مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره دوم، شماره هشتم، پاییز ۱۳۹۱

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

اثر هیپوکلسیمیا بروی میزان فاکتورهای انعقادی در بیماران دیابتی نوع ۲

میثم مرد سلطانی[۱*]، محمدرضا دایر[۲]، مهناز کسمتی[۳]، حمید علی بهار[۴]، عبدالحسین شمشیرگرزاده[۵]، زهرا نصیرباغبان[۶]

[۱]کارشناس ارشد، مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دزفول، ایران
[۲]استادیار، گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
[۳]دانشیار، گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
[۴]کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی داتشگاه پیام نور مرکز دزفول، ایران
[۵]کارشناسی ارشد، مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دزفول، ایران
[۶]پزشک عمومی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: اختلالات قلبی-عروقی یکی از علل مهم مرگ و میر در بیماران دیابتی شناخته شده اند. مطالعات متعددی نشان می دهد که اختلالات قلبی-عروقی در بیماران دیابتی به دنبال تشکیل ترومبوز های کوچک در درون عروق ایجاد می گردند. مطالعات پیشین ما افزایش معنی دار برخی از فاکتور های انعقادی، کاهش کارایی آبشار های انعقادی و طولانی شدن زمان انعقاد در این بیماران را نشان می دهد. مطالعه حاضر به منظور مطالعه علل طولانی شدن زمان انعقاد در این بیماران و ارتباط با غلظت فاکتورهای انعقادی و نیز میزان کلسیم و برخی از املاح معدنی موجود در پلاسمای بیماران دیابتی نوع ۲ طراحی و انجام گردیده است.

مواد و روش ها: در مطالعه حاضر تعداد ۶۰ بیمار دیابتی نوع ۲ بدون سابقه ابتلا به هر گونه بیماری یا اختلال حاد و یا مزمن به عنوان گروه بیمار و ۳۰ نفر فرد سالم داوطلب به عنوان گروه شاهد انتخاب شده اند. غلظت پلاسمائی میزان قند ناشتا یا FBS، تری گلیسرید یا TG، کلسترول تام یا TC، و یون های Ca^{+}، K^{+}، Na^{+} و یون های فسفات PO_4^{-3} و همچنین فاکتورهای انعقادی شماره های I، II، V، VII، VIII، IX، X، XI به همراه زمان پروترومبین PT و زمان انعقادی APTT اندازه گیری و ضریب همبستگی پیرسون بین پارامترهای مورد سنجش اندازه گیری گردید.

یافته ها: نتایج بدست آمده نشان می دهد که از بین فاکتورهای اندازه گیری شده فاکتورهای II، IX، X، XI، TG و FBS در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری نشان می دهند. کاهش کلسیم و افزایش فسفات پلاسمایی در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم از دیگر یافته های این تحقیق است. مدت زمان APTT طولانی تر در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد و نیز ضریب همبستگی پیرسون معنی دار یون های Ca^{+}، K^{+}، Na^{+} و PO_4^{-3} با پارامتر های انعقادی در این بیماران از دیگر یافته های این مطالعه است.

نتیجه گیری: افزایش فاکتور های انعقادی، کاهش غلظت پلاسمائی کلسیم و افزایش غلظت فسفات در بیماران دیابتی حکایت از ماهیت هتروژن دیابت نوع ۲ حتی در مراحل اولیه دارد. علی رغم افزایش فعالیت ویژه فاکتورهای انعقادی شاید کاهش معنی دار یون های کلسیم و اعمال اثر مهاری آن روی فرآیند انعقاد، علت طولانی شدن زمان APTT باشد. از طرف دیگر کاهش غلظت کلسیم با مکانیزم جبرانی سبب افزایش میزان فاکتور های انعقادی شده تا ناکارآمدی فرآیند انعقاد را اصلاح نماید. بنابر این به نظر می رسد افزایش حاد و ناگهانی در غلظت پلاسمائی کلسیم می تواند دلیل افزایش احتمال تشکیل ترومبوز عروقی و حملات قلبی در این بیماران شود.

کلمات کلیدی: هیپوکلسیمیا، دیابت نوع ۲، فاکتور های انعقادی، اختلالات قلبی-عروقی

مقدمه

دیابت شیرین،امروزه یکی از علل اصلی اختلالات قلبی عروقی در دنیا به شمار می رود (۱۰). امروزه ثابت شده است که دیابت شیرین با افزایش بی رویه گلوکز خون،اختلالات حاد و مزمنی مانند نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی، آترواسکلروزیس و افزایش فشار خون را ایجاد می کند (۷،۹). از نظر پاتوفیزولوژیک هر

ادرس نویسنده مسئول: مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی،دانشکده علوم پزشکی دزفول،خوزستان،اهواز ،ایران
Email: Maysam.mardsoltani@gmail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۲/۱۱
تاریخ پذیرش: ۹۱/۸/۳۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-01-03]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1391.2.8.4.3]

دو نوع دیابت شیرین نوع ۱ و ۲ سبب اختلال در موازنه متابولیت های زیستی نظیر قندها، لیپیدها و فاکتورهای انعقادی گردیده و اختلالات ثانویه ای نظیر اختلالات قلبی عروقی را بوجود می آورند (۱۳-۱۱). از طرفی دیگر اختلالات قلبی عروقی ایجاد شده در بیماران دیابتی پدیده ای تک عاملی نبوده و تنها به هیپرگلیسمی بستگی ندارد بلکه به عوامل متعدد دیگری مانند تغییر در هموستاز انعقادی، تغییر در تعادل دیگر پارامترهای بیوشیمیایی نظیر لیپیدها و املاح معدنی پلاسمایی بستگی دارد (۱۲ ،۱۱). امروزه تغییر در فرآیند هموستاز و افزایش فعالیت ویژه فاکتورهای انعقادی در هر دو نوع دیابت بویژه دیابت نوع ۲ به اثبات رسیده و رابطه بین این تغییرات با بروز اختلالات قلبی عروقی در مطالعات متعدد مشخص شده است (۱۳-۱۱). تجویز داروی ضد انعقاد آسپرین و اثر رقیق سازی آن به منظور جلوگیری از بروز ترومبوزهای درون عروقی به بیماران مبتلا به عوارض قلبی خود شاهدی بر نقش فاکتورهای انعقاد در اختلالات قلبی عروقی است (۵). ماهیت هتروژن اختلالات قلبی عروقی نشان می دهد که با وجود افزایش فعالیت ویژه فاکتور های انعقادی در بسیاری از بیماران دیابتی، اما روند انعقاد و میزان فعالیت آبشارهای انعقادی از سرعت مناسب برخوردار نمی باشد و ناکارآمدی فرآیند انعقادی در بسیاری موارد دیده می شود (۱۱). با این حال سوال پیش روی محققان این است که چرا با وجود ناکارآمدی سیستم انعقادی در افراد دیابتی، احتمال بروز اختلالات قلبی عروقی به مراتب بیشتر از افراد سالم می باشد؟ مطالعات پیشین ما نشان داد که طولانی تر شدن مدت زمان ترومبو پلاستین نسجی (APTT) می تواند در اثر کاهش کوفاکتور های انعقادی V، VIII باشد (۱۳). مطالعات دیگر احتمال حضور فاکتورهای ضد انعقادی نظیر فاکتور مهارکننده فعالیت پلاسمینوژن-۱ و یا دیگر پروتئین های ضد انعقاد در بیماران دیابتی را مطرح می کنند که می توانند مسبب این ناکارآمدی فرآیند انعقاد باشند (۲). از جمله اختلالات مزمن ایجاد شده توسط بیماری دیابت شیرین می توان به نفروپاتی یا نقص در عملکرد کلیه ها اشاره کرد که در اثر هیپرگلیسمی یا افزایش فشار خون عروق کلیوی ایجاد می شود (۲). بررسی ها نشان می دهد که نقص در عملکرد گلومرولی در بیماران دیابتی می تواند به دفع پروتئین و املاح معدنی مانند Ca در ادرار منجر شود (۲). میکروآلبومینوری یا دفع مقادیر کم آلبومین در ادرار در مراحل پیشرفته بیماری تائید کننده این مسئله است (۳). از طرفی در یکی از روش های درمان بیماری دیابت شیرین از طریق تجویز کلسیم خوراکی میزان ترشح هورمون انسولین افزایش می یابد (۱۶). افزایش کلسیم باعث افزایش میزان آزاد سازی انسولین از سلول های بتای جزایر لانگرهانس می شود (۱۷). به علاوه این احتمال وجود دارد که کاهش کلسیم پلاسما در بیماران دیابتی باعث می شود تا غلظت موثر کلسیم برای عمل به عنوان فاکتور انعقادی شماره IV فراهم نشود و لذا سرعت فعالیت آبشارهای انعقادی کمتر از حد لازم باشد (۱۵). با این حال بیشتر محققین بر این باورند که نقش درمانی کلسیم بیشتر در افزایش میزان ترشح انسولین می باشد (۱۸،۱۶). لذا در این مطالعه ما با نگاهی تازه به بررسی دقیق شیوه تغییر فاکتور های انعقادی در افراد دیابتی نوع ۲ و ارتباط آن با تغییر غلظت کلسیم به عنوان فاکتور خطر ساز مهم در اختلالات قلبی عروقی پرداخته شده است تا از این طریق توجیهی منطقی برای خطر بالای اختلالات قلبی عروقی در بیماران دیابتی نوع ۲ به دست آید. در این مطالعه جهت تفسیر منشاء علل تغییرات احتمالی در میزان کلیسم پلاسما، املاح معدنی سدیم، پتاسیم و فسفات نیز مورد سنجش قرار گرفته اند تا در صورت امکان تفسیر مناسبی از تغییرات مشاهده شده ارائه گردد.

مواد و روش ها

انتخاب افراد: در این مطالعه تعداد ۶۰ نفر افراد دیابتی نوع ۲ از بین ۲۰۵۴ بیمار دیابتی عضو درمانگاه دیابت بیمارستان بزرگ دزفول (بیمارستان بزرگ دزفول، استان خوزستان، ایران) بطور تصادفی انتخاب و با گروه شاهد متشکل از ۳۰ نفر از پرسنل بیمارستان بزرگ دزفول، بدون هیچ سابقه بیماری حاد و مزمن، از نظر فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک مقایسه گردیدند. همه بیماران منتخب سابقه ابتلا به بیماری کمتر از ۳ سال داشتند. زمان تشخیص ابتلای افراد به دیابت نوع ۲ برای تمام بیماران بین سال های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۰ بود و محدود سنی تمام افراد شرکت کننده در این مطالعه بین ۴۵ تا ۶۵ سال بود. تمام شرکت کنندگان در این مطالعه از روش اجرایی این مطالعه آگاه شده و در صورت داشتن هرگونه سابقه بیماری

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1391.2.8.4.3]

قلبی عروقی، بیماری عروق محیطی، اختلال انعقادی، نفروپاتی، نوروپاتی، انسولین درمانی، بیماری روحی روانی، استعمال دخانیات از بررسی ها کنار گذاشته شدند. تنها داروی مصرفی توسط بیماران مصرف روزانه یک عدد قرص متفورمین بود. پروتکل اجرایی این مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشکده علوم پزشکی دزفول تایید گردید.

آماده کردن نمونه ها: نمونه گیری در روز آزمایش پس از ۱۲-۸ ساعت ناشتا بودن صورت پذیرفت و میزان ۹cc خون از هر فرد گرفته شد. در مرحله اول پارامترهای بیوشیمیایی در آزمایشگاه استاندارد تشخیص طبی بیمارستان بزرگ دزفول اندازه گیری گردید. برای اندازه گیری فاکتورهای انعقادی، ۲cc از ۹cc کل خون گرفته شده اولیه از افراد در لوله پلاستیکی حاوی ۰/۲cc سیترات سدیم با غلظت M ۰/۱۰۶قرار داده شد و در کمتر از ۲ ساعت در شرایط یخ خشک به آزمایشگاه هماتولوژی بیمارستان فوق تخصصی شفا اهواز (اهواز، استان خوزستان، ایران) منتقل گردید. سپس پلاسمای نمونه ها بوسیله دوپلیکیت سانتریفوژ در g×۱۵۰۰ برای ۱۰ دقیقه در دمای C ° ۱۵تا C ° ۱۸ تهیه و در لوله پروفیلنی در C ° ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد و سپس سنجش فاکتور های انعقادی در زمان مناسب صورت پذیرفت. همه نمونه ها در یک روش دوپلکیت بررسی گردیدند. هر نمونه پلاسما با داشتن همولیز از مطالعه کنار گذاشته شد و نمونه گیری در روزهای بعد برای آن بیمار مجدداً تکرار گردید.

روش های آزمایشگاهی: وزن و قد افراد شرکت کننده با لباس سبک و بدون کفش اندازه گیری گردید و شاخص وزن بدن یا BMI به صورت نسبت وزن (Kg) بر مربع قد (m^2) محاسبه گردید. گلوکوز خون ناشتا (FBS) افراد بوسیله روش آنزیماتیک GOD/PAP توسط کیت آزمایشگاهی ساخت شرکت پارس آزمون (پارس آزمون، کرج، ایران) اندازه گیری گردید. میزان گلوکوز دوبار سنجش شده و بالاتر از ۶/mM/L۱ یا به عبارتی بالای mg/dL ۱۱۰ پلاسما به نوان شاخص دیابتی بودن افراد در نظر گرفته شد. میزان تری گلیسرید (TG)، و کلسترول تام (TC) پلاسما و همچنین مینرال های پلاسمایی Ca^+، Na^+، K^+ و $PO4^{-3}$ بوسیله روش موجود در پروتوکل کیت های ساخت شرکت پارس آزمون (پارس آزمون، کرج، ایران) و روش های معمول آزمایشگاهی اندازه گیری گردید. میزان APTT و زمان پروترومبین (PT) با استفاده از دستگاه آنالیزور ACL۸۰۰۰ (Beckman Coulter; Fullerton, California) با استفاده از کیت های APTT-SP Kit و PT-Fibrinogen HS PLUS ساخت شرکت HemosIL، به ترتیب، اندازه گیری گردید. آنتی ژن von Willebrand factor برای تعیین مقدار آنتی ژنیسیته فاکتور وان ولیبرند در پلاسمای سیتراته بوسیله دستگاه آنالیزور ACL۸۰۰۰ اندازه گیری گردید. همچنین غلظت فیبرینوژن در پلاسمای سیتراته با استفاده از کیت PT-Fibrinogen HS PLUS ساخت شرکت HemosIL توسط دستگاه ACL۸۰۰۰ اندازه گیری گردید. همچنین فعالیت ویژه فاکتور های انعقادی V،II، VII، VIII، IX، X و XI در پلاسمای سیتراته با استفاده از سری کیت های استاندارد HemosIL فاقد فاکتور های V،II، VII، VIII، IX، X و XI با استفاده از دستگاه آنالیزور ACL۸۰۰۰ به ترتیب محاسبه گردید. همه روش آزمایشگاهی بوسیله دستور العمل اخلاقی تهیه شده بوسیله کمیته اخلاقی دانشکده علوم پزشکی دزفول صورت پذیرفت.

آنالیز های آماری: نتایج از نظر آماری آنالیز گردید. به علت تعداد نمونه بالای ۳۰ عدد و قضیه حد مرکزی توزیع نرمال برای تمام نمونه ها در نظر گرفته شد. تفاوت از نظر پارامتر های دموگرافیک، بیوشیمیایی و انعقادی بین گروه سالم و دیابتی بوسیله Independent T-Test بررسی و به صورت Means±SEM ارائه گردید. در ادامه ضریب همبستگی پیرسون بین تمام نتایج سنجش مینرال های پلاسمایی Na^+، K^+، Ca^+، PO_4^{-3} و با میزان فعالیت ویژه فاکتور های انعقادی در افراد دیابتی محاسبه گردید. آنالیز آماری بوسیله نرم افزار SPSS ویرایش ۱۵ انجام پذیرفت. نسبت داده های حذف شده در این مطالعه حداکثر ۷/۵٪ برای کلیه فاکتور های انعقادی بود که تاثیری بر نتایج آماری نداشت. معنا داری مد نظر P <۰/۰۵ برای تمام نتایج آماری در نظر گرفته شد.

یافته ها

جدول شماره ۱ نتایج حاصل از انجام آزمون T-Testمستقل روی داده های جمعیتی و بیوشیمیائی دو گروه بیمار و شاهد را نشان می دهد. همانگونه که در این جدول مشاهده می گردد میزان قند خون ناشتا (FBS) بیماران دیابتی افزایش معنا داری نسبت به گروه شاهد نشان می دهد (P<۰/۰۰۱). غلظت

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1391.2.8.4.3]

یون های Na^+ و K^+ و نیز میزان کلسترول تام (TC) در دو گروه تفاوت معنا داری نشان نمی دهد ولی در عوض یون Ca^{+2} کاهش معنادار (P<۰/۰۱) و یون PO_4^{-3} افزایش معنا دار (P<۰/۰۰۱) را نشان می دهند. همچنین میزان فشار سیستولی و دیاستولی دو گروه تفاوت معنا داری با سطح معنی داری P<۰/۰۰۱ نشان می دهند.

جدول ۱- مقایسه داده های جمعیتی گروههای بیمار و شاهد بکار رفته در این تحقیق به همراه برخی فاکتورهای بیوشیمیائی را نشان می دهد

Demographic and Biochemical Parameters	Mean± Std. Error of Mean		Sig.
	Diabetics (N=60)	Control (N=30)	
Gender (IU dL^{-1} male)	50	52	Ns
Mean age (years)	54.1±1.58	51.66±2.11	Ns
BMI (kg/m^2)	28.65±0.89	25.42±0.36	0.01
FBS (mg dL^{-1})	166.46±13.64	106.66±15.43	0.01
TC (mg dL^{-1})	201.33±6.66	187.53±7.53	Ns
TG (mg dL^{-1})	227.76±17.79	147.46±24.3	0.05
Systolic pressure(mmHg)	132.50±2.01	117.00±1.52	0.001
Diastolic pressure(mmHg)	86.73±0.71	81.29±0.46	0.001
Na (mmol L^{-1})	138.65±0.46	139.22±0.93	Ns
K (mmol L^{-1})	4.11±0.04	4.04±0.11	Ns
Ca(mg/dL)	9.47±.07	9.83±0.08	0.01
$PO4^{-3}$(mg/dL)	4.21±0.03	3.92±0.07	0.001

جدول شماره ۲ نتایج حاصل از اندازه گیری فاکتورهای انعقادی در دو گروه بیمار و شاهد را نشان می دهد. مقایسه این داده ها در دو گروه نشان می دهد که فاکتور های انعقادی شماره II، VII، IX، X و XI در بیماران دیابتی نسبت به گروه شاهد افزایش معنا داری را نشان می دهند در حالی که فاکتورهای انعقادی vWF، I و V تفاوت معنی داری ندارند. از بین فاکتورهای انعقادی فاکتور شماره VIII در بیماران دیابتی کاهش معنی داری (P<۰/۰۰۱) را نشان می دهد. علاوه بر این مدت زمان APTT در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد افزایش معنا داری نشان می دهد در حالی که زمان پروترومبین (PT) تفاوت معنا دار نشان نمی دهد.

جدول شماره ۳ ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شده بین املاح معدنی Na^+، K^+، Ca^+ و PO_4^{-3} و فاکتورهای انعقادی در بیماران دیابت نوع ۲ را نشان می دهد. این نتایج نشان می دهد که پارامترهای انعقادی با املاح معدنی ارزیابی شده در این مطالعه همبستگی معناداری ندارند.

جدول ۲- مقایسه داده های حاصل از سنجش فاکتورهای انعقادی در دو گروه بیمار و شاهد را نشان می دهد

Coagulation Parameters	Mean± Std. Error of Mean		Sig.
	Patient(60)		
vWF (IU/dL)	107/03±3.44	96.58±7.35	0.146
F-I(gr/L)	3.71±0.32	3.58±0.23	0.258
F-II(IU/dL)	101.58±1.43	94/78±1.83	0.0011
F-V (IU/dL)	87.72±1.80	91.31±3.82	0.194
F-VII (IU/dL)	97.32±1.79	93.46±1.32	0.049
F-VIII (IU/dL)	59.22±5.39	92.17±6.30	0.0001
F-IX (IU/dL)	111.86±3.47	88.23±3.78	0.0001
F-X(IU/dL)	106±2.10	99.46±3.27	0.0001
F-XI(IU/dL)	103.00±3.22	83.60±6.67	0.002
APTT	34.81±0.66	29.79±.79	0.001
PT(seconds)	12.42±0.09	12.39±.17	0.861
PTINR	0.94±0.025	0.97±.012	0.751

Correlation (2-tailed Significance)

جدول۳- ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شده بین املاح معدنی و فاکتورهای انعقادی در بیماران دیابتی نوع ۲ را نشان می دهد

	Na	K	PO_4^{-3}	Ca
vWF	-0.157(0.369)	0.008	-0.142(0.409)	
F-I	-0.236(0.173)	0.085	-0.283(0.095)	
F-II	-0.166(0.32)	-0.188	0.194(0.236)	
F-V	-0.2(0.236)	-0.213	0.141(0.398)	
F-VII	-0.159(0.347)	-0.033	0.232(0.161)	
F-VIII	-0.219(0.229)	0.17	0.086(0.633)	
F-IX	0.031(0.862)	-0.096	0.128(0.457)	
F-X	-0.197(0.235)	-0.023	0.296(0.067)	
F-XI	-0.225(0.201)	-0.183	0.109(0.533)	
APTT	0.113(0.499)	-0.127	-0.05(0.763)	
PTINR	0.218(0.189)	0.19	-0.028(0.867)	
PTs	0.17(0.307)	0.125	-0.086(0.602)	

بحث

وجود شرایط هایپرگلیسمی و هایپرتری گلیسریدمی در مراحل اولیه ابتلاء به بیماری دیابت نوع ۲ که مورد تائید این تحقیق نیز می باشد، یکی از ویژگی های دیابت نوع ۲ می باشد (۵). وجود این شرایط می تواند به دلیل کاهش میزان ترشح انسولین از سلول های بتا یا تاخیر در ترشح آن در مقایسه با افراد سالم ایجاد شود. به علاوه دلیل این امر می تواند وجود نقص در گیرنده های انسولین GLUT-۲ باشد (۱۴،۶). مطالعات متعددی

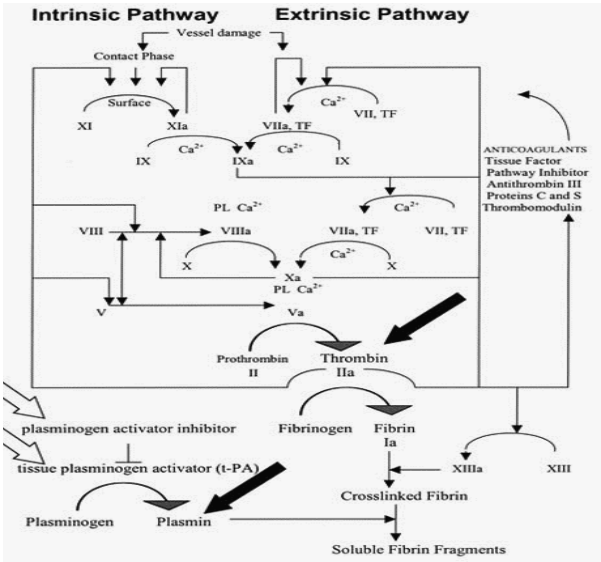
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1391.2.8.4.3]

نشان می دهند که کاهش در عملکرد انسولین، علاوه بر افزایش گلوکز پلاسما می تواند به افزایش میزان تری گلیسرید یا کلسترول پلاسما منجر شود (۱۴،۶). نتایج حاصل از این تحقیق بر طبق جدول شماره ۱ آمده نشان می دهد که در گروه بیمار این مطالعه با وجود بالا بودن میزان گلوکز و تری گلیسیرید خون بیماران در مقایسه با گروه کنترل، میزان کلسترول افزایش معنی داری ندارد و این تائید می کند که گروه بیمار حاضر در این مطالعه در مراحل اولیه ابتلاء به دیابت نوع ۲ قرار داشتند و بنابراین نتایج حاصل برای تفسیر مکانیزم آسیب زائی دیابت در مراحل اولیه قابل استفاده می باشند. از طرفی نتایج ما نشان می دهد که افزایش معنی دار فشار خون سیستولی و دیاستولی در مراحل اولیه ابتلاء به دیابت نوع ۲ می تواند به وقوع بپیوندد و این مطلب در مطالعات تایید گردیده است که افزایش فشار خون می تواند نهایتاً به تغییر عملکرد کلیوی و کاهش معنی دار در غلظت برخی از یون های مهم مانند کاهش در غلظت کلسیم یا افزایش در غلظت فسفات گردد (۲). در همین راستا امروزه مشخص شده است که بخش عمده کلسیم پلاسما عمدتاً از طریق اتصال به پروتئین های پلاسمائی بویژه آلبومین در خون منتقل می شود (۴). مطالعات انجام شده نشان می دهد که افزایش فشار خون در ناحیه گلومرولی نفرون های کلیوی و نیز بروز تغییرات ساختاری و پاتوفیزیولوژیک در این ناحیه مانند آنچه در بیماران دیابتی دیده می شود سبب دفع آلبومین در ادرار می شود (۸،۳). این فرایند، دفع کلسیم متصل به آلبومین را به دنبال خواهد داشت که این امر در بیماران دیابتی امر شایع می باشد. ایجاد ادم یا ورم در ناحیه زیر چشمی به دلیل دفع آلبومین در ادرار در بیماران دیابتی آن هم در مراحل پیشرفته اختلالات کلیوی شاهد براین مدعاست. امروزه کاملاً به اثبات رسیده است که یون های کلسیم علاوه بر عملکرد اختصاصی خود به عنوان فاکتور انعقادی شماره IV در آبشارهای انعقادی (تصویر ۱) به عنوان پیغام رسان ثانویه داخل سلولی نیز عمل می کنند و لذا عامل مهمی در آزاد سازی مواد بیولوژیک از سلول ها مانند آزاد سازی انسولین از سلول های بتای پانکراس به حساب می آید و هر گونه تغییر در آن نقش مهمی در فرایند های حیاتی بازی می نماید (۱۷). از طرفی بررسی تغییر غلظت فاکتورهای انعقادی در بیماران دیابتی نوع ۲ و مقایسه آن با افراد سالم توسط این محققین و دیگران نشان دهنده افزایش معنی دار در بسیاری از فاکتورهای انعقادی است (۱۳-۱۱). نتایج منعکس در جدول شماره ۲ نشان می دهد که میزان فاکتورهای II، VII، IX، X و X در این مطالعه به طور معنا دار افزایش یافته است. در عوض کوفاکتور انعقادی VIII کاهش معنی داری نشان می دهد. اما طولانی تر شدن مدت زمان APTT با وجود افزایش اکثر فاکتورهای انعقادی نکته قابل تامل این نتایج است که خود می تواند ناشی از کاهش فاکتور های IV (کلسیم)، V و VIII و یا تقویت احتمالی مسیر فیبرینولیز باشد (۱۱). اما با توجه به نتایج ارائه شده در جدول شماره ۳ بین هیچ یک از فاکتورهای انعقادی و املاح بررسی شده در این مطالعه همبستگی معنا داری مشاهده نگردید. البته این خود می تواند به علت ماهیت هتروژن بیماری دیابت باشد که وجود همبستگی های احتمالی را می تواند تحت تاثیر قرارداده و برهم بزند. بنابراین آنچه از نتایج این مطالعه می توان نتیجه گرفت این طرح کلی است که کاهش غلظت یون کلسیم و افزایش فسفات پلاسمایی نشان دهنده نقص در عملکرد کلیه ها حتی در مراحل اولیه دیابت است که خود می تواند در اثر افزایش فشار خون ناشی از هایپرگلیسمی و نقص عملکرد کلیوی در این افراد ایجاد گردیده باشد. از طرفی افزایش فاکتور های انعقادی II، VII، IX، X و XI در گروه بیمار نسبت به شاهد همراه با ناکارآمدی انعقاد (طولانی تر شدن APTT) می تواند به علت کمبود کوفاکتورهای انعقادی مهم یعنی کلسیم یا فاکتور IV، فاکتور V و VIII و تاثیر آن ها بر دیگر فاکتورهای انعقادی ایجاد گردیده باشد. همان گونه که در بخش مقدمه نیز بیان گردید Ca^{+2} کوفاکتوری است که در فعال سازی و تبدیل پیش ساز اکثر فاکتورهای انعقادی داخلی و خارجی عمل می کند (شکل ۱). براین اساس غلظت پائین کلسیم در بیماران دیابتی می تواند دلیل افزایش ظاهری غلظت فاکتورهای انعقادی در این بیماران در نظر گرفته شود.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1391.2.8.4.3]



شکل ۱- مسیرهای داخلی و خارجی انعقاد خون و نقش کلسیم را نشان می دهد.

از آن جائی که شروع آبشارهای انعقادی مستلزم فعال سازی فاکتورهای انعقادی و تبدیل فرم پیش ساز آن ها به فرم فعال است لذا این فرآیند خود نیازمند حضور غلظت موثر کلسیم می باشد، بنابراین در غلظت پائین کلسیم این فرآیند کارائی لازم را ندارد (۱۵). با انجام این مطالعه این پرسش مطرح می گردد که آیا در بیماری دیابت که با افزایش بیشتر فاکتورهای انعقادی همراه است، آیا دخالت عوامل درونی یا بیرونی و افزایش موضعی کلسیم به هر دلیل، می تواند خود محرکی برای تحریک و شروع آبشار های انعقادی بوده و بروز اختلالات قلبی عروقی را در افراد دیابتی به طور ناگهانی به همراه داشته باشد؟ این پرسش در حقیقت لزوم اجرای مطالعه ای در مدل های حیوانی و انسانی را مطرح می نماید که با شرایط کنترل شده تغذیه ای به بررسی دقیق تغییر فاکتور های انعقادی و بیوشیمیایی از جمله کلسیم پلاسمایی پرداخته و پاسخ احتمالی به این پرسش را با نحوه تغییر پارامتر های مورد مطالعه در بر داشته باشد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش فاکتورهای انعقادی، کاهش غلظت پلاسمائی کلسیم و افزایش غلظت فسفات در بیماران دیابتی می تواند دلیلی بسیار محکم بر ماهیت هتروژن دیابت نوع ۲ حتی در مراحل اولیه آن باشد. همچنین این تحقیق بیان نمود که علی رغم افزایش فعالیت ویژه فاکتورهای انعقادی شاید کاهش معنی دار یون های کلسیم و اعمال اثر مهاری آن روی فرآیند انعقاد، علت طولانی شدن APTT باشد. از طرف دیگر کاهش غلظت کلسیم می تواند خود با مکانیزم جبرانی سبب افزایش میزان فاکتورهای انعقادی شده تا ناکارآمدی فرآیند انعقاد را اصلاح نماید. بنابراین به نظر می رسد افزایش حاد و ناگهانی در غلظت پلاسمائی کلسیم می تواند دلیل افزایش احتمال تشکیل ترومبوز عروقی و حملات قلبی در این بیماران شود.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی و معنوی دانشگده علوم پزشکی دزفول و دانشگاه شهید چمران اهواز تشکر و قدردانی می گردد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1391.2.8.4.3]

منابع

(1) Auguste KI, Quiñones-Hinojosa A, Berger MS. Efficacy of Mechanical Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Patients with Brain Tumors. Neurosurg Focus, 2004; 17: E3.

(2) Brazionis L, Rowley K, Jenkins A, Itsiopoulos C, O'Dea K. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Activity in Type 2 Diabetes: a Different Relationship with Coronary Heart Disease and Diabetic Retinopathy. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008; 28: 786-791.

(3) Campbell FM. Microalbuminuria and Nephropathy in Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Arch Dis Child, 1995; 73: 4–7.

(4) Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DN. Albumin-Corrected Calcium and Ionized Calcium in Stable Haemodialysis Patients. Nephrol Dial Transplant, 2000; 15: 1841 –1846.

(5) De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. J Am Coll Cardiol, 2010; 55: 2878-2886.

(6) De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association Criteria Versus the 1985 World Health Organization Criteria for the Diagnosis of Abnormal Glucose Tolerance: Poor Agreement in the Hoorn Study. Diabetes Care, 1998; 21: 1686–1690.

(7) Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E. Cohort Study of Predictive Value of Urinary Albumin Excretion for Atherosclerosic Vascular Disease in Patients with Insulin-Dependent Diabetes. Br Med J, 1996; 312: 871-874.

(8) Goransson LG, Skadberg O, Bergrem H. Albumin-Corrected or Ionized Calcium in Renal Failure? What to Measure? Nephrol Dial Transplant, 2005; 20: 2126 –2129.

(9) Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med, 1999; 341: 1906–1912.

(10) Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann J, Felix B, Berneis K, Rickenbacher P. Pre-clinical Diabetic Cardiomyopathy: Prevalence, Screening, and Outcome. Eur J Heart Fail, 2010; 12: 951-957.

(11) Mard-Soltani M, Dayer MR, Shamshirgar-Zadeh A, Saki N, Pedram M, Dehyouri F. Diabetes Mellitus Involved Intrinsic Coagulation Pathway in the Type 2 Diabetic Patient. Clinical Biochemistry, 2011; 44: S164.

(12) Mard-Soltani M, Dayer MR, Taheri-Shoshi M, Ataie G, Moazedi AA, Shamshirgar-Zadeh AH. Cholesterol and Lipoproteins Have an Important Role in Homeostasis of Coagulation Factors in Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Biochemistry, 2011; 44: S55.

(13) Mard-Soltani M, Dayer MR, Ataie G, Moazedi AA, Dayer MS, Alavi SMR. Coagulation Factors Evaluation in NIDDM Patients. Am J Biochem Mol Biol, 2011, 1(3): 244-254.

(14) Osei K, Cottrell DA, Orabella MM. Insulin Sensitivity, Glucose Effectiveness, and Body Fat Distribution Pattern in Nondiabetic Offspring of Patients with NIDDM. Diabetes Care, 1991; 14: 890–896.

(15) Rodgers GM, Cong JY, Goll DE, Kane WH. Activation of Coagulation Factor V by Calcium-Dependent Proteinase. Biochim Biophys Acta, 1987; 929:263-270.

(16) Sun G, Vasdev S, Martin GR, Gadag V, Zhang H. Altered Calcium Homeostasis is Correlated with Abnormalities of Fasting Serum Glucose, Insulin Resistance, and Beta-Cell Function in the Newfoundland Population. Diabetes, 2005; 54: 3336-3339.

(17) Tran QK, Ohashi K, Watanabe H. Calcium Signalling in Endothelial Cells. Cardiovasc Res, 2000; 48: 13–22.

(18) Valant PA, Adjei PN, Haynes DH. Rapid Ca2þ Extrusion Via the Naþ=Ca2þ Exchanger of the Human Platelet. J Membr Biol, 1992: 63–82.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1391.2.8.4.3]