

Comparison of serum homocysteine levels in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus

Rajabi-Moghadam H¹, Chitsazian Z^{2*}, Zamani B³, Memar M⁴

1- Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

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

3- Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

4- General Physician, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received June 15, 2015; Accepted October 19, 2015

Abstract:

Background: Homocysteine is an amino acid that is produced during the metabolism of the methionine cycle. In previous studies, a causal role of homocysteine in coronary artery disease (CAD) has been investigated; however, the homocysteine level in diabetic and non-diabetic patients with CAD has not yet been compared. This study aimed to investigate this issue.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted on 200 patients with CAD in Kashan Shahid Beheshti Hospital during 2014-2015. Coronary artery disease was confirmed by angiography. Homocysteine levels, blood urea nitrogen, creatinine, hemoglobin A1C and mean blood pressure were measured. Data were analyzed using t-test with SPSS version 16.

Results: In this study, 108 patients (54%) were men. The mean concentrations of hemoglobin A1C in diabetic and non-diabetic patients were 6.69 ± 1.44 and 5.74 ± 0.92 , respectively ($P < 0.001$). Moreover, the mean homocysteine serum levels in diabetic and non-diabetic patients were 19.89 ± 6.86 and 24.35 ± 9.93 $\mu\text{mol/L}$, respectively ($P < 0.001$).

Conclusion: Results of the current study show that the homocysteine serum level in patients with CAD is higher than the normal level and in patients without diabetes is significantly higher than patients with diabetes. Also, in diabetic patients with CAD, the serum creatinine and urine protein levels are higher than those in non-diabetics patients.

Keywords: Diabetes, Coronary artery disease, Homocysteine

*** Corresponding Author.**

Email: z_chitsazian@yahoo.com

Tel: 0098 913 162 2679

Fax: 0098 315 554 1112

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2016; Vol. 19, No 6, Pages 527-532

Please cite this article as: Rajabi-Moghadam H, Chitsazian Z, Zamani B, Memar M. Comparison of serum homocysteine levels in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus. *Feyz* 2016; 19(6): 527-32.

مقایسه سطح سرمی هموسیستئین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری دیابتی و غیردیابتی

حسن رجیبی مقدم^۱، زهرا چیت سزایان^{۲*}، بتول زمانی^۳، مانده معمار^۴

خلاصه:

سابقه و هدف: هموسیستئین یک آمینو اسید تولیدی در چرخه متابولیسم متیونین است. در مطالعات گذشته نقش علیتی هموسیستئین در بروز بیماری عروق کرونری بررسی شده است، اما سطح سرمی هموسیستئین در بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونری مقایسه نشده است. در این مطالعه به بررسی این موضوع پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونری طی سال ۱۳۹۳ در بیمارستان شهید بهشتی کاشان انجام شده است. ابتلای بیماران به بیماری عروق کرونری توسط آنژیوگرافی تأیید شد. سطح سرمی هموسیستئین، BUN، کراتینین، هموگلوبین A1c و میانگین فشار خون بیماران اندازه‌گیری شد.

نتایج: در این مطالعه ۱۰۸ نفر (۵۴ درصد) از بیماران مرد بودند. میانگین غلظت هموگلوبین A1c در بیماران دیابتی $6/69 \pm 1/44$ و در بیماران غیردیابتی $5/74 \pm 0/92$ بود ($P < 0/001$). میانگین سطح سرمی هموسیستئین در بیماران مبتلا به دیابت $19/89 \pm 6/86$ میکرومول بر لیتر و در بیماران غیردیابتی $24/35 \pm 9/93$ میکرومول بر لیتر بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت سطح سرمی هموسیستئین در همه مبتلایان به بیماری عروق کرونری بالاتر از سطح نرمال بوده و در مبتلایان به بیماری عروق کرونری بدون دیابت به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران مبتلا به دیابت بود. در ضمن در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونری میزان کراتینین سرم و پروتئین ادرار بیشتر از بیماران غیر دیابتی بود.

واژگان کلیدی: دیابت، بیماری عروق کرونری، هموسیستئین

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۴، صفحات ۵۳۲-۵۲۷

مقدمه

با توجه به مطالعات اخیر انجام شده و به‌علت اهمیت نقش هموسیستئین در بیماری قلبی، اضافه کردن سطح سرمی هموسیستئین به فرآیند ریسک اسکور (FRC) مطرح شده است تا کیفیت این اسکور بندی ارتقا یابد [۶]. اختلال عملکرد اندوتلیال [۷]، مقاومت به انسولین [۸]، ماکروآنژیوپاتی مانند بیماری‌های قلبی و عروقی [۹، ۱۰] و نفروپاتی [۱۱-۹] می‌توانند علل افزایش هموسیستئین در بیماران دیابتی باشند. یک مطالعه مداخله‌ای جهت تأیید اثر کاهش سطح هموسیستئین با دارو روی ریسک بیماری‌های کرونری انجام شده است، ولی نتیجه مثبتی نداشته است [۱۲]. در یک مطالعه دیگر نشان داده شده است که سطح هموسیستئین در بیماران دیابتی تیپ ۲ بالاتر بوده و همین مسئله باعث افزایش ریسک مرگ و میر در بیماران دیابتی در مقایسه با بیماران غیردیابتی بوده است [۱۳]. در یک مطالعه که بر روی ۱۲۲ بیمار دیابتی نوع ۲ انجام شده، مشخص شد که افزایش سطح هموسیستئین در بیماران دیابتی با شیوع بالاتر عوارض ماکروآنژیوپاتی مانند بیماری‌های قلبی و عروقی و همچنین شیوع بالاتر نفروپاتی ارتباط داشته، ولی با مقاومت به انسولین ارتباط معنی‌داری نداشته است [۹]. در مطالعه Emoto و همکاران نشان داده شده است که سطح هموسیستئین در بیماران دیابتی تیپ ۲ بالاتر بوده، ولی این افزایش سطح با عملکرد کلیوی و میزان مقاومت به انسولین ارتباط معنی‌داری

دیابت نوع دو شایع‌ترین بیماری متابولیک در کل دنیا است [۱]. اختلال عملکرد سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس و مقاومت به انسولین نقش مهمی در مکانیسم ایجاد این بیماری دارد [۲]. دیابت از مهم‌ترین عوامل خطر برای برخی اختلال‌ها نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود [۳]. هموسیستئین یک اسید آمینه غیر پروتئینی دارای گوگرد می‌باشد که یک متابولیت حد واسط متیونین می‌باشد [۴]. مطالعات زیادی نشان داده‌اند افزایش سطح هموسیستئین ریسک بیماری قلبی و عروقی را بالا می‌برد و رابطه بین افزایش سطح هموسیستئین و بیماری دیابت نیز نشان داده شده است [۵].

^۱ استادیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۴ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی، بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۶۲۲۶۷۹

دوره‌نویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیکی: z_chitsazian@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۲۵

انجام پذیرفت و تا زمان تکمیل تعداد نمونه مورد نیاز در هر گروه ادامه پیدا کرد. یک گروه از بیماران علاوه بر ابتلا به بیماری عروق کرونر به دیابت مبتلا داشتند و گروه دیگر از نظر ابتلا به دیابت سالم بودند. پس از کنترل معیارهای ورود و خروج، از بیماران جهت شرکت در مطالعه رضایت اخذ شد. افراد مبتلا به بیماری-های متابولیک و دارای آنومالی‌های مادرزادی کلیه از مطالعه خارج شدند. مشخصات دموگرافیک و سابقه پزشکی بیماران نظیر سن، جنس، قد، وزن، سابقه ابتلا به بیماری، مدت زمان ابتلا به دیابت (در گروه بیماران دیابتی) و فشارخون بیمار در پرسشنامه طراحی شده ثبت شد. از کلیه بیماران ۱۰ سی‌سی خون وریدی تهیه شد و جهت اندازه‌گیری سطح هموسیستین، گلوکز و هموگلوبین A1c و کراتینین ارسال شد. هم‌چنین، نمونه ادرار جهت اندازه‌گیری میزان کراتینین و پروتئین ادرار جمع آوری شد. میزان GFR بیماران با استفاده از فرمول Cockcroft محاسبه گردید. پس از اتمام مطالعه داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ گردید و با استفاده از آمار توصیفی و آزمون t، داده‌ها تجزیه و تحلیل شدند و نتایج به‌صورت $\bar{X} \pm SD$ گزارش شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۲۰۰ بیمار مبتلا به تنگی significant (بیش از ۷۰ درصد) عروق کرونر در دو گروه دیابتی و غیردیابتی مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد ۱۰۸ نفر (۵۴ درصد) از بیماران مرد و ۹۲ نفر (۴۶ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران در گروه دیابتی $58/25 \pm 11/73$ سال و در گروه غیردیابتی $60/85 \pm 11/51$ سال بود و از نظر آماری اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ($P=0/115$). همان‌طور که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است میانگین شاخص توده بدنی در بیماران غیردیابتی مبتلا به تنگی عروق کرونر $(2/26 \pm 79/4)$ به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه دیابتی $(33/23 \pm 78/8)$ بوده است ($P=0/004$). مقایسه غلظت هموگلوبین A1c در بیماران مورد مطالعه نشان داد که در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونر $(69/6 \pm 44/1)$ درصد این مقدار به شکل معنی‌داری بیشتر از گروه غیردیابتی $(74/5 \pm 92/0)$ درصد است ($P < 0/001$). میانگین فشار خون بیماران غیردیابتی $(128/6 \pm 02/11)$ میلی‌متر جیوه) و دیابتی $(127/126 \pm 63/11)$ میلی‌متر جیوه) از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت ($P=0/14$). مقایسه میانگین BUN در بیماران دیابتی $(15/96 \pm 76/6)$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و غیردیابتی $(15/45 \pm 88/4)$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) مبتلا به بیماری عروق کرونر نشان داد که

نداشته است [۱۴]. در مطالعه Smulders و همکاران نیز سطح هموسیستین در بیماران دیابتی و غیردیابتی تفاوت معنی‌داری نداشته، در بیماران دیابتی ریسک بیماری‌های قلبی و عروقی بالاتر بوده، ولی شواهدی از افزایش ریسک رتینوپاتی و آلبومینوری وجود نداشته است [۱۰]. در توکیو مطالعه‌ای انجام شد که نشان داد میزان هموسیستین در بیماران دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی تفاوت معنی‌داری نداشته است، ولی در بیماران دیابتی همراه با ماکروآنژیوپاتی نسبت به بیماران دیابتی بدون ماکروآنژیوپاتی و حتی در مقایسه با گروه کنترل سطح هموسیستین بالاتر بوده است [۱۵]. در مطالعه Oishi و همکاران که بر روی ۳۱ بیمار دیابتی و ۳۷ بیمار غیردیابتی تحت همودایالیز انجام گردید، نشان داده شده است که سطح هموسیستین و کراتینین در بیماران دیابتی نسبت به بیماران غیر دیابتی پایین‌تر بوده، درحالی‌که میزان بیماری‌های آتروسکلروز در بیماران دیابتی به‌طور واضحی بالاتر بوده و هم‌چنین به‌نظر می‌رسد سطح هموسیستین با میزان کراتینین و آلبومین ادرار ارتباط داشته باشد، چون این اندکس‌ها در بیماران دیابتی به‌صورت واضحی پایین‌تر بوده است [۱۶]. در مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که فاقد مشکلات قلبی و عروقی و نفروپاتی بوده‌اند، نشان داده شده است که سطح هموسیستین در بیماران دیابتی نسبت به گروه سالم ۳۵ درصد کمتر بوده و این کاهش می‌تواند به‌علت هیپرگلیسمی مزمن و افزایش ترشح از کلیه‌ها و یا تشدید ترانس‌سولفوریشن کبدی ثانویه به مقاومت انسولین باشد. هم‌چنین، سطح هموسیستین با میزان گلوکز خون رابطه معکوس و با جنس و سن و کراتینین و اسید اوریک و شاخص توده بدن (BMI) و فشار خون سیستولی و دیاستولی رابطه مستقیم داشته است [۱۷]. نتایج متفاوت به‌دست آمده نشان می‌دهد سطح هموسیستین به بیماری کلیوی و بیماری قلبی و عروقی هم‌زمان ارتباط دارد. هم‌چنین، تفاوت‌های ژنتیکی نیز می‌توانند در این تفاوت‌ها دخیل باشد. به‌همین دلیل ما در این مطالعه برآنیم که سطح سرمی هموسیستین، کراتینین سرم و پروتئین ادرار را در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر با و بدون ابتلا به دیابت مقایسه نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر طی سال ۱۳۹۳ در بیمارستان شهید بهشتی کاشان انجام شده است. نمونه‌های مطالعه از بین بیمارانی که تنگی significant (بیش از ۷۰ درصد) عروق کرونر پس از انجام آنژیوگرافی در آنها اثبات شده است، انتخاب شدند. نمونه‌گیری به‌صورت غیر تصادفی

۱۸]. هیپرگلیسمی، استرس اکسیداتیو و برهم خوردن تعادل متابولیسمی از علل اصلی ایجاد اختلال در عروق هستند [۲۱]. همو-سیستین یکی از آمینواسیدها است که در رژیم غذایی روزانه وجود داشته و سطوح افزایش یافته آن در بیماران مبتلا به آترو-اسکلروز مشاهده شده است [۲۲]. مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط سطوح سرمی این آمینو اسید با نتایج متناقضی همراه بوده است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سطح سرمی هموسیستین در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونری برابر با $19/89 \pm 6/86$ میکرومول بر لیتر است که این میزان بالاتر از سطح طبیعی (۵-۱۵ میکرومول بر لیتر) می‌باشد. Soinio و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی ۸۳۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ ۲ انجام داده‌اند، ارتباط سطح سرمی هموسیستین و ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونری را مورد بررسی قرار دادند و مشاهده نمودند که بیماران با سطح سرمی هموسیستین بالاتر از ۱۵ میکرو-مول بر لیتر در معرض خطر بالاتری قرار دارند [۲۳]. در یک مطالعه دیگر، Ebesunun و همکاران ۷۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دوم را از نظر سطح سرمی هموسیستین و ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر در مقایسه با گروه نرمال مورد بررسی قرار دادند و مشخص شد که بیماران دیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونر سطح سرمی هموسیستین بالاتری نسبت به افراد سالم و افراد دیابتی بدون ابتلا به بیماری عروق کرونری دارند [۲۴]. در مطالعه Stehouwer و همکاران که بر روی ۲۱۱ بیمار مبتلا به دیابت انجام پذیرفت، مشخص شد که سطوح افزایش یافته هموسیستین در بیماران دیابتی با افزایش شانس ابتلا به بیماری عروق کرونر و مرگ ناشی از آن همراهی دارد [۱۳]. در یک مطالعه که توسط Araki و همکاران بر روی ۱۳۶ بیمار دیابتی انجام شد، ملاحظه گردید که بیماران با سطح هموسیستین بالاتر در خطر ابتلا به ماکروآنژوپاتی قرار دارند و وقوع حوادث قلبی و عروقی در آنها به شکل معنی‌داری بیشتر است [۱۵]. این نتایج با نتیجه حاصل از مطالعه ما مشابه است. ارتباط سطوح افزایش یافته هموسیستین با حوادث عروقی متعددی نظیر بیماری کرونری زود هنگام، انفارکتوس حاد میوکارد، تنگی عروق کاروتید، سکنه مغزی و وقایع نامطلوب پس از آنژیوپلاستی مشخص گردیده است [۳۲-۲۵]. در بررسی‌های انجام شده مشخص شده است که به ازای هر ۵ واحد افزایش سطح هموسیستین شانس ابتلا به بیماری عروق کرونری در حدود ۲۰ برابر افزایش پیدا می‌کند [۳۳]. اما در مقایسه با سایر ریسک فاکتورهای شناخته شده بیماری عروقی نظیر هیپرکلسترولمی، مصرف سیگار، دیابت شیرین و هیپرتانسیون سطح افزایش یافته هموسیستین قدرت کمتری در ایجاد این بیماری دارد

این مقادیر در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار ندارد ($P=0/85$). با توجه به جدول فوق، سطح سرمی کراتینین در بیماران دیابتی ($1/24 \pm 0/43$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران غیردیابتی ($1/03 \pm 0/26$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بوده است ($P < 0/001$). اما میزان پروتئین ادرار (دیابتی $75/12 \pm 84/15$ و غیردیابتی $11/55 \pm 23/34$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در هر دو گروه از بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر مشابه بوده و تفاوت معنی‌دار ندارد ($P=0/75$). هم‌چنین، با مقایسه سطح سرمی هموسیستین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر مشخص شد که بیماران غیردیابتی به شکل معنی‌داری سطح سرمی بالاتری نسبت به بیماران دیابتی دارند و در هر دو گروه سطح سرمی هموسیستین نسبت به سطح نرمال بالاتر بود.

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

مورد مطالعه			
متغیر	گروه	$\bar{X} \pm SD$	P
سن (سال)	دیابتی	$25/58 \pm 73/11$	0/115
	غیردیابتی	$85/60 \pm 51/11$	
BMI	دیابتی	$23/23 \pm 78/8$	0/004
	غیردیابتی	$2/26 \pm 79/4$	
HgA1c (%)	دیابتی	$69/6 \pm 44/1$	<0/001
	غیردیابتی	$74/5 \pm 92/0$	
(mmhg) BP	دیابتی	$27/126 \pm 63/11$	0/14
	غیردیابتی	$62/128 \pm 02/11$	
کراتینین سرم (mg/dl)	دیابتی	$24/1 \pm 43/0$	<0/001
	غیردیابتی	$03/1 \pm 26/0$	
(mg/dl) BUN	دیابتی	$96/15 \pm 76/6$	0/85
	غیردیابتی	$45/15 \pm 88/4$	
پروتئین ادرار (mg/l)	دیابتی	$75/12 \pm 84/15$	0/75
	غیردیابتی	$55/11 \pm 23/34$	
سرم هموسیستین (mg/dl)	دیابتی	$19/89 \pm 6/86$	<0/001
	غیردیابتی	$24/35 \pm 9/93$	

بحث

دیابت شیرین یکی از بیماری‌های شایع دنیای امروز است که موجب بروز ایجاد طیف گسترده‌ای از عوارض مزمن می‌گردد [۱۸-۲۰]. بیماری‌های دستگاه قلبی و عروقی یکی از علل شایع مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت است. آسیب به دیواره عروق نقش کلیدی در ایجاد عوارض قلبی و عروقی دیابت دارد [۲۰-۲۰].

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مشخص شد که سطح سرمی هموسیستین در همه مبتلایان به بیماری عروق کرونری بالاتر از سطح نرمال بوده و در مبتلایان به بیماری عروق کرونری بدون دیابت به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران مبتلا به دیابت است. در ضمن در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونری میزان کراتینین سرم و پروتئین ادرار بیشتر از بیماران غیر دیابتی بود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان صورت گرفته است؛ لازم است از اعضای آن معاونت تقدیر و تشکر به عمل آید. مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی دکتری پزشکی عمومی سرکار خانم مائده معمار و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۳۵۸ می‌باشد.

References:

- [1] Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr* 2006; 136(4): 977-80.
- [2] Chao M, Zou D, Zhang Y, Chen Y, Wang M, Wu H, et al. Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients. *Endocrine* 2009; 36(2): 268-74.
- [3] Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006; 12(7): RA130-47.
- [4] Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Koch W, Kölling K, Mehilli J, et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(1): 66-73.
- [5] Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJ, 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1): 133-8.
- [6] Veeranna V, Zalwadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, Jacob S, Afonso L. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(10): 1025-33.
- [7] Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 841-8.
- [8] Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance

[۳۴]. در این مطالعه مشاهده شد که سطح سرمی هموسیستین در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونری نسبت به بیماران غیر-دیابتی به شکل معنی‌داری کمتر بوده است. هم‌چنین، شاخص توده بدنی بیماران غیردیابتی نیز به شکل معنی‌داری بیشتر از بیماران دیابتی بود؛ تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است. همان‌گونه که پیش‌تر به آن اشاره شد، دیابت موجب بروز اختلالات متعددی می‌گردد که به آسیب دیواره عروق منتهی می‌شود. با در نظر گرفتن دیابت شیرین به‌عنوان یک ریسک فاکتور قوی در بروز بیماری عروق کرونری می‌توان بخشی از نتایج این مطالعه را تحلیل نمود. ابتلای به دیابت شیرین موجب شده است تا این بیماران در حضور ریسک فاکتورهایی با شدت کمتر به بیماری عروق کرونری مبتلا شوند. با توجه به اینکه مطالعات در این زمینه محدود می‌باشد نتیجه‌گیری در این زمینه نیازمند انجام مطالعات بیشتر در جمعیت‌های بزرگ‌تر و با ویژگی‌های نژادی متفاوت می‌باشد.

- syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1403-10.
- [9] Buyschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000; 23(12): 1816-22.
 - [10] Smulders YM, Rakić M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJ, Odekerken DA, et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 125-32.
 - [11] Davies L, Wilmshurst EG, McElduff A, Gunton J, Clifton-Bligh P, Fulcher GR. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(10): 1805-9.
 - [12] Marti-Carvajal AJ, Solal, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD006612
 - [13] Stehouwer CD, Gall MA, Hougaard P, Jakobs C, Parving HH. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int* 1999; 55(1): 308-14.
 - [14] Emoto M, Kanda H, Shoji T, Kawagishi T, Komatsu M, Mori K, et al. Impact of insulin resistance and nephropathy on homocysteine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 533-8.
 - [15] Araki A, Sako Y, Ito H. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis* 1993; 103(2): 149-57.

- [16] Oishi K, Nagake Y, Yamasaki H, Fukuda S, Ichikawa H, Ota K, et al. The significance of serum homocysteine levels in diabetic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(6): 851-5.
- [17] Mazza A, Bossone E, Mazza F, Distanto A. Reduced serum homocysteine levels in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(2): 118-24.
- [18] Powers AC. Diabetes Mellitus complications. In: Kasper D, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 2015. p. 2422-29.
- [19] Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985; 727: 1-113.
- [20] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-12.
- [21] De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54(4): 599-618.
- [22] Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 230-6.
- [23] Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa 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(2): 94-100.
- [24] Ebesunun MO, Obajobi EO. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases. *Pan Afr Med J* 2012; 12: 48.
- [25] Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, Adami A, Amersey R, Noble MM, et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101(4): 372.
- [26] Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J* 2000; 139(3): 446.
- [27] Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, Conroy R, Graham I, Noble MI. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(4): 1217.
- [28] Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S, Goldenberg I, Leor J, Doolman R, et al. Association of elevated homocysteine levels with a higher risk of recurrent coronary events and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2003; 163(16): 1933.
- [29] Schnyder G, Flammer Y, Roffi M, Pin R, Hess OM. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(10): 1769.
- [30] Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, et al. Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59(4): 529-36.
- [31] Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34(3):632-6.
- [32] Iso H, Moriyama Y, Sato S, Kitamura A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation* 2004; 109(22): 2766-72.
- [33] Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(11): 1203.
- [34] Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliövaara M, Rissanen H, Marniemi J, et al. Hyperhomocystinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med* 2001; 161(13): 1589.