

## Comparing carotid intima-media thickness between the type 1 diabetes mellitus and healthy individuals

Jafari F<sup>1</sup>, Shiasi-Arani K<sup>1\*</sup>, Talari HR<sup>2</sup>, Talebian F<sup>3</sup>, Khamechi SP<sup>3</sup>, Nekoinejad H<sup>4</sup>, Akbari H<sup>5</sup>

1- Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

4- Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

5- Department of Biostatistics and Public Health, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received November 15, 2014; Accepted January 15, 2015

### Abstract:

**Background:** Increased carotid intima-media thickness (CIMT) is considered as a marker for early detection of atherosclerotic changes in the arterial walls. The purpose of this study was to assess CIMT in type 1 diabetic patients compared to controls.

**Materials and Methods:** A case-control study was performed on 34 patients with type 1 diabetes mellitus and 33 healthy people in Kashan during 2013-2014. The inclusion criterion was the diabetes history more than one year and the exclusion criteria were the use of antihypertensive or lipid reducing drugs, smoking, family history of cardiovascular disease, any complications of diabetes and any chronic disease. The weight, height, blood pressure and CIMT of the patients were measured. Moreover, laboratory tests including fast blood sugar, Hb A1c and lipid tests were performed.

**Results:** Sixty-seven subjects (34 type 1 diabetes patients and 33 healthy controls) were evaluated. The mean history of diabetes mellitus was  $76.03 \pm 51.44$  months. The mean age of the healthy subjects was  $15.35 \pm 5.73$  years and for the patients  $15.25 \pm 7.94$  years. Mean CIMT in healthy subjects was  $0.439 \pm 0.06$  mm and in patients  $0.478 \pm 0.05$  mm ( $P=0.005$ ). Moreover, maximum CIMT was higher in the patients than in the controls ( $P=0.01$ ). The multiple linear regression showed that CIMT was about 0.012 units higher in diabetic patients than in controls, and also CIMT was increased 0.012 units per one unit increase in HbA1c values.

**Conclusion:** The mean CIMT in patients with type 1 diabetes was higher than in the controls and positively correlated with the history of diabetes, while it does not correlate with the lipid profiles, blood pressure and body mass index.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Intima media thickness, HbA1c, Arthrosclerosis

\* Corresponding Author.

Email: kobra.shiasi@yahoo.com

Tel: 0098 315 558 0190

Fax: 0098 31 555 80189

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2015; Vol. 19, No 2, Pages 154-161*

Please cite this article as: Jafari F, Shiasi-Arani K, Talari HR, Talebian F, Khamechi SP, Nekoinejad H, et al. Comparing carotid intima-media thickness between the type 1 diabetes mellitus and healthy individuals. *Feyz* 2015; 19(2): 154-61.

# مقایسه ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید در بیماران دیابت تیپ ۱ با افراد سالم

فاطمه جعفری<sup>۱</sup>، کبری شیاسی آرانی<sup>۱\*</sup>، حمیدرضا طالاری<sup>۲</sup>، فرید طالبیان<sup>۳</sup>، سید پیمان خامه‌چی<sup>۳</sup>، حسن نیکوئی نژاد<sup>۴</sup>، حسین اکبری<sup>۵</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** افزایش ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید (cIMT) یک مارکر اولیه برای شناسایی تغییرات آترواسکلروتیک دیواره شریان‌ها است. هدف از این مطالعه تعیین cIMT در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت تیپ ۱ و مقایسه با افراد سالم است.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه مورد-شاهدی حاضر بر روی ۳۴ بیمار مبتلا به دیابت تیپ ۱ و ۳۳ فرد سالم با معیار ورود طول مدت ابتلا به دیابت بیشتر از یک سال و معیارهای خروج شامل مصرف داروهای ضد فشارخون، کم‌کننده لیپید و یا دخانیات، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی-عروقی، وجود عوارض دیابت یا بیماری مزمن در شهر کاشان طی سال ۱۳۹۲ انجام شد. وزن، قد، فشارخون و cIMT افراد اندازه‌گیری شد. هم‌چنین، تست‌های آزمایشگاهی شامل HbA1c، FBS، و لیپیدها انجام شد.

**نتایج:** در مطالعه حاضر ۶۷ نفر (۳۴ فرد دیابتی و ۳۳ فرد سالم) ارزیابی شدند. میانگین مدت ابتلا به دیابت  $76/03 \pm 51/44$  ماه بود. میانگین سن افراد سالم  $15/35 \pm 5/73$  سال و افراد بیمار  $15/25 \pm 7/94$  سال بود. میانگین cIMT افراد سالم  $0/439 \pm 0/06$  میلی‌متر و در افراد بیمار  $0/478 \pm 0/05$  میلی‌متر بود ( $P=0/005$ ). هم‌چنین، حداکثر cIMT در بیماران بیش از گروه کنترل بود ( $P=0/01$ ). رگرسیون خطی چندگانه نشان داد cIMT در گروه دیابت به‌طور متوسط  $0/012$  واحد بیشتر از گروه سالم است و به ازای هر یک واحد افزایش HbA1c مقدار cIMT  $0/012$  افزایش می‌یابد.

**نتیجه‌گیری:** میانگین cIMT در بیماران دیابت تیپ ۱ بیش از گروه کنترل بوده و دارای همبستگی مثبت با مدت دیابت است، اما با پروفاایل لیپیدی، فشارخون و اندکس توده بدنی همبستگی ندارد.

**واژگان کلیدی:** دیابت تیپ ۱، ضخامت اینتیمای مدیای کاروتید، HbA1c، آترواسکلروز

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۴، صفحات ۱۶۱-۱۵۴

## مقدمه

افزایش ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید (carotid intima-media thickness or cIMT) یک مارکر اولیه برای شناسایی تغییرات ساختاری آترواسکلروتیک در دیواره شریان‌ها محسوب می‌شود. cIMT یک عامل پیش‌گویی‌کننده قوی برای رویدادهای عروقی آینده است و با فراصوت (Ultrasound) اندازه‌گیری می‌شود [۵]. افزایش ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید از عوامل مور در بروز سکتته مغزی و قلبی است [۶]. هم‌چنین، افزایش بروز سکتته ایسکمیک در بیماران دیابتی گزارش شده است [۳]. ابتلا به دیابت ممکن است ریسک فاکتور اصلی برای ضخیم‌شدگی و سخت شدن دیواره شریان کاروتید مشترک باشد [۷]. در یک مطالعه نشان داده شده است که داروی پیوگلیتازون، جدا از کنترل قند خون، موجب کاهش ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود [۸]. تاکنون مطالعات محدودی در مورد ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید در کودکان انجام شده است [۱۱، ۱۰-۹]. نشان داده شده است که ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید در کودکان مبتلا به دیابت تیپ ۱ در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است. هم‌چنین، در افراد گروه دیابتی این مطالعه اتساع وابسته به جریان خون کمتری در شریان براکیال نسبت به گروه کنترل دیده شده که نشان‌دهنده وجود اختلال عملکرد اندوتلیال در

دیابت شیرین ریسک فاکتور مهمی برای بیماری‌های قلبی و عروقی محسوب می‌شود. در مبتلایان به دیابت تیپ ۱ پیشرفت تصلب شراین (آترواسکلروز) بیشتر از افراد سالم می‌باشد [۱]. از طرفی براساس مطالعات اپیدمیولوژیک در بیماران دیابتی تیپ ۱، خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در آینده ۲ تا ۴ برابر [۲] و خطر حمله قلبی حدود ۱/۸ تا ۶ برابر افراد غیردیابتی است [۳]. از آنجایی‌که فرآیند آترواسکلروز در دوران کودکی شروع می‌شود [۴]، کودکان مبتلا به دیابت تیپ ۱ ممکن است به‌طور خاص‌تری در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی اولیه باشند [۴، ۱].

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> استادیار، گروه میکروب و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۵</sup> استادیار، گروه بهداشت عمومی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۱۵۵۵۸۰۱۹۰ | دورنویس: ۰۳۱۵۵۵۸۰۱۸۹

پست الکترونیک: kobra.shiasi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۲۴ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۱۰/۲۵

اجرای مطالعه، افراد به منظور انجام سونوگرافی به کلینیک رادیولوژی پزشکی متخصص رادیولوژی مجری طرح فرستاده شده و مقدار IMT شریان کاروتید مشترک با دستگاه Medison V20 و color Doppler, south Korea option Automatic IMT سنجیده و ارزش گذاری شد. به علاوه، وزن، قد، و فشارخون افراد اندازه گیری شد. هم چنین، از بیماران و گروه شاهد ۳ سی سی خون گرفته شده و به آزمایشگاه فرستاده شد. تست های آزمایشگاهی شامل FBS, CBC, HbA1c, TG, کلاسترول تام، LDL, HDL, VLDL، و کراتینین انجام شد. برای انجام آزمایشات فوق ۱۲ ساعت ناشتایی رعایت شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار در مورد متغیرهای کمی و درصد و نسبت در مورد متغیرهای کیفی) و در نهایت آزمون های مجذور کای و دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. هم چنین با استفاده از ضرایب همبستگی پیرسون به بررسی همبستگی دو متغیره پرداخته و از رگرسیون چند متغیره به منظور بررسی اثرات تمام عوامل موثر بر ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید مشترک (cIMT) پرداخته شد. ملاحظات اخلاقی شامل ارائه درست داده ها، رعایت صداقت و امانت و محرمانه نگه داشتن اطلاعات افراد مورد توجه قرار گرفت.

#### نتایج

در مجموع ۶۷ نفر (۳۴ فرد مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۳۳ فرد سالم) مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد، ۳۳ نفر مونث (۴۹/۳ درصد) و ۳۴ نفر مذکر (۵۰/۷ درصد) بودند. میانگین مدت ابتلا به دیابت  $51/44 \pm 76/03$  ماه بود. جدول شماره ۱ مشخصات عمومی و آزمایشگاهی افراد در دو گروه مورد مطالعه را نشان می دهد. دو گروه از نظر سن، وزن، و اندکس توده بدنی (BMI) مشابه بودند. افراد دیابتی در مقایسه با افراد سالم کلاسترول تام بالاتر و LDL کمتر داشتند، اما تفاوت دو گروه از نظر HDL و VLDL معنی دار نبود (به ترتیب  $P=0/085$  و  $P=0/573$ ). میانگین کراتینین سرم افراد سالم  $1/02 \pm 0/24$   $\mu\text{mol/l}$  و در افراد بیمار  $0/88 \pm 0/138$   $\mu\text{mol/l}$  بود ( $P=0/005$ ). به علاوه، میانگین کراتینین ادرار افراد سالم  $186/36 \pm 106/24$  mg/dl و در افراد بیمار  $136/37 \pm 57/78$  mg/dl بود ( $P=0/021$ ). میانگین ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید در افراد دیابتی بیش از افراد سالم ( $0/478 \pm 0/05$  میلی متر در برابر  $0/439 \pm 0/06$  میلی متر) بود ( $P=0/005$ ). هم چنین، حداکثر ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید افراد دیابتی بیش از افراد سالم بود ( $P=0/01$ ).

آنها است. این اختلال می تواند زمینه ساز پیشرفت اولیه آترو-اسکلروز در آنها باشد [۱]. مطالعه ای اتابک و همکاران نیز موید افزایش قابل توجه cIMT در کودکان و نوجوانان دیابتی نسبت به گروه کنترل است [۷]. البته در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ در این زمینه یافته ها متناقض است. با اینکه مطالعات زیادی نشان می دهند که cIMT در کودکان [۹-۱۱،۱]. نوجوانان و بالغین مبتلا به دیابت تیپ ۱ [۱۲-۱۶،۷] به طور مشخصی در مقایسه با افراد سالم هم سن و سال بالاتر است، اما برخی مطالعات اشاره کرده اند که تفاوت معنی داری بین میانگین cIMT در بالغین، نوجوانان [۱۸،۱۷] و کودکان مبتلا به دیابت تیپ ۱ [۱۹] نسبت به افراد سالم هم سن وجود ندارد؛ به همین دلیل مطالعات بیشتری نیاز است تا به زمینه های بروز و شرایط افزایش cIMT در بیماران دیابتی تیپ ۱ پی ببریم و واضح است که افزایش cIMT در کودکان دیابتی تیپ ۱ ممکن است گام اولیه در پیشرفت فرآیند آترواسکلروز باشد [۹]. لذا، در این مطالعه بر آن شدیم که به مقایسه ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت تیپ ۱ با افراد سالم پردازیم.

#### مواد و روش ها

مطالعه مورد-شاهدی (case-control) حاضر بر روی ۳۳ بیمار دیابتی تیپ ۱ و ۳۳ نفر از افراد سالم در شهر کاشان طی سال ۱۳۹۲ انجام شد. معیارهای ورود شامل عدم مصرف دخانیات و داروهای ضد فشارخون و کم کننده لیپید [۲۰،۱۱]، عدم سابقه خانوادگی بیماری های قلبی و نیز طول مدت ابتلا به دیابت تیپ ۱ بیشتر از یک سال بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: وجود هر یک از بیماری های کبد، کلیه، مفاصل، متابولیسمی، اندوکرینی، قلبی-عروقی و سرطان. نمونه ها شامل تمام مراجعین مبتلا به دیابت تیپ ۱ مرکز دیابت کاشان بوده است. نمونه گیری به روش یک مرحله ای، غیر احتمالی و مبتنی بر هدف انجام شد. محاسبه حجم نمونه بر اساس مطالعه ای بوده است که مقایسه اندازه IMT را در دو گروه بیماران دیابتی تیپ ۱ و افراد سالم انجام داده [۷] و مشاهده شده که میانگین و انحراف معیار IMT در افراد دیابتی  $0/48 \pm 0/06$  و در افراد سالم  $0/43 \pm 0/07$  می باشد. بادر نظر گرفتن اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۰ درصد حداقل نمونه لازم ۳۳ نفر در هر گروه محاسبه گردید. افراد گروه شاهد با در نظر گرفتن فاکتورهای هم سان سازی سن، جنس و BMI انتخاب شدند. افراد گروه شاهد پس از جلب مشارکت ایشان، به پزشک فوق تخصص مجری طرح ارجاع داده شدند. طی

افراد سالم بیشترین همبستگی معنی‌دار بین میانگین قطر اینتیمای شریان کاروتید و نیز حداکثر قطر اینتیمای شریان کاروتید با کراتینین ادرار بوده است. از سوی دیگر در افراد بیمار بیشترین همبستگی معنی‌دار بین میانگین قطر اینتیمای شریان کاروتید و نیز حداکثر قطر اینتیمای شریان کاروتید با مدت دیابت بوده است. به‌منظور کنترل اثر متغیرها بر حداکثر مقادیر ضخامت اینتیمای-مدیا کاروتید (max cIMT) در بیماران، با توجه به آنالیزهای دو به دوی انجام شده، متغیرهایی که مقدار p ارتباط آنها با max cIMT به‌میزان کمتر از ۰/۰۵ بود (شامل سن، مدت دیابت، HbA1c، کراتینین ادرار و GFR)، وارد رگرسیون خطی چندگانه با روش backward شدند که در نهایت متغیرهای کراتینین ادرار، GFR و HbA1c در مدل باقی ماندند (جدول شماره ۳). با توجه به یافته‌ها می‌توان این‌گونه بیان کرد که به‌طور متوسط مقدار max cIMT در گروه دیابت ۰/۰۱۳ واحد بیشتر از گروه سالم است و به‌ازای هر یک واحد افزایش کراتینین ادرار، مقدار max cIMT به‌میزان کمتر از ۰/۰۰۱ واحد افزایش می‌یابد. از طرف دیگر به‌ازای هر یک واحد افزایش GFR، مقدار max cIMT به‌میزان ۰/۰۰۲ واحد و به‌ازای هر یک واحد افزایش HbA1c مقدار max cIMT ۰/۰۱۲ واحد افزایش می‌یابد. هم‌چنین، اثر متغیرها (شامل سن، مدت دیابت، HbA1c و GFR) بر میانگین ضخامت اینتیمای-مدیا کاروتید (mean cIMT) در بیماران، به‌روش رگرسیون خطی چندگانه با روش backward بررسی شد که در نهایت متغیرهای GFR و HbA1c در مدل باقی ماندند (جدول شماره ۳ و ۴). می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که در حضور متغیرهای مخدوش‌کننده فوق، به‌طور متوسط مقدار mean cIMT در گروه دیابت ۰/۰۱۲ واحد بیشتر از گروه سالم است و به‌ازای هر یک واحد افزایش HbA1c مقدار mean cIMT ۰/۰۱۲ واحد افزایش می‌یابد و به‌ازای هر یک واحد افزایش GFR، مقدار mean cIMT به‌میزان ۰/۰۰۲ کاهش می‌یابد ( $R^2: ۰/۳۱۵$ ). بیشترین همبستگی HbA1c در افراد سالم و بیمار با تری‌گلیسیرید خون و در مرحله بعد با VLDL بوده است.

جدول شماره ۱- مشخصات عمومی و آزمایشگاهی افراد در دو گروه

مورد مطالعه			
متغیر	گروه‌ها	$\bar{X} \pm SD$	P
سن (سال)	سالم	۱۵/۳۵±۵/۷۳	۰/۹۵۴
	بیمار	۱۵/۲۵±۷/۹۴	
قد (m)	سالم	۱۵۸±۱۷	۰/۰۳۱
	بیمار	۱۴۹±۱۸	
وزن (kg)	سالم	۵۵/۵۷±۲۰/۸۷	۰/۲۹۷
	بیمار	۵۰/۶۱±۱۷/۶۲	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	سالم	۲۱/۱۴±۴/۶۵	۰/۴۵۹
	بیمار	۲۲/۰۲±۴/۹۳	
کلسترول (mmol/l)	سالم	۱۵۷/۶۲±۲۴/۷	۰/۰۱۹
	بیمار	۱۷۲/۵۶±۲۶/۱	
TG (mmol/l)	سالم	۸۰/۲۶±۳۵/۶۵	۰/۸۹۶
	بیمار	۸۱/۳۵±۳۲/۳	
HDL (mmol/l)	سالم	۳۷/۹۳±۷/۱۴	۰/۰۸۵
	بیمار	۴۱/۱۵±۷/۹	
LDL (mmol/l)	سالم	۱۰۳±۱۸/۲۳	۰/۰۱۵
	بیمار	۱۱۵/۰۹±۲۱/۰۹	
VLDL (mmol/l)	سالم	۱۶/۷۹±۶/۸	۰/۵۷۳
	بیمار	۱۵/۸۵±۶/۷۱	
HbA1C	سالم	۴/۸±۰/۸	P<۰/۰۰۱
	بیمار	۷/۸۶±۱/۶۲	
حداکثر cIMT (mm)	سالم	۰/۴۶۵±۰/۰۵	۰/۰۱۸
	بیمار	۰/۵۰۱±۰/۰۶	
میانگین cIMT (mm)	سالم	۰/۴۳۷±۰/۰۵	۰/۰۰۵
	بیمار	۰/۴۷۸±۰/۰۵	

جدول شماره ۲ ضریب همبستگی خطی بین ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید مشترک با متغیرهای مختلف را نشان می‌دهد. نتایج جدول مذکور نشان می‌دهد در افراد سالم همبستگی معنی‌داری بین میانگین و نیز حداکثر ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید مشترک با متغیرهای سن، قد، وزن، BMI، HbA1c، فشارخون سیستولی و دیاستولی، سطح لیپیدهای سرم، مقدار هموگلوبین و نیز مقدار پروتئین ادرار وجود ندارد. در

جدول شماره ۲- ضریب همبستگی خطی بین متوسط و حداکثر ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید مشترک با متغیرهای مختلف در گروه- های مطالعه

متغیر	سالم				بیمار			
	شریان کاروتید مشترک (میانگین)	شریان کاروتید مشترک (میانگین)	شریان کاروتید مشترک (حداکثر)	شریان کاروتید مشترک (حداکثر)	شریان کاروتید مشترک (میانگین)	شریان کاروتید مشترک (میانگین)	شریان کاروتید مشترک (حداکثر)	شریان کاروتید مشترک (حداکثر)
	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی	P
سن	۰/۲۶۴	۰/۲۳۵	۰/۲۷۷	۰/۲۱۲	۰/۳۷۳	۰/۴۲	۰/۳۹۶	۰/۰۳۰
قد	۰/۳۶۳	۰/۰۹۷	۰/۳۷۰	۰/۰۹۰	۰/۱۴۲	۰/۴۵۶	۰/۲۰۹	۰/۲۶۷
وزن	۰/۲۳۷	۰/۲۸۸	۰/۳۲۸	۰/۱۳۷	۰/۲۵۰	۰/۱۸۴	۰/۲۹۶	۰/۱۱۲
BMI	۰/۱۵۱	۰/۵۰۲	۰/۲۴۵	۰/۲۷۱	۰/۲۴۶	۰/۱۹۰	۰/۲۵۰	۰/۱۸۳
HbA1c	-۰/۰۱۴	۰/۹۵۱	۰/۰۰۱	۰/۹۹۸	۰/۵۲۰	۰/۰۰۳	۰/۴۵۸	۰/۰۱۱
سیستول	۰/۲۱۹	۰/۳۲۷	۰/۲۲۶	۰/۳۱۳	۰/۴۲۶	۰/۰۱۹	۰/۳۹۶	۰/۰۳۰
دیاستول	۰/۳۷۱	۰/۳۵۵	۰/۳۵۵	۰/۱۰۵	-۰/۱۷۲	۰/۳۶۵	-۰/۱۳۷	۰/۴۷۱
Cr	۰/۴۲۰	۰/۰۵۱	۰/۴۸۴	۰/۰۲۲	-۰/۱۵۸	۰/۴۰۵	-۰/۱۵۰	۰/۴۲۸
Cholesterol	-۰/۰۷۵	۰/۷۳۹	۰	۱	۰/۱۷۱	۰/۳۶۷	۰/۱۹۷	۰/۲۹۸
TG	-۰/۱۷۱	۰/۴۴۷	-۰/۱۵۷	۰/۴۸۶	-۰/۱۰۵	۰/۵۷۹	-۰/۰۳۳	۰/۸۶۱
HDL	-۰/۱۵۴	۰/۴۹۵	-۰/۱۳۳	۰/۵۵۴	۰/۱۲۶	۰/۵۰۸	۰/۱۰۱	۰/۵۹۷
LDL	۰/۰۱۵	۰/۹۴۶	۰/۱۰۱	۰/۶۵۶	-۰/۳۳۹	۰/۰۶۷	-۰/۳۷۷	۰/۰۶۹
VLDL	-۰/۱۶۴	۰/۴۶۶	-۰/۱۵۳	۰/۴۹۶	-۰/۰۳۷	۰/۸۴۶	۰/۰۶۳	۰/۷۴۱
GFR	-۰/۴۲۲	۰/۰۵۱	-۰/۵۳۶	۰/۰۱۰	۰/۳۵۴	۰/۰۵۵	۰/۴۰۹	۰/۰۲۵

جدول شماره ۳- رگرسیون خطی چندگانه برای میانگین cIMT

مدل	B	خطای معیار	بتا (β)	t	p
ثابت	۰/۶۵۶	۰/۰۸۹		۷/۳۸۴	۰/۰۰۱
گروه	۰/۰۱۲	۰/۰۲۰	۰/۱۰۸	۰/۶۱۶	۰/۵۴۰
HbA1c	۰/۰۱۲	۰/۰۰۵	۰/۴۰۹	۲/۳۵۲	۰/۰۲۲
GFR	-۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	-۰/۳۶۰	-۳/۲۰۵	۰/۰۰۲

جدول شماره ۴- رگرسیون خطی چندگانه برای حداکثر cIMT

مدل	B	خطای معیار	بتا (β)	t	P
ثابت	۰/۶۱۲	۰/۱۱۵		۵/۳۴۳	۰/۰۰۱
گروه	۰/۰۱۳	۰/۰۲۱	۰/۱۱۰	۰/۶۴۴	۰/۵۲۲
HbA1c	۰/۰۱۲	۰/۰۰۵	۰/۴۰۱	۲/۳۸۳	۰/۰۲۱
کراتینین ادرار	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۲۵۱	۱/۹۳۱	۰/۰۵۹
GFR	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	-۰/۲۹۷	-۲/۳۱۵	۰/۰۲۴

بحث

بیماران دیابتی تیپ ۲ نشان می‌دهد، IMT در این بیماران با افراد غیردیابتی متفاوت است [۲۳-۲۱]. در مطالعه‌ای هم که به بررسی "اپیدمیولوژی دیابت و عوامل مداخله‌کننده و عوارض آن" پرداخته است پس از گذشت ۶ سال از شروع پژوهش نشان داده شد که بیماران دیابتی تیپ ۱ (با متوسط سن ۳۵ سال) نسبت به

مطالعه حاضر نشان داد که میانگین و حداکثر cIMT در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت تیپ ۱ بیش از گروه کنترل است. مطالعات زیادی در مورد ضخامت اینتیمای شریانی (IMT) در بیماران دیابتی انجام شده است. این تحقیقات در

که هایپرگلیسمی مزمن در دوران کودکی می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور خطر مجزا باعث ماکروآنژیوپاتی شود [۱۲] و لذا در پیشرفت آترواسکلروز در طولانی‌مدت موثر باشد [۲۶]. از آن‌جا که پیشرفت IMT کاروتید به فاکتورهای خطری نظیر فشارخون سیستولی بالا، کلسترول تام [۹]، مصرف سیگار و توده بدنی بالا [۲۴] وابسته است، در این مطالعه بیماران انتخاب شدند که فاقد فاکتورهای خطر مزبور و نیز فاقد عوارض دیابت بودند. در مطالعه‌ای که توسط Schwab و همکاران انجام شده، ۹۴ کودک مبتلا به دیابت تیپ ۱ و ۴۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل از لحاظ ضخامت شریان کاروتید مورد ارزیابی قرار گرفتند. در مقایسه با گروه کنترل، cIMT و فشار خون سیستولی به‌طور قابل توجهی در گروه بیماران بیشتر بود، اما یک کاهش در سطح پروفایل لیپیدی آتروژنیک مشاهده شد. در نتیجه این مطالعه بیان می‌کند که در افراد دیابتی تیپ ۱ که قند خون‌شان به‌خوبی کنترل شده و طبیعی است، فشار خون سیستولی نسبت به دیس‌لیپیدمی در شروع آتروژن فاکتور مهمتری است، به‌علاوه، مشخص شد که دیابت تیپ ۱ یک فاکتور خطر در ابتلا به آترواسکلروز است که پیشرفت آن به‌وسیله IMT مشخص می‌شود [۱۲]. در مطالعه Jarvisalo و همکاران نیز ۵۰ کودک مبتلا به دیابت تیپ ۱ و ۳۵ کودک به‌عنوان گروه کنترل از لحاظ ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید مورد ارزیابی قرار گرفتند؛ شواهد نشان دهنده افزایش cIMT در کودکان دیابتی نسبت به گروه کنترل بود. در مجموع این مطالعه نشان داد که ابتلا به دیابت تیپ ۱ یک فاکتور خطر غیروابسته برای افزایش cIMT در کودکان است [۱۰]. در مطالعه دیگری که توسط Heilman و همکاران انجام شد، ضخامت لایه اینتیمای مدیای عروق کاروتید در ۳۰ نفر از افراد مبتلا به دیابت تیپ ۱ و ۳۰ نفر سالم اندازه‌گیری شد. مشاهدات این گروه نشان داد که IMT و (IMT-SDS Intima Media Thickness) Standard Deviation Score در کودکان دیابتی به‌طور قابل توجهی از گروه کنترل بیشتر است. هم‌چنین، بین IMT SDS و HbA1C یک ارتباط مثبت فزاینده وجود داشت. در مجموع این مطالعه نشان داد در دیواره سرخرگی کودکان دیابتی تیپ ۱ تغییرات عملکردی و ساختاری مرتبط با آترواسکلروز زیادتر است [۱۱]. این مطالعه چندین محدودیت دارد که مهم‌ترین آن طراحی مورد-شاهدی است. تعداد کم شرکت‌کنندگان محدودیت دوم مطالعه است؛ هرچند براساس هم‌راستایی بعضی نتایج با مطالعات دیگر به‌نظر نمی‌رسد که تعداد نمونه‌ها بتواند اعتبار یافته‌های گزارش شده را مخدوش کند. محدودیت دیگر مطالعه عدم ارزیابی سایر فاکتورهای انتهایی موثر در بیماری‌های قلبی-

افراد سالم افزایش ضخامت IMT کاروتید دارند [۲۴]. به‌علاوه، در مطالعه Yamasaki و همکاران که بر روی بیماران دیابتی تیپ ۱ (۴ تا ۲۵ ساله) انجام شده است نیز نتایج مشابهی به‌دست آمد [۱۳]. لیکن نتایج مطرح شده برای IMT شریان کاروتید در کودکان دیابتی تیپ ۱ تاکنون ضد و نقیض بوده است. برخی از مطالعات بیان کرده‌اند که IMT کاروتید در کودکان مبتلا به دیابت تیپ ۱ افزایش می‌یابد [۲۵، ۱۰، ۱]. اما برخی دیگر این افزایش را مشاهده نکرده‌اند [۲۰، ۱۹]. هم‌سو با برخی از مطالعات ذکر شده، در پژوهش ما نیز IMT شریان کاروتید در بیماران دیابتی تیپ ۱ در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت. اگرچه بررسی ما هم‌راستا با بعضی مطالعات دیگر افزایش IMT کاروتید را در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ تایید می‌کند، اما باید به این نکته توجه کرد که علت تفاوت یافته‌ها در مورد IMT کاروتید در بیماران دیابتی تیپ ۱ می‌تواند مربوط به جمعیت مورد مطالعه و روش انجام کار باشد. به‌عنوان مثال، در حالی که برخی از مطالعات از سونوگرافی اتوماتیک و برخی از سونوگرافی دستی استفاده کرده‌اند، در بعضی پژوهش‌های دیگر از سونوگرافی با کیفیت بالا و در بعضی دیگر از سونوگرافی با کیفیت متوسط بهره جسته‌اند. سایر علل توجیه‌کننده شامل تفاوت نژادهای مورد مطالعه، تفاوت عادات تغذیه‌ای [۹] و فقدان یک روش استاندارد ثبت شده برای اندازه‌گیری ضخامت کاروتید مشترک می‌باشد [۲۶]. در هر حال، افزایش IMT کاروتید گروه بیمار در مقایسه با گروه سالم می‌تواند نشانه‌ای بر ایجاد آترواسکلروز پنهان (sub-clinical) در این بیماران (کودکان و بزرگسالان) بوده و همبستگی معنی‌دار آن با بالا بودن مزمن قند خون و مدت دیابت این نکته را به ذهن متبادر می‌سازد که با کنترل شدید قند خون ممکن است بهبود در IMT کاروتید حاصل شود [۲۴]. در حالی که در برخی پژوهش‌ها ارتباطی بین درصد هموگلوبین گلیکوزیله شده (HbA1c) و IMT کاروتید در کودکان دیابتی تیپ ۱ مشاهده نشده است [۱۰، ۹] و بعضی نیز کاهش IMT کاروتید را مستقل از کنترل طولانی قند خون می‌دانند [۸]. در مطالعه ما بین HbA1c و IMT کاروتید در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ همبستگی متوسطی وجود داشت ( $r=0/52$ ). این یافته، هم‌سو با سایر مطالعاتی است که بیان می‌کنند کاهش متوسط در HbA1c [۲۴] و کنترل شدید قند خون در آینده [۲۷] با کاهش پیشرفت IMT در بیماران دیابتی تیپ ۱ همراه است. حتی نتایج یک پژوهش نشان می‌دهد میانگین HbA1c در خانم‌های زیر ۱۸ سال مبتلا به دیابت تیپ ۱، می‌تواند پیش‌بینی‌کننده میزان IMT کاروتید آنها باشد [۲۸]. به‌علاوه، مطالعه Schwab و همکاران بیان می‌کند

همبستگی وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

مقاله فوق حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۹۰۹۵ مصوب معاونت محترم پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد. با سپاس از همکاری بی‌دریغ آقای دکتر دولتی و همچنین با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان که ما را در انجام این تحقیق یاری دادند.

### References:

- [1] Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109(14): 1750-5.
- [2] 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; 16(2): 434-44.
- [3] Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 355-9.
- [4] Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *J Cardiovasc Nurs* 2007; 22(3): 218-53.
- [5] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4): 459-67.
- [6] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5): 1432-7.
- [7] Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006-49; 74(1): 33-40.

عروقی نظیر hsCRP است. پیشنهاد می‌شود سایر مطالعات روی گروه‌های بزرگ و در جوامع مختلف به شکل کوهورت انجام شده و نیز بررسی‌ها در فواصل زمانی مختلف روی یک دسته از بیماران تکرار شود.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین IMT کاروتید دارای همبستگی مثبت با مدت دیابت تیپ ۱ است، اما بین IMT کاروتید با پروفایل لیپیدی، فشارخون و BMI

- [8] Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübben G, Konrad T, et al. Pioglitazone Decreases Carotid Intima-Media Thickness Independently of Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From a Controlled Randomized Study. *Circulation* 2005-41; 111(19): 2525-31.
- [9] Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, et al. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007-19; 92(6): 2053-7.
- [10] Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002-32; 51(2): 493-8.
- [11] Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J, et al. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84(2): 168-73.
- [12] Schwab KO, Doerfer J, Krebs A, Krebs K, Schorb E, Hallermann K, et al. Early atherosclerosis in childhood type 1 diabetes: role of raised systolic blood pressure in the absence of dyslipidaemia. *Eur J Pediatr* 2007; 166(6): 541-8.
- [13] Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994-30; 43(5): 634-9.
- [14] Yokoyama H, Yoshitake E, Otani T, Uchigata Y, Kawagoe M, Kasahara T, et al. Carotid atherosclerosis in young-aged IDDM associated with diabetic retinopathy and diastolic blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 21(2-3): 155-9.
- [15] Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutetakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care* 1998; 21(6): 1004-7.

- [16] Frost D, Beischer W. Determinants of carotid artery wall thickening in young patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15(10): 851-7.
- [17] Yavuz T, Akcay A, Omeroglu RE, Bundak R, Sukur M. Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(8): 1131-6.
- [18] Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villarroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(2): 181-6.
- [19] Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4): 661-5.
- [20] Harrington J, Pena AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2010; 156(2): 237-41.
- [21] Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1812-8.
- [22] Hunt KJ, Williams K, Rivera D, O'Leary DH, Haffner SM, Stern MP, et al. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(10): 1845-50.
- [23] Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Leonhardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert G, et al. Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 333-8.
- [24] Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2294-303.
- [25] Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104(24): 2943-7.
- [26] Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: the role of carotid intima-media thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 667-73.
- [27] Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS, Lindblad LEL, Jensen-Urstad MT. Early Atherosclerosis Is Retarded by Improved Long-Term Blood Glucose Control in Patients With IDDM. *Diabetes* 1996; 45(9): 1253-8.
- [28] Larsen JR, Brekke M, Bergengen L, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(4): 776-9.