

اثر هیپوکلسیمیا بروی میزان فاکتورهای انعقادی در بیماران دیابتی نوع ۲

میثم مرد سلطانی^{۱*}، محمد رضا دایر^۲، مهناز کسمتی^۳، حمید علی بهار^۴، عبدالحسین شمشیرگر زاده^۵، زهرا نصیر باغبان^۶

اکارشناس ارشد، مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دزفول، ایران
آستانادیار، گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
دانشیار، گروه زیست شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران
اکارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی دانشگاه پیام نور مرکز دزفول، ایران
اکارشناسی ارشد، مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دزفول، ایران
پژوهش 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 گردد. مطالعات پیشین ما افزایش معنی دار برخی از فاکتورهای انعقادی، کاهش کارایی آبشارهای 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 Na^+ , K^+ , Ca^{++} و یون های فسفات PO_4^{3-} و همچنین فاکتورهای انعقادی شماره های I, II, V, VII, VIII, X, IX, 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, X, IX, XI, TG و FBS در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری نشان می دهند. کاهش کلسیم و افزایش فسفات پلاسمائی 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^{++} , Na^+ و PO_4^{3-} با پارامترهای انعقادی در این بیماران از دیگر یافته های این مطالعه است.

نتیجه گیری: افزایش فاکتورهای 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 فاکتورهای 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، فاکتورهای انعقادی، اختلالات قلبی-عروقی

مقدمه

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 نفropاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی، آترواسکلروزیس و افزایش فشار خون را ایجاد می کند (۷,۹). از نظر پاتوفیزیولوژیک هر

دیابت شیرین، امروزه یکی از علل اصلی اختلالات قلبی عروقی

ادرس نویسنده مسئول: مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دزفول، خوزستان، اهواز، ایران
Email: Maysam.mardsoltani@gmail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۰۲/۱۱
تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۸/۳۰

منجر شود (۲). میکروآلبومینوری یا دفع مقادیر کم آلبومین در ادرار در مراحل پیشرفتی بیماری تأیید کننده این مسئله است (۳). از طرفی در یکی از روش های درمان بیماری دیابت شیرین از طریق تجویز کلسیم خوارکی میزان ترشح هورمون انسولین افزایش می یابد (۱۶). افزایش کلسیم باعث افزایش میزان آزاد سازی انسولین از سلول های بتای جزایر لانگهانس می شود (۱۷). به علاوه این احتمال وجود دارد که کاهش کلسیم پلاسمای 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 کلسیم پلاسمای، 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 مشکل 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 ابتلاء به بیماری کمتر از ۳ سال داشتند. زمان تشخیص ابتلاء 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

دو نوع دیابت شیرین نوع ۱ و ۲ سبب اختلال در موازنۀ متابولیت های زیستی نظیر قندها، لیپیدها و فاکتورهای انعقادی گردیده و اختلالات ثانویه ای نظیر اختلالات قلبی عروقی را بوجود می آورند (۱۱-۱۳). 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 (۱۱، ۱۲). 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 (۱۱-۱۳). تجویز داروی ضد انعقاد آسپرین و اثر رقیق سازی آن به منظور جلوگیری از بروز ترومبوzozهای 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 فاکتورهای 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 ترومبوپلاستین نسجی (APTT) می تواند در اثر کاهش کوفاکتورهای انعقادی VII، VIII باشد (۱۳). مطالعات دیگر احتمال حضور فاکتورهای ضد انعقادی نظیر فاکتور مهارکننده فعلیت 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 نفوropاتی 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

پروترومبین (PT) با استفاده از دستگاه آنالیزور ACL₈₀₀₀ (Beckman Coulter; Fullerton, California) کیت های APTT-SP و PT-Fibrinogen HS PLUS ساخت شرکت HemosIL، به ترتیب، اندازه گیری گردید. آنتی ژن Willebrand factor von برای تعیین مقدار آنتی ژنیسیته فاکتور وان ولبرند در پلاسمای سیتراته بوسیله دستگاه آنالیزور ACL₈₀₀₀ اندازه گیری گردید. همچنین غلظت فیبرینوژن PT-Fibrinogen HS در پلاسمای سیتراته با استفاده از کیت ACL₈₀₀₀ PLUS ساخت شرکت HemosIL توسط دستگاه آنالیزور ACL₈₀₀₀ در پلاسمای سیتراته با استفاده از کیت آندازه گیری گردید. همچنین فعالیت ویژه فاکتور های انعقادی از سری کیت های استاندارد HemosIL فاقد فاکتور های آندازه گیری گردید. همچنین فعالیت ویژه فاکتور های آندازه گیری 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 ارائه گردید. در ادامه ضریب همبستگی پیرسون $\text{Means} \pm \text{SEM}$ و با میزان فعالیت ویژه فاکتور های انعقادی در افراد SPSS دیابتی محاسبه گردید. آنالیز آماری بوسیله نرم افزار ویرایش ۱۵ انجام پذیرفت. نسبت داده های حذف شده در این مطالعه حداقل ۷/۵٪ برای کلیه فاکتور های انعقادی بود که تاثیری بر نتایج آماری نداشت. معنا داری مدنظر $P < 0.05$ برای تمام نتایج آماری در نظر گرفته شد.

یافته ها

جدول شماره ۱ نتایج حاصل از انجام آزمون T-Test مستقل 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 ($P < 0.01$). غلظت

قلبی عروقی، بیماری عروق محیطی، اختلال انعقادی، نفروپاتی، نوروباتی، انسولین درمانی، بیماری روحی روانی، استعمال دخانیات از بررسی ها کنار گذاشته شدند. تنها داروی مصرفی توسط بیماران مصرف روزانه یک عدد قرص متغور میان 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 ۸-۱۲ 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 کل ۹cc خون گرفته شده اولیه از افراد در لوله پلاستیکی حاوی ۰/۲cc سیترات سدیم با غلظت M/۱۰۶ قرار 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 ۱۵۰×g برای ۱۰ دقیقه در دمای ۰°C ۱۵°C نهاده شد و در لوله پروفیلنی در ۷۰°C درجه سانتی گراد نگهداری شد و سپس سنجش فاکتور های انعقادی در زمان مناسب صورت پذیرفت. همه نمونه ها در یک روش دوپلیکیت بررسی گردیدند. هر نمونه پلاسما با داشتن همولیز از مطالعه کنار گذاشته شد و نمونه گیری در روزهای بعد برای آن بیمار مجدد 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 (m²) محاسبه گردید. گلوکوز خون ناشتا (FBS) افراد بوسیله روش آنزیمایتیک 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/L₁ یا به عبارتی بالای ۱۱۰ mg/dL 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 Na^+ , Ca^+ , PO_4^{3-} و K^+ بوسیله روش موجود در پروتکل کیت های ساخت شرکت پارس آزمون (پارس آزمون، کرج، ایران) و روش های معمول آزمایشگاهی اندازه گیری گردید. میزان APTT و زمان

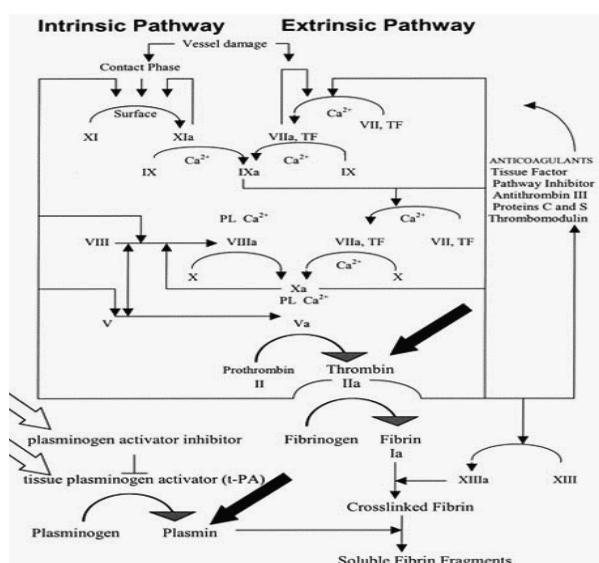
افراد سالم توسط این محققین و دیگران نشان دهنده افزایش معنی دار در بسیاری از فاکتورهای انعقادی است (۱۱-۱۳). نتایج منعکس در جدول شماره ۲ نشان می دهد که میزان فاکتورهای II، VII، IX، X و X در این مطالعه به طور معنا دار افزایش یافته است. در عوض کوفاکتور انعقادی VIII کاهش معنی داری نشان می دهد. اما طولانی تر شدن مدت زمان APTT با وجود افزایش اکثر فاکتورهای انعقادی نکته قابل تأمل این نتایج است که خود می تواند ناشی از کاهش فاکتور های IV (کلسیم)، V و VIII و یا تقویت احتمالی مسیر فیرینولیز 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، X، IX 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 پخش مقدمه نیز بیان گردید^۲ Ca⁺⁺ کوفاکتوری است که در فعل 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.

نشان می دهنده 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 گلیسرید 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 راستاً 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 آبشرارهای 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

مهاری آن روی فرآیند انعقاد، علت طولانی شدن APTT باشد. از طرف دیگر کاهش غلظت کلسیم می‌تواند خود با مکانیزم جبرانی سبب افزایش میزان فاکتورهای انعقادی شده تا ناکارآمدی فرآیند انعقاد را اصلاح نماید. بنابراین به نظر می‌رسد افزایش حاد و ناگهانی در غلظت پلاسمائی کلسیم می‌تواند دلیل افزایش احتمال تشکیل ترومبوز عروقی و حملات قلبی در این بیماران شود.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی و معنوی دانشگاه علوم پزشکی دزفول و دانشگاه شهید چمران اهواز تشکر و قدردانی می‌گردد.



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

از آن جایی که شروع آبشارهای انعقادی مستلزم فعل سازی فاکتورهای انعقادی و تبدیل فرم پیش ساز آن‌ها به فرم فعل است لذا این فرآیند خود نیازمند حضور غلظت موثر کلسیم می‌باشد، بنابراین در غلظت پائین کلسیم این فرآیند کارائی لازم را ندارد (۱۵). با انجام این مطالعه این پرسش مطرح می‌گردد 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، می‌تواند خود محركی برای تحریک و شروع آبشارهای انعقادی بوده و بروز اختلالات قلبی عروقی در افراد دیابتی به طور ناگهانی به همراه داشته باشد؟ این پرسش در حقیقت لزوم اجرای مطالعه‌ای در مدل‌های حیوانی و انسانی را مطرح می‌نماید که با شرایط کنترل شده تغذیه‌ای به بررسی دقیق تغییر فاکتورهای انعقادی و بیوشیمیابی از جمله کلسیم پلاسمایی پرداخته و پاسخ احتمالی به این پرسش را با نحوه تغییر پارامترهای 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 می‌تواند دلیلی بسیار محکم بر ماهیت هتروژن دیابت نوع ۲ حتی در مراحل اولیه آن باشد. همچنین این تحقیق بیان نمود که علی‌رغم افزایش فعالیت ویژه فاکتورهای انعقادی شاید کاهش معنی دار یون‌های کلسیم و اعمال اثر

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, Itsopoulos 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 Atherosclerotic 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 Ca₂₊ Extrusion Via the Na⁺-Ca₂₊ Exchanger of the Human Platelet. *J Membr Biol*, 1992: 63–82.