

## ضخامت اینتیما- میدیای کاروتید (CIMT) و اتساع عروقی وابسته به جریان (FMD) در زنان با سابقه قلبی دیابت حاملگی

سودابه اعلا تآب<sup>۱</sup>، عبدالحمید باقری<sup>۲</sup>، فرشاد شریفی<sup>۱</sup>، مژده میرعارفین<sup>۱</sup>، زهره بادامچی زاده<sup>۱</sup>، مریم قادرپناهی<sup>۱</sup>، امیر پژمان هاشمی طاهری<sup>۳</sup>، حسین فخر زاده<sup>۳\*</sup>، باقر لاریجانی<sup>۱</sup>

### چکیده

مقدمه: دیابت حاملگی، یک عارضه حاملگی می باشد که با عوارض متعددی می تواند همراه باشد. در پژوهش حاضر ما رابطه بین فاکتورهای التهابی و آترواسکروز زود رس را بوسیله اندازه گیری FMD (Flow Mediated Dilatation) و CIMT (Carotid Intima - Media Thickness) در زنان با و بدون سابقه قلبی دیابت حاملگی بررسی نمودیم.

روش ها: ۴۰ زن با و بدون سابقه قلبی دیابت حاملگی با متوسط زمانی ۴ سال پس از گذشتن حاملگی دارای این عارضه بدون داشتن دیابت، فشار خون، علائم بیماری های قلبی و عروقی در این مطالعه وارد شدند. سطح سرمی اینترلوکین -۶، CRP، آدیپونکتین، هموسیستئین و سایر پارامترهای خونی براساس روش های استاندارد موجود در هر دو گروه بررسی شد. احتمال وجود آترواسکروز زودرس بوسیله اندازه گیری FMD و CIMT بررسی شد.

یافته ها: HOMA-1R و میزان انسولین ناشتای پلازما به صورت معنی داری در زنان با سابقه قلبی دیابت حاملگی بالاتر از گروه شاهد بود. در این گروه همچنین میزان CIMT اندکی بالاتر و درصد FMD به صورت معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود. کنترل میزان FMD برای فاکتورهای سن و فشار خون همچنان میزان پایین تری را در گروه بیمار نشان داد. رابطه معنی داری بین FMD و فاکتورهای التهابی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: سونوداپلر شریان براکیال جهت محاسبه FMD می تواند به عنوان یک روش پیگیری در این دسته از زنان که در خطر بالاتری جهت ابتلا به بیماری های قلبی و عروقی هستند، توصیه شود.

واژگان کلیدی: آترواسکلروزیس، التهاب، دیابت حاملگی، ضخامت کاروتید- اینتیما

ترجمه انگلیسی این مقاله در Journal of Obstetrics and Gynaecology Research چاپ شده است.

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- بخش قلب و عروق بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- بخش رادیولوژی بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نامبر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: fakhrzad@tums.ac.ir

## مقدمه

داشتند دارای شانس بیشتری جهت ابتلا به CVD بودند. در مجموع می توان نتیجه گیری کرد که زنان با سابقه دیابت حاملگی دارای پروفایل پر خطر جهت افزایش عوامل خطر بیماریهای قلبی - عروقی می باشند. این پروفایل در این گروه از زنان می تواند باعث افزایش احتمال ابتلا به آترواسکروز زودرس و متعاقب آن حوادث قلبی و عروقی شود.

اولتراسونوگرافی داپلر شریان براکیال (FMD) و اندازه گیری ضخامت اینتیمای میدیای کاروتید (CIMT) به عنوان دو نشانگر تشخیصی قابل اعتماد جهت تشخیص آترواسکروز زود رس پیشنهاد شده اند. این دو متد غیر تهاجمی، ما را قادر می سازند تا فعالیت و هم چنین ساختمان عروق را بررسی نماییم. در حقیقت افزایش CIMT به عنوان یک تغییر زود هنگام در ساختمان عروق و اختلال در FMD به عنوان یک نشانه در عدم کارکرد مناسب اندوتلیوم تلقی می شود. اختلال در عملکرد اندوتلیوم که می تواند به وسیله FMD مشخص شود، به عنوان مرحله اولیه ایجاد آترواسکروز پیشرفته در مراحل بعدی محسوب می شود [۹]. اختلال در فیزیولوژی اندوتلیوم عروقی می تواند در ادامه مسیر خود به بیماری عروق کرونر غیر انسدادی و در نهایت انسدادی پیشرفت نماید. بر همین اساس در پژوهش حاضر بر آن شدیم تا احتمال بروز آترواسکروز زودرس را در زنان با و بدون سابقه دیابت حاملگی که دارای هیچ گونه عامل خطر شناخته شده جهت ابتلا به بیماریهای قلبی - عروقی نبودند، بررسی نماییم. وجود یا عدم وجود آترواسکروز زود رس با استفاده از دو روش FMD و اندازه گیری CIMT در دو گروه (شاهد و کنترل) انجام شد.

## روش ها

### انتخاب بیماران

بررسی حاضر یک مطالعه مورد - شاهد بوده که در مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. در این مطالعه ۲۰ خانم غیر حامله که دارای سابقه ابتلا به دیابت حاملگی بودند به عنوان گروه مورد و ۲۰ خانم

دیابت حاملگی، یکی از شایع ترین عوارض حاملگی می باشد. این عارضه به هر نوع عدم تحمل گلوکز یا مقاومت به انسولین که برای اولین بار طی حاملگی شروع و یا تشخیص داده شده اطلاق می گردد.

دامنه شیوع دیابت حاملگی در آمریکا با توجه به عوامل جنسیتی و معیارهای تشخیصی به کار گرفته شده بین ۱-۱۴٪ متغیر می باشد [۱]. در ایران پژوهش های مختلف میزان شیوع دیابت حاملگی را بین ۷-۴٪ گزارش کرده اند [۲].

سازوکارهای دخیل در ایجاد این عارضه تا به حال به روشنی مشخص نشده اند، هر چند اختلال گذرا در افزایش جبرانی ترشح انسولین در پاسخ به افزایش متفاوت به انسولین به عنوان علت احتمالی ذکر شده است.

مطالعات مختلف نشان داده اند که ابتلای مادر به دیابت حاملگی می تواند همراه با افزایش احتمال بروز عوارض کوتاه مدت در جنین ( شامل ماکروزومی، مالفور ماسیون های مادرزادی و مرگ و میر قبل از تولد) و مادر (شامل پره اکلامپسی و افزایش احتمال سزارین ) باشد [۳-۴]. علاوه بر این ابتلا به دیابت حاملگی مادر را در معرض خطر ابتلا به عوارض طولانی مدت تری مانند دیابت نوع دو، پر فشاری خون و همچنین هیپر لیپیدمی که با افزایش میزان کلسترول، ( Low Density lipoprotein ( LDL ، تری گلیسرید و کاهش (High Density Lipoprotein) HDL مشخص می شود قرار می دهد [۵-۸].

هیپر تانسیون، دیابت و هیپر لیپیدمی از عوامل خطر کاملاً شناخته شده جهت ابتلا به بیماریهای قلبی و عروقی (CVD) می باشند. بعضی مطالعات نشان داده اند که بین داشتن سابقه دیابت حاملگی و بروز بیمار های قلبی و عروقی رابطه ای وجود دارد. هر چند مشخص نیست که آیا این رابطه به علت افزایش احتمال ابتلا به دیابت و همچنین وجود سایر عوامل خطر قلبی - عروقی می باشد و یا صرف ابتلا به دیابت حاملگی می تواند احتمال بروز CVD را در این گروه از زنان افزایش دهد. در مطالعه ای [۸] نشان داده شد که در میان زنان با سابقه فامیلی مثبت دیابت، آن عده از زنانی که سابقه ابتلا به دیابت حاملگی را

استفاده از روش R1A (DRGinternational) اندازه گیری شد. هموسیستئین پلازما با استفاده از روش HPLC تعیین شد. ایتروکین -۶ (IL-۶) و آدیپونکتین با استفاده از روش الیزا در سرم اندازه گیری شدند. بررسی تمام نمونه ها در شرایط قابل قبول معیار های کنترل کیفیت درونی صورت گرفت. ضریب تغییرات برون و درون آزمون برای تمام متغیرهای اندازه گیری شده کمتر از ۴٪ گزارش شد.

### اندازه گیری CIMT

اندازه گیری ضخامت CIMT با روش غیر تهاجمی سونوگرافی انجام شد. در این مطالعه از دستگاه Mylab70 xvision و ترانس دیوسر خطی با فرکانس ۱۳ مگا هرتز استفاده شد. همه اندازه گیری ها توسط یک رادیولوژیست که اطلاعی از وضعیت بالینی بیماران نداشت صورت گرفت. بیماران ابتدا در وضعیت خوابیده به پشت قرار گرفته و سر آن ها ۴۵ درجه به سمت مقابل ناحیه در حال بررسی چرخانده شد. اسکن در مقاطع طولی و عرضی در حالت B-Mode با حرکت ترانس دیوسر انجام شد تا نواحی دارای بیشترین ضخامت در ناحیه بولب (یک سانتی متر پروگزیمال به محل دو شاخه شدن کاروتید مشترک) هر دو کاروتید شناسایی شدند. یک تصویر با کیفیت بالا از ناحیه مورد نظر گرفته شد. سپس تصویر ثابت شده و با قرار دادن نشانگر، اندازه گیری به صورت الکترونیکی انجام شد. CIMT در دیستال شریان کاروتید مشترک و پروگزیمال شریان کاروتید داخلی و بولب در سه نقطه در راست و چپ اندازه گیری شد. میانگین اندازه گیری های انجام شده به عنوان میانگین CIMT ثبت گردید.

### اندازه گیری FMD

اندازه گیری FMD در این مطالعه بر اساس راهنمای American College of Cardiology (ACC) انجام شد [۱۱]. بعد از اینکه بیمار ده دقیقه در وضعیت استراحت بر روی یک تخت در حالت طاق باز قرار گرفت، ابتدا به وسیله پروب سونو داپلر قطر قدامی - خلفی شریان براکیال دست راست بیمار ۳-۵ سانتی متر بالاتر از حفره آرنج اندازه گیری و محل اندازه گیری روی پوست علامت

غیرحامله که سابقه دیابت حاملگی را نداشتند به عنوان گروه شاهد به مطالعه وارد شدند. سن بیماران در هر دو گروه بین ۲۰-۴۴ سال انتخاب شد. بیماران از لیست زنان حامله ای که به درمانگاه زنان بیمارستان شریعتی تهران بین سال های ۲۰۰۸-۲۰۰۹ مراجعه نموده بودند انتخاب شدند. تشخیص دیابت حاملگی بر اساس ضوابط OSullivan and Mahan [۱۰] صورت گرفت.

در مورد تمامی بیماران، اطلاعات لازم شامل سن بیمار، بیماری های همراه، سابقه فامیلی بیماری ها، داروهای مصرفی، حوادث حاملگی، تعداد فرزندان، نوع درمان دیابت حاملگی، مصرف سیگار و مدت زمان سپری شده از دیابت حاملگی از شرح حال بیمار استخراج شده در فرم مخصوص ثبت شد. بیماران که دارای زیر بودند از مطالعه حذف شدند:

- ۱- استعمال سیگار چه در گذشته و چه در حال.
  - ۲- داشتن هیپرتانسیون، مصرف داروهای کاهنده فشار خون، فشار خون سیستولی  $\leq 140$  میلی متر جیوه و یا فشار خون دیاستولی  $\leq 90$  میلی متر جیوه.
  - ۳- داشتن دیابت، مصرف داروهای پائین آورنده قند خون یا انسولین، گلوکز ناشتای پلاسمای  $\leq 126$  میلی گرم درصد میلی متر، ویا گلوکز پلاسمای تصادفی  $\leq 140$  میلی گرم در صد میلی لیتر.
  - ۴- علائم بالینی بیماری های قلبی - عروقی.
- دو گروه براساس نمایه توده بدنی، سن و مدت زمان سپری شده پس از دیابت بارداری همسان شدند. وزن، قد، دورکمر، دور باسن و فشار خون توسط فرد آموزش دیده اندازه گیری شد. نمای توده بدن با تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه گردید.

### ارزیابی بالینی

جهت اندازه گیری های بیوشیمیایی خون از افراد پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی خون گیری شد. تعیین سطح سرمی گلوکز، تری گلیسرید -کلسترول، HDL، LDL، BUN و CRP با استفاده از روش کالیمتری آنزیمی انجام شد. سطح سرمی انسولین با استفاده از روش الیزا و کیت Monobind USA اندازه گیری شد. فولیک اسید و ویتامین ب ۱۲ با

کراتینین و اوره خون و همچنین میزان محاسبه فیلتراسیون گلومرولی مشخص شود نداشتند. در زنان با سابقه دیابت حاملگی میزان گلوکز ناشتای پلاسما (FBS) اندکی بالاتر از گروه شاهد بود، هرچند میزان انسولین ناشتای پلاسما به صورت معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود ( $P=0/01$ ). به منظور میزان بررسی مقاومت به انسولین در افراد شرکت کننده در این مطالعه میزان HOMA-1R بر اساس فرمول زیر محاسبه و بررسی شد.

میزان گلوکز ناشتای پلاسما  $\times$  میزان انسولین ناشتای پلاسما = HOMA-1R

۲۲/۵

محاسبه HOMA-1R نشان داد که این اندکس به صورت معنی داری ( $P=0/01$ ) در زنان با سابقه دیابت حاملگی بالاتر بود. میزان HOMA-1R در زنان شاهد  $1/4 \pm 1/1$  و در گروه بیمار  $2/33 \pm 1/2$  گزارش شد. در بررسی میزان مدیاتورهای التهابی، اینترلوکین ۶، و CRP و هموسیستین تفاوت قابل ملاحظه ای بین دو گروه مشاهده نشد.

بررسی CIMT و FMD افراد هر دو گروه نشان داد که میزان CIMT اندکی در بیماران با سابقه دیابت حاملگی بالاتر از گروه کنترل می باشد هرچند این اختلاف به سطح معنی داری نرسید. CIMT در گروه کنترل  $0/48 \pm 0/09$  و در گروه بیمار  $0/51 \pm 0/09$  گزارش شد. از طرف دیگر میزان FMD در بیماران با سابقه قبلی دیابت حاملگی به صورت معنی داری کمتر از گروه کنترل بود. این میزان در گروه کنترل ۲۶٪ و در گروه بیمار ۱۹/۳٪ گزارش شد. پس از کنترل متغیرهای سن و فشار خون، همچنان میزان FMD به صورت معنی داری در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد پایین تر بود. میزان FMD با مدیاتورهای التهابی: اینترلوکین ۶، ادیونکتین، CRP، پروفایل چربی (کلسترول، تری گلیسرید، HDL و LDL) و اندکس های مقاومت به انسولین (FBS, insulin, HOMA-1R) رابطه معنا داری نشان نداد.

گذاری شد. در مرحله بعد یک کاف فشار سنج به مدت ۵ دقیقه با فشار ۲۵۰ میلی متر جیوه به دور ساعد پایین تر از محل اسکن شریانی بسته شد تا ایسکمی انتهای اندام ایجاد شود. سپس کاف باز شده و حدود ۶۰-۴۵ ثانیه پس از خالی کردن کاف فشار سنج اولترا سونوداپلر شریان براکیال در همان محل اندازه گیری شده قبلی جهت تعیین قطر قدامی - خلفی شریان براکیال انجام شد. در پاسخ به افزایش جریان خون بعد از ایسکمی ایجاد شده شریان براکیال متسع می شود که این اتساع وابسته به اندوتلیوم شریان است.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۸) استفاده شد. تمامی داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شدند. از آزمون های آماری همبستگی پیرسون و  $t$ -student، leven's در این پژوهش استفاده گردید. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها

در کل ۴۰ نفر خانم (۲۰ نفر در گروه بیمار و ۲۰ نفر در گروه کنترل) در این مطالعه تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد شاهد ۳۱/۶۵ سال با انحراف معیار ۵/۷ و افراد بیمار ۳۴/۲۵ سال با انحراف معیار ۶/۰۶ بود. دو گروه از لحاظ سن، نمایه توده بدنی، تعداد فرزندان، سابقه فامیلی دیابت و مدت زمان سپری شده از زمان دیابت حاملگی اختلاف معنی داری با هم نداشتند (جدول ۱). هر چند هیچ کدام از شرکت کنندگان چه در گروه شاهد و چه در گروه بیمار دچار پرفشاری خون نبودند، اما میانگین فشار سیستولی و دیاستولی در زنان با سابقه دیابت حاملگی به صورت معنی داری ( $P=0/4$ ) بالاتر بود. دو گروه از لحاظ پروفایل چربی (کلسترول، تری گلیسرید، HDL و LDL) تفاوت مشهودی را نشان ندادند. هیچ کدام از دو گروه نشانی از درگیری کلیه که با چک کردن میزان

جدول ۱- ویژگی‌های زنان گروه دارای سابقه ی دیابت بارداری و زنان بدون سابقه ی دیابت بارداری

متغیر	گروه شاهد	گروه دارای سابقه دیابت بارداری
نمونه	۲۰	۲۰
سن	۳۱/۶ ± ۵/۷	۳۴/۲۵ ± ۶
تعداد بارداری	۱/۶ ± ۰/۸	۱/۹ ± ۱
وزن	۷۰ ± ۱۲	۷۰ ± ۸/۸
قد	۱۶۰/۶ ± ۶/۶	۱۵۹/۶ ± ۳/۸
نمایه توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )	۲۷/۳ ± ۵/۶	۲۷/۶ ± ۳/۵
سابقه فامیلی دیابت	%۳۵	%۳۰
*فشار خون سیستولیک	۱۱۵/۰۶ ± ۸/۰	۱۲۱/۲۶ ± ۹/۲
*فشار دیاستولیک	۷۲/۷ ± ۸/۲	۷۸/۲ ± ۷/۴
*متوسط فشار خون	۸۶/۸ ± ۷/۳	۹۲/۶ ± ۷/۲
تری گلیسرید (mg/dL)	۱۰۵/۶ ± ۴۱/۳	۱۰۹/۳ ± ۵۸/۵
کلسترول (mg/dL)	۱۷۱/۳ ± ۲۹/۴	۱۷۸/۱ ± ۳۲/۰
HDL (mg/dL)	۵۰/۶ ± ۱۱/۵	۵۱/۹ ± ۱۲/۰
LDL (mg/dL)	۸۸/۲ ± ۱۷/۴	۹۱/۷ ± ۲۱/۴
کراتینین (mg/dL)	۰/۹ ± ۰/۱	۰/۹ ± ۰
اسید اوریک (mg/dL)	۴/۶ ± ۰/۹	۴/۶ ± ۰/۹
قندخون ناشتا (mg/dL)	۸۷/۶ ± ۷/۸	۹۲/۲ ± ۹/۳
انسولین* (μIU/mL)	۶/۴ ± ۴/۵	۱۰/۱ ± ۵/۰
*HOMA-IR	۱/۴ ± ۵	۲/۳ ± ۱/۲
اسید فولیک (ng/ml)	۶/۴ ± ۷/۷	۵/۱۶ ± ۳/۹
ویتامین ب ۱۲ (pg/mL)	۵۳۳/۲ ± ۳۶۸/۳	۲۳۸/۶ ± ۱۵۵/۷
هموسیتئین (μmol/L)	۸/۹ ± ۲/۲	۸/۶ ± ۲/۴
hs-CRP(mg/l)	۲/۱ ± ۲/۴	۱/۷ ± ۲/۱
آیتر لوکین ۶ (ng/ml)	۲/۶ ± ۱/۷	۲/۵ ± ۲/۳
ادیپونکتین	۱۰/۹ ± ۳/۹	۹/۱۷ ± ۲/۶

اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند.

\*اختلاف آماری معنی دار وجود داشت (P<۰/۰۵).

جدول ۲- اندازه و درصد CIMT و FMD در گروه زنان دارای سابقه دیابت بارداری و زنان بدون سابقه دیابت بارداری

متغیر	شاهد	گروه دارای سابقه دیابت بارداری	P
نمونه	۲۰	۲۰	
CIMT	۰/۴۸ ± ۰/۰۹	۰/۵۱ ± ۰/۰۹	۰/۲۸
FMD	٪۲۶ ± ۰/۱۱	۱۹/۳۲ ± ۰/۰۵	۰/۰۲

جدول ۳- ارتباط بین FMD و سایر پارامترهای اندازه گیری شده

نمونه	ضریب همبستگی	P
سن	۰/۱۳-	۰/۴
نمایه توده بدن ( $\text{kg/m}^2$ )	۰/۰۹-	۰/۶۷
متوسط فشار خون	۰/۲۶-	۰/۱۲
HDL (mg/dL)	۰/۲۸	۰/۲۷
LDL (mg/dL)	۰/۳۶	۰/۱۲
قندخون ناشتا (mg/dL)	۰/۲۳	۰/۳۴
انسولین ( $\mu\text{IU/mL}$ )	۰/۰۳-	۰/۹
HOMA-IR	۰/۰۷-	۰/۷۶
اسید فولیک (ng/ml)	۰/۱۱	۰/۶۴
ویتامین ب ۱۲ (pg/mL)	۰/۰۱-	۰/۹۵
هموسیتستین ( $\mu\text{mol/L}$ )	۰/۰۶	۰/۷۲
hs-CRP (mg/l)	۰/۳۶	۰/۱۲
ایترلوکین ۶ (ng/ml)	۰/۳۹	۰/۰۹
آدیپونکتین	۰/۱۳-	۰/۵۹

## بحث

در مطالعه حاضر، احتمال افزایش بروز آترواسکروز زودرس در زنانی که به طور متوسط چهار سال از زمانی که دیابت حاملگی را تجربه کرده بودند می گذشت، با استفاده از دو روش CIMT و FMD بررسی شد. CIMT به عنوان یک نشانگر عمومی برای آترواسکروز می باشد که تغییر در آن می تواند نشان دهنده تغییر در ساختمان عروق باشد. این مارکر با میزان و گستره بیماری عروق کرونر و پیش بینی حوادث قلبی عروقی در آینده مرتبط می باشد. FMD در واقع یک نشانگر جهت ارزیابی عملکرد اندوتلیوم عروق بوده و میزان آن بیانگر درصد اتساع شریان در پاسخ به افزایش جریان خون می باشد. مطالعات متعددی در جهت بررسی میزان خطر سابقه دیابت حاملگی بر روی بروز ظهور بیمارهای عروق کرونر و آترواسکروز انجام شده است [۸-۹]. هرچند مطالعاتی که در آن از هر دو روش اندازه گیری CIMT و FMD به طور همزمان جهت تشخیص آترواسکروز زود رس استفاده شده باشد بسیار اندک است. در کشور ما متأسفانه تا به حال مطالعه‌ای که میزان خطر دیابت حاملگی را بر روی بروز بیماری‌های قلبی و عروقی بررسی کند وجود نداشته است. آترواسکروز یک فرایند مزمن و پیچیده بوده که دارای مراحل مختلفی می باشد. فاکتورهای متعددی در این فرایند

دخیل بوده و این فاکتورها می توانند نقش‌های متفاوتی را در مراحل مختلف ایجاد آترواسکروز و پلاک آتروما بازی نمایند. هرچند به نظر می رسد که عدم کارکرد مناسب اندوتلیوم در آزاد سازی اسید نیتریک از جمله اولین تغییراتی باشند که در این فرایند اتفاق می افتد. روش‌های متعددی می تواند جهت ارزیابی عملکرد اندوتلیوم عروق مورد استفاده قرار گیرند که FMD از جمله این روش‌ها می باشد [۱۱-۱۲].

اندکس FMD در واقعه میزان اتساع وابسته به آزاد شدن اسید نیتریک از اندوتلیوم شریان براکیال را در پاسخ به افزایش جریان خون پس از ایسکمی ایجاد شده پس از باد کردن کاف فشار سنج نشان می دهد. عوامل خطر ساز متعددی می توانند باعث اختلاف در وازودیلاتاسیون وابسته به اندوتلیوم شوند [۱۶-۱۳] که از آن میان مقاومت به انسولین، یکی از عوامل مهم می باشد [۱۷، ۱۸].

مطالعات مختلف نشان داده اند که اثر تحریکی انسولین بر روی آزاد شدن اکسید نیتریک از اندوتلیوم با استفاده مسیر Phosphatidylinositol3 kinase اعمال می شود در حالی که سایر اثرات انسولین شامل تحریک ترشح اندوتلین ۱-، فعال سازی پمپ کاتیونیک و همچنین افزایش میزان بروز VCAMI و سایر مولکول‌های adhesion تحت کنترل مسیر MAPKinase می باشد.

Karabag و همکارانش گزارش کرده‌اند که در افراد با قند خون بالا، بین FMD و اندکس HOMA بالاتر از ۳/۶ رابطه معنی‌دار آماری وجود داشته است، در حالی که زمانی که اندکس HOMA کمتر از این میزان بود این رابطه به صورت غیر معنی‌دار ظاهر می‌شد [۲۲].

در راستای نتایج مطالعه حاضر، بعضی از مطالعات قبلی، عدم وجود رابطه بین FMD و مدیاتورهای التهابی را گزارش کرده‌اند. Verma و همکاران ۱۱۵۴ مرد بدون سابقه قلبی بیمارهای قلبی و عروقی با متوسط سنی  $47/04 \pm 9/8$  سال را مورد مطالعه قرار دادند و هیچ گونه رابطه معنی‌داری بین FMD و CRP ملاحظه نکردند [۲۳].

در این مطالعه ما مشاهده نمودیم که زنان با سابقه دیابت حاملگی در معرض خطر بالاتری جهت ابتلا به آترواسکروز زودرس نسبت به زنان همسن خود بدون سابقه دیابت حاملگی می‌باشند. این یافته‌ها در حالی بود که این گروه از زنان دارای پروفایل چربی نرمال بوده و از لحاظ سطح مدیاتورهای التهابی تفاوتی با گروه کنترل نداشتند. سونو داپلر شریان براکیال جهت محاسبه FMD یک اندام غیر تهاجمی نسبتاً ارزان و قابل تکرار برای ارزیابی عملکرد اندوتلیوم می‌باشد که می‌تواند به عنوان یک روش پیگیری در این دسته از زنان مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات با تعداد بیماران بیشتر می‌تواند در جهت مشخص نمودن خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در این گروه از زنان بسیار کمک کننده باشد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از همکاری کلیه کادر آزمایشگاهی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران بیمارستان شریعتی در انجام این پروژه تشکر و قدردانی می‌نماییم. لازم به ذکر است که هزینه این پروژه توسط گرانت پژوهشی از طرف مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین گردیده است.

یکی از مشخصات مقاومت به انسولین وجود اختلال تنها در مسیر Phosphatidylinositol3 kinase می‌باشد در حالی که سایر مسیرهای تحت تاثیر انسولین شامل kinase RAS/MAP به صورت دست نخورده باقی می‌مانند [۲۰، ۱۹]. به دلیل اینکه مقاومت به انسولین معمولاً با افزایش در میزان سرمی انسولین می‌باشد (هیپرانسولینمی)، این بالاتر میزان انسولین احتمالاً باعث فعال شدن سایر مسیرهای تحت کنترل انسولین مانند RAS/MAP kinase شده که در نتیجه آن بالانس میان مواد وازواکتیو و وازودیلاتیو به هم خورده و در نهایت منجر به بروز علایم اختلال در فعالیت اندوتلیوم می‌شود.

با توجه به مباحث گفته شده، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که اختلاف قابل مشاهده در میزان FMD در میان دو گروه شرکت کننده در این مطالعه می‌تواند به علت اختلال در آزادسازی اسید نیتریک از اندوتلیوم به علت وجود مراحل اولیه مقاومت به انسولین باشد که در گروه بیمار مشاهده شد. مطالعات Bonora و همکاران نشان داد که میزان  $HOMA-IR \leq 2/06$  می‌تواند در افراد سالم غیر دیابتیک وجود داشته باشد. اگر میزان آستانه برش را در همین حدود قرار دهیم، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که میزان HOMA بیشتر از ۲ می‌تواند به عنوان مراحل اولیه مقاومت به انسولین تلقی گردد [۲۱].

در مطالعه حاضر رابطه‌ای بین FMD و اندکس HOMA مشاهده نشد. یک علت عدم مشاهده این رابطه می‌تواند تعداد نسبتاً کم نمونه‌ها باشد. از طرف دیگر می‌توان گفت که افراد شرکت کننده در این مطالعه در مراحل اولیه مقاومت به انسولین قرار داشتند که در آنها متوسط سطح HOMA حدود ۲/۳۳ گزارش شد. همچنین این افراد دارای سطح پلاسمای نرمال انسولین و گلوکز بودند. بنابراین قرار داشتن در مراحل اولیه مقاومت به انسولین می‌تواند به عنوان علت دوم جهت عدم شناسایی رابطه بین FMD و اندکس HOMA در این مطالعه ذکر شود.

## مأخذ

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, the Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21: B161-B7.
2. Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Vassigh AR, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Iranian women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46(3): 236-41.
3. Kjos AL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749-56.
4. Schmidt MI, Duncan BD, Reichelt AJ, et al; Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151-5.
5. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-8.
6. Hossein-Nezhad A, Maghbouli Zh, Larijani B. The incidence of diabetes and abnormal glucose tolerance in women at early postpartum with previous gestational diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 2004; 4: 82.
7. Volpe L, Cucuru I, Lencioni C, et al Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: e32.
8. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2078-83.
9. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109: 27-33.
10. World Health Organization Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Report of a WHO Consultation Part 1: *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva World Health Organization, 1999.*
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
12. Levenson J, Pessana F, Garipey J, et al. Gender differences in wall shear-mediated brachial artery vasoconstriction and vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1668-74.
13. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 1987; 327: 237-9.
14. Soltis EE. Effect of age on blood pressure and membrane dependent vascular responses in the rat. *Circ Res* 1988; 62: 889-97.
15. Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, et al. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. *Circulation* 1990; 81: 482-90.
16. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-7.
17. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
18. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
19. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1999; 104: 447-57.
20. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-20.
21. Bonora E, Saggiani F, Targher G, et al. Homeostasis Model Assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 23-25.
22. Karabağ T, Kaya A, Yavuz S, et al. The relation of HOMA index with endothelial functions determined by flow mediated dilatation method among hyperglycemic patients. *Indian Heart J* 2007; 59(6): 463-7.
23. Verma S, Wang CH, Lonn E, et al; FATE Investigators. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur Heart J* 2004; 25(19): 1754-60.