم را عنوان یک عامل مهم خطرزا برای بیماریهای عروق کرونر مطرح می‌کند.

روشها: تعداد ۲۹۸ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان شریعتی تهران تحت ارزیابی‌های تن‌سنجد (anthropometric) و بیوشیمیایی قرار گرفتند. اندازه‌گیریهای تن‌سنجدی براساس معیارهای سازمان جهانی سلامت (WHO) انجام گردید. نشانگرهای بیوشیمیایی (LDL size, ApoB100, ApoA1, HDL, LDL, Choles, TG) با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی استاندارد اندازه‌گیری شدند. برای تحلیل آماری داده‌ها از آزمونهای آنالیز واریانس یک سویه و نرم‌افزار SPSS v6 استفاده گردید.

یافته‌ها: بیماران عموماً مسن ( $13/2 \pm 55$  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 هیپرتری‌گلیسریدمی و  $21\%$  هیپرکلسترولمی و  $31/5\%$  هیپرلیپیدمی مخلوط (هیپرتری‌گلیسریدمی + 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.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج بدست آمده، مطالعات حاضر نشان می‌دهد که ذرات LDL در بیماران دیابتی مورد مطالعه اعم از زن یا مرد علاوه بر تغییرات کمی، بیشتر دچار تغییرات کیفی هستند به گونه‌ای که حدود  $35/5\%$  بیماران دارای ذرات کوچکتر و متراکم‌تر LDL هستند. که به نظر می‌رسد شیوع بالای دیس‌لیپیدمی و داشتن ذرات کوچک و متراکم LDL (الگوی B) عامل مهم خطرزا برای آتروواسکلروز در این بیماران می‌باشد.

کلید واژه‌ها: دیس‌لیپیدمی، دیابت نوع ۲، بیماریهای عروق کرونر، اندازه ذرات LDL

\*نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، تلفن: ۰۲۶۹۰۲-۳، نمبر: ۰۹۳۹۹، پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

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

یافته‌های جدید مطرح کننده این است که ذرات کوچک  
و متراکم LDL ممکن است یک عامل خطرزا برای بیماری  
عروق کرونری باشند (۵-۴). 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 سنتگین (dLDL) می‌باشد فنوتیپ B و  
افرادی که فرم غالب LDL آنها از نوع بزرگ می‌باشد  
فنوتیپ A می‌باشند. ذرات کوچک و متراکم LDL  
(الگوی <sup>۳</sup>B) با افزایش غلظت تری‌گلیسرید و کاهش  
غلظت HDL، جنس مذکور، هیپرأنسولینمی و قند بالا ارتباط  
دارند (۳، ۵). اندازه ذرات LDL در مردان و زنان دیابتی  
نسبت به افراد نرمو‌گلیسمیک کوچکتر است (۵) و خانمهای  
به طور طبیعی خطر کمتری برای ابتلاء به بیماری عروق  
کرونر دارند اما در دیابت نوع ۲ خطر بیماری عروق کرونر  
نسبت به مردان بیشتر می‌شود (۵، ۷).

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

با فرض اینکه دیابت علاوه‌بر دیس لیپیدمی سبب  
تغییرات وسیع کمی و کیفی در انواع لیپیدها و  
لیپوپروتئین‌ها می‌شود مطالعه حاضر به صورت مقطعی با  
هدف بررسی شیوع دیس لیپیدمی 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 (<sup>۴</sup>BMI)، 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 به طور 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  
دیس لیپیدمی مورد بررسی‌های بیشتر قرار گیرند. برای اینکه  
بیماران دارای علل ثانویه دیگری برای دیس لیپیدمی نباشند،  
بیماران مبتلا به بیماری کبدی یا کلیوی، پروتئینوری و نیز  
افرادی که داروهایی نظیر پروپرانولول، تیازیدها، الكل و  
قصهای 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<sup>۷</sup> برای نشان دادن وضعیت  
انتشار چربی اندازه‌گیری و در پرسشنامه ثبت می‌گردید.  
از بیماران دعوت می‌شد تا در مراجعه با حالت ناشتا به  
مدت ۱۴-۱۲ 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 آموزش‌دهنده جمع‌آوری می‌شد.  
بخشی از نمونه برای تعیین وضعیت چربی، FBS<sup>۸</sup> و  
هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بلاfaciale به آزمایشگاه  
مرکزی بیمارستان دکتر شریعتی ارسال می‌شد. قسمتی از  
نمونه‌ها بلاfaciale در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد

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

<sup>6</sup> World Health Organization

<sup>7</sup> Fasting blood sugar

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

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

<sup>3</sup> Pattern

<sup>4</sup> Body mass index

آنها  $55 \pm 13/2$  بود. میانگین سابقه ابتلا به دیابت ۱/۶ $\pm 5/5$  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).

بنجاه و دو و نیم درصد بیماران مورد مطالعه هیپرتری گلیسریدیمی 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  $94$  بیمار که اندازه گیری ذرات LDL در آنها انجام گردید  $51$  زن و  $43$  نفر مرد بودند که متوسط اندازه ذرات LDL در آقایان کمتر از خانمهای بود  $253/3 \pm 3/4$  در مقابل  $253/6 \pm 3/1$  که مطالعات قبلی آقای Huffner نیز این یافته ها را ثابت می کنند ( $8,9$ ).

**جدول ۱- سن، متغیرهای تن سنجی و متغیرهای مختلف متابولیک براساس جنسیت بیماران**

متغیر	زن	مرد	کل نمونه
تعداد	۱۷۲	۱۲۶	۲۹۸
سن (سال)	$۱۴/۲ \pm ۵/۴$	$۱۲/۵ \pm ۵/۴$	$۲/۲ \pm ۵/۵$
سن شروع دیابت (سال)	$۶/۸ \pm ۴/۵/۶$	$۱۲ \pm ۴/۵/۳$	$۱۲/۹ \pm ۴/۵/۵$
مدت زمان ابتلا	$۶/۸ \pm ۱۰/۳$	$۴/۷ \pm ۸/۴$	$۶/۱ \pm ۹/۵$
شاخص توده بدن	$۲/۹ \pm ۲۵/۴$	$۴/۷ \pm ۲۸/۰/۶$	$۴/۳ \pm ۲۶/۵$
فشار خون سیستولی	$۱۹/۸ \pm ۱۲/۹$	$۱۵/۴ \pm ۱۲/۴$	$۱۸/۲ \pm ۱۲/۷$
فشار خون دیاستولی	$۸/۱ \pm ۷/۹$	$۹/۲ \pm ۳/۹/۸/۰$	$۸/۶ \pm ۸/۰$
*FBS (mg/dl)	$۶۰ \pm ۱۶/۱$	$۶۳ \pm ۱۵/۹$	$۶۱ \pm ۱۶/۰$
†2h PP (mg/dl)	$۸۳ \pm ۲۵/۴$	$۸۴ \pm ۲۲/۸$	$۸۴ \pm ۲۳/۷$
کلسترول	$۴/۸ \pm ۲۰/۴$	$۴/۸ \pm ۲۰/۵$	$۴/۸ \pm ۲۰/۵$
تری گلیسرید	$۱۱۸ \pm ۱۹/۳$	$۹۵ \pm ۲۱/۱$	$۱۰/۹ \pm ۲/۰/۱$
LDL	$۴/۱ \pm ۱۲/۸$	$۴/۰ \pm ۱۲/۷$	$۴/۱ \pm ۱۲/۸$
HDL	$۱/۵ \pm ۴/۷$	$۱/۷ \pm ۵/۱$	$۱/۶ \pm ۴/۹$
VLDL	$۲/۲ \pm ۳/۹$	$۱/۹ \pm ۴/۲$	$۲/۲ \pm ۴/۰$
HbA1C	$۲/۷ \pm ۷/۵$	$۲/۴ \pm ۶/۵$	$۲/۷ \pm ۷/۷$

\* قند خون ناشتا (fasting blood sugar)

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

سانتریفوژ و سرم آنها پس از جداسازی در لوله های مخصوص با درپوش ریخته و بلا فاصله پس از کدگذاری در فریزر  $-80^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی گراد نگهداری می گردد تا پس از تکمیل جمع آوری، جهت انجام آزمایش های LDL-Size ApoA1 و ApoB100 از آنها استفاده شود. ریز واحدهای PAGE طبق شیوه Burkekrauss به روش (الکتروفورز با ژل اکریل آمید) با گرادیان غلاظتی  $16/2-2/2$  جداسازی شده و اندازه ذرات LDL از طریق منحنی استاندارد که به کمک استانداردهای پروتئینی با قطر مشخص رسم می شوند، تعیین می گردد، 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 به عنوان L-LDL شناسائی شدند. غلظت سرمی ApoA1 و ApoB100 به روش ELISA تعیین گردید.

## یافته ها

بیماران مورد مطالعه  $25-65$  ساله بودند و میانگین سن

جدول ۲- توزیع فراوانی هیپرلیپیدمی در بیماران مورد مطالعه

جمع	کلسترول		تری‌گلیسرید (%)
	≤۲۰۰	>۲۰۰	
۱۴۱ ٪۱۰۰ ٪۴۷/۸	۷۹ ٪۵۶ ٪۵۶/۶	۶۲ ٪۴۴ ٪۴۰	<۱۸۰ mg/dl
۱۵۴ ٪۱۰۰ ٪۵۲/۲	۶۱ ٪۲۹/۶ ٪۴۳/۶	۹۳ ٪۶۰/۴ ٪۶۰	>۱۸۰ mg/dl
۲۹۵ ٪۱۰۰ ٪۱۰۰	۱۴۰ ٪۴۷/۵ ٪۱۰۰	۱۵۵ ٪۵۲/۵ ٪۱۰۰	جمع کل

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 ۶/۱۰٪ الگوی A بودند. بر پایه مطالعات پیشین، الگوی B ارتباط قوی‌تری با آتروژنیتی دارد (۱۰).

### بحث

در مطالعه حاضر نشان داده شده است که دیس لیپیدمی در بیماران دیابتی شیوع بسیار بالایی دارد که ممکن است ناشی از عوامل ژنتیکی جامعه مربوطه باشد. همچنین شایعترین نوع دیس لیپیدمی در بیماران مورد مطالعه ما هیپرلیپیدمی مخلوط (mixed hyperlipidemia) (HDL-C - ApoA1) 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 به‌گونه‌ای که حدود ۵۳/۵٪ بیماران دارای الگوی B (عنی 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 آتروژنیتی 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 دیس لیپیدمی دیابتی وجود نداشت. سابقه مطالعات قبلی نیز در این زمینه وجود نداشت.

شایعترین نوع دیس لیپیدمی، 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 LDL 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 دیس لیپیدمی و مدت بیماری وجود نداشت. میانگین غلظت ApoA1 و مدت بیماری وجود نداشت. میانگین غلظت ApoA1 ۷۱±۳mg/dl بود که در مقایسه با مقداری نرمال (۹۰-۱۳۰mg/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 (۱۱,۱۰).

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

داده شده است(۹،۴). بر خلاف مطالعات قبلی ارتباط معنی داری با HDL نداشته است (۵). به نظر می رسد شیوع بالای دیس لیپیدمی و داشتن ذرات کوچک و متراکم LDL، عامل خطرزای مهمی برای آترواسکلروز باشد.

معنی داری با غلظت کلسترول و تری گلیسرید دارد که در مطالعات قبلی نیز این ارتباط به تأیید رسیده است. همچنین وجود این ذرات ارتباط معنی داری با شاخص های BMI و سن نداشت که در مطالعات قبلی نیز نشان

## مأخذ

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 hypercholesterolemia. *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.