

سورة الاحقاف



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای عمومی

موضوع

بررسی ارتباط بین سطح هموسیستئین سرم با میزان آلبومینوری در بیماران

مبتلا به DM نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی و درمانی دیابت یزد

استاد راهنما

دکتر سید محمد محمدی

اساتید مشاور

دکتر محمد افخمی

دکتر جواد محیطی

نگارش

مرضیه ابوترابی زارچی

سال تمصیلی: ۸۷-۱۳۸۶

استاد راهنما
دکتر سید محمد محمدی

۱۳۸۷ / ۹ / ۲۰

۹۹ ۵۷۵

با تشکر فراوان از :

جناب آقای دکتر سیدمحمد محمدی (استاد راهنما) ، جناب آقای دکتر محمد افخمی و جناب آقای دکتر جواد محیطی (مشاورین) که در انجام این تحقیق مرا یاری فرموده‌اند. و همچنین جناب آقای دکتر محمدرضا مشاهیری که در هماهنگی بین بخشی زحمات فراوان متقبل شده‌اند و پزشکان مرکز دیابت یزد سرکار خانم دکتر مرضیه انتظاری نسب و جناب آقای دکتر محسن زحمتکش و کارشناسان آزمایشگاه سرکار خانم لیلا عضد و آقایان علی همتی و حسین بیگ و تمام افرادی که مرا در این تحقیق یاری فرموده‌اند نهایت تشکر و تقدیر را دارم.

تقدیم به :

مادرم، که به من عشق ورزیدن و صبور بودن را آموخت .

پدرم، که تابلوی تمام‌نمای ایثار و فداکاری است .

همسرم، که مرا در مشکلات و سختی‌ها تنها نگذاشت .

خواهر و برادرانم، که یاور و همدم من در زندگانی بودند و هستند.

خلاصه

نفروپاتی دیابتی باعث افزایش ریسک بیماریهای قلبی عروقی می‌شود. عواملی مثل سن بالا ، جنس مرد، هیپرگلیسمی ، هیپرلیپیدمی، استعداد ژنتیکی باعث پیشرفت نفروپاتی دیابتی می‌شود. هموسیستئین اسید آمینه‌ای است که در تولید سیستئین و میتونین نقش دارد. ویتامین B6 و B12 در متابولیسم هموسیستئین نقش اساسی دارد. افزایش هموسیستئین باعث افزایش عوارض قلبی عروقی و حوادث آترواسکلروتیک و ترومبوآبولیک می‌شود. مطالعات مدلهای حیوانی نشان داده‌اند که هموسیستئین با آسیب به سلولهای پودوسیت و تغییر در پروتئین‌های مرتبط با پودوسیت باعث افزایش دفع آلبومین از کلیه می‌شود و در برخی مطالعات ارتباط بین هموسیستئین و آلبومینوری را نشان داده‌اند.

در این مطالعه مقطعی ۵۶ بیمار دیابت نوع ۲ به روش آسان انتخاب شدند که به دو گروه نرمال (نرموآلبومینوری) و آلبومینوری تقسیم شدند. افراد از لحاظ سن و جنس یکسان سازی شدند. سابقه بیماری تیروئیدناشتند و داروهای مؤثر بر هموسیستئین ۳ ماه قبل از مطالعه مصرف نمی‌کردند. پس از معاینه بالینی و ثبت وزن ، سن ، جنس ، سابقه پری فشارخون و معاینه تیروئید در پرسشنامه ثبت شد و سپس بعد از یک ناشتای ۸ ساعته نمونه خون جهت آزمایش گلوکز ناشتای خون (FBS) گلوکز ۲ ساعت بعد از غذا (2hpp) هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) هموسیستئین و کراتینین فرستاده شد و موارد فوق‌الذکر اندازه‌گیری شد. بعد از حصول داده‌ها ، نتایج با استفاده از آزمونهای نان پارامتریک و روش mann whitney مورد تحلیل

قرار گرفت.

سطح هموسیستئین توزیع نرمال نداشت و میانگین آن در گروه آلبومینوری بیشتر از گروه نرمال بود ولی تفاوت معنی داری پیدا نشد ($P=0/105$). بین آلبومینوری و $HbA1C$, FBS ارتباط معکوس و معنی داری وجود داشت ($P=0/01$) ، افراد به دو گروه هیپرهموسیستئینی و نرموهموسیستئینی تقسیم شدند و نشان داده شد که با افزایش هموسیستئین میزان آلبومینوری افزایش پیدا کرد ولی اختلاف معنی دار نبود ($P=0/111$). بین سطح هموسیستئین پلاسما و کراتینین سرم اختلاف معنی دار و مستقیم وجود داشت ($r=0/362$ $P=0/008$) و بین سطح هموسیستئین و $HbA1C$ ارتباط معنی دار و معکوس وجود داشت ($r=0/021$ $P=0/347$).

در این مطالعه مشخص شد که هرچند ارتباط معنی داری بین هموسیستئین پلاسما و میکروآلبومینوری پیدا نشد ولی با افزایش هموسیستئین سرم بر میزان آلبومینوری غیرطبیعی افزوده شده است. همچنین افزایش هموسیستئین پلاسما باعث اختلال در عملکرد کلیوی خواهد شد. این مطالعه ارتباط معکوس و معنی داری بین سطح هموسیستئین پلاسما و $HbA1C$ پیدا کرد که مطالعات مختلف نتایج متفاوتی را نشان داده بودند..

فصل اول

کلیات

معرفی بیماری

هموسیستئین اسید آمینه‌ای است که حاوی گوگرد می‌باشد و در مسیرهای مختلف متابولیسم نقش دارد. ۱- تولید سیستئین که از ترانس سولفوراسیون هموسیستئین ایجاد می‌شود که بوسیله سیستاتیونین - بتاستناز کatalیز می‌شود و ویتامین B₆ کوفاکتور این مسیر می‌باشد ۲- تولید میتونین که توسط بتائین - هموسیستئین متیل ترانسفراز کatalیز می‌شود و ویتامین B₁₂ کوفاکتور می‌باشد. مسیر دیگر مرتبط با دو مسیر فوق که باعث جابجایی گروه متیل می‌شود و آنزیم مؤثر مسیر متیل تراهِیدروفولات (MTHFR) ردوکتاز می‌باشد (۱)

پاتوژنز هیپرهموسیستئینی

۱- کمبود ویتامین B₆ ، B₁₂ ، اسید فولیک^(۲) که در یک مطالعه کوهورت که روی ۱۰۴۱ نفر انجام شد شایعترین دلیل هیپرهموسیستئینی کمبود ویتامین اعلام شد (۳).

۲- نقش‌های ژنتیکی که مهمترین آن کاهش فعالیت متیل تراهِیدروفولات ردوکتاز می‌باشد (۴) و دیگر موتاسیون‌های ژنتیکی کمبود سیستاتیون بتاستناز (CBS) و میتونین سیتناز (MS) می‌باشد (۵).

۳- مصرف بعضی از داروهای ضد چربی مثل فیبرات‌ها و نیکوتینیک اسید که باعث افزایش قابل توجه در سطح هموسیستئین می‌شود (۶، ۷، ۸).

۴- کشیدن سیگار ممکن است باعث افزایش هموسیستئین شود (۹).

- ۵- بیماری کلیوی به دلیل اختلال در متابولیسم هموسیستئین (۱۰)
- ۶- سن بالا احتمالاً به دلیل فاکتورهایی چون کاهش عملکرد کلیه، کاهش سطح ویتامین B و افزایش حضور هیپوتیروئیدیسم می‌باشد. جنس و سطوح هموسیستئین بعد از تعدیل دیگر متغیرها در زنان بیشتر از مردان بوده است ولی در مطالعه دیگر که در بین افراد سالم انجام شده بود سطح هموسیستئین در مردان بیشتر از زنان بود (۱۱).

عوارض هی‌پر هموسیستئینمی

- ۱- آترواسکلروزیس که مسایلی چون اختلال در هموستاز، تجمع پلاکتی و فیبروینولولیزس و همچنین آسیب به اندوتلیال مطرح می‌باشد (۳،۱۲،۱۱).
- ۲- افزایش بیماریهای قلبی - عروقی (۱۳،۱۲).
- ۳- افزایش حوادث ترومبوآمبولی از طریق فعال کردن فاکتور ۷ و ۵، مهار پروتئین C و هپارین سولفات، افزایش ویسکوزیتی خون و کاهش فعالیت آنتی ترومبوتیک سلولهای اندوتلیال (۱۴،۱۵،۱۶،۱۷،۱۸،۱۹).
- ۴- آسیب به سلولهای اندوتلیال و مزوتلیال که سالم ماندن این دو سلول برای تنظیم فشارخون داخل گلوبروولی و شارژ منفی گلوبروول نیاز می‌باشد (۲۰) و همچنین در مدل‌های حیوانی دیده شده که افزایش هموسیستئین باعث کاهش آدنوزین پلازما و بافت می‌شود که باعث آسیب به قلب، عروق و کلیه می‌شود (۲۱). همچنین هموسیستئین باعث آسیب به پودوسیت و نیز تغییر در

توزیع پروتئین‌های مرتبط با پودوسیت‌ها می‌شود که باعث افزایش ترشح کلیوی آلبومین می‌شود (۲۲).

۵- افزایش عوارض حاملگی و نقص لوله عصبی و اختلال ذهنی جنین (۲).

تشخیص آزمایشگاهی

۸۵-۷۵٪ آن به پروتئین باند می‌باشد و ۲۵-۱۵٪ آن به صورت فرم آزاد می‌باشد. مقدار نرمال هموسیستئین $5-15 \mu\text{mol/lit}$ می‌باشد (۲۳). و افزایش هموسیستئین تقسیم بندی می‌شود به :

کم (moderate) : $15-30 \mu\text{mol/lit}$

متوسط (intermediate) : $30-100 \mu\text{mol/lit}$

شدید (severe) : $>100 \mu\text{mol/lit}$ (۲۴)

درمان هیپرهموسیستئینمی

استفاده از فولات باعث کاهش هموسیستئین می‌شود. استفاده از فولات و ویتامین B₁₂ بطور همزمان باعث کاهش بی‌شتر هموسیستئین می‌شود نسبت به مصرف فولات به تنهایی. دیده شده است که استفاده B₆ همزمان با مصرف فولات باعث کاهش بیشتر هموسیستئین نسبت به مصرف فولات به تنهایی نمی‌شود (۲).

نفروپاتی دیابتی

۱- اپیدمیولوژی : ۱۵-۴۰٪ بیماران دیابتی نوع ۱ دچار پروتئین اوری می‌شوند که یک آن ۱۵-۲۰ سال بعد از شروع دیابت می‌باشد و در بیماران تیپ ۲ شیوع آن

متغیر می‌باشد که ۲۰-۵٪ است و در سالهای اخیر با تشخیص زودرس و پیشگیری و درمان آن، شیوع این بیماری روبه کاهش است (۲۵).

۲- پاتوژنز: کلیه در این بیماری دچار گلومرواسکلروزیس می‌شود. همچنین افزایش ضخامت غشاء پایه، اسکرومزانشیمال منتشر آرترواسکلروزیس هیالن و میکروآنوریسم دیده می‌شود. تغییرات اختصاصی نفروپاتی دیابتی که ندولهای کیمنلستیل - ویلسون (Kimnielstiel Wilson) می‌باشد در ۴۰-۵۰٪ بیماران دارای پروتئین‌اوری پیشرفته دیده می‌شود (۲۵).

ریسک فاکتور

استعداد ژنتیکی فشارخون بالا و میزان پروتئین و چربی رژیم غذایی (۲۵). هیپرگلیسمی و افزایش HbA1C، هیپرلیپیدمی، سیگارکشیدن، افزایش سن، جنس مرد، بیشتر بودن میزان ترشح کلیوی آلبومین (UEA) حتی اگر در محدوده نرمال باشد (۲۷، ۲۶، ۲۵)؛ افزایش هموسیستئین باعث آسیب به سلول اندوتلیال و مزانشیمال کلیه می‌شود (۲۰) و آنمی (۲۸).

غربالگری و تشخیص

غربالگری برای میکروآلبومینوری ۵ سال بعد از تشخیص دیابت نوع ۱ که پیشنهاد می‌شود یک سال بعد از تشخیص دیابت نوع ۱ و یا بعد از شروع بلوغ جنسی انجام شود، و برای دیابت نوع ۲ بلافاصله بعد از تشخیص می‌باشد. در صورتی که غربالگری منفی شد سالیانه تست تکرار می‌شود (۲۵).

تشخیص به صورت افزایش دفع کلیوی آلبومین و عدم حضور دیگر بیماریهای کلیوی تعریف می‌شود و به صورت میکروآلبومینوری (دفع کلیوی آلبومین «UEA» < 20 میکروگرم در دقیقه) و ماکروآلبومینوری (UEA > 200 میکروگرم در دقیقه) تعریف می‌شود (۲۵).

بیماریهای همراه و عوارض

رتینوپاتی دیابتی و نوروپاتی محیطی و اتونوم باید در بیماران دارای نفروپاتی دیابتی ارزیابی و کشف شوند. رتینوپاتی دیابتی یک علامت خطر برای پیشرفت نفروپاتی دیابتی می‌باشد و نه یک ریسک فاکتور آن. چراکه هر دو جزء عوارض میکروواسکولار دیابت هستند و از عوامل مشترک ناشی می‌شوند (۲۵). نفروپاتی دیابتی عوارض قلبی عروقی را افزایش می‌دهد (۱۸) که در یک مطالعه افزایش هموسیستئین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای میکروآلبومینوری بودند، مشاهده شد که باعث افزایش عوارض قلبی عروقی در این بیماران می‌شود (۲۹).

پیشگیری و درمان

پیشگیری در بیماران نرموآلبومینوریک انجام می‌شود که به صورت کنترل قندخون به طوریکه $HbA1C > 7\%$ شود و کنترل فشارخون به کمتر از $130/80$ میلی‌مترجیوه برسد.

درمان در بیماران میکرو و ماکروآلبومینوریک به جهت جلوگیری از پیشرفت

نفروپاتی دیابتی انجام می‌شود به صورت :

- ۱- کنترل قندخون و $HbA1C > 7\%$.
- ۲- کنترل فشارخون به کمتر از $180/130\text{ mmHg}$ و در بیماران دارای پروتئین‌اوری بیشتر از ۷ و ۱ و افزایش سطح کراتینین به کمتر از $75/125\text{ mmHg}$.
- ۳- رساندن $LDL > 100\text{ mg/dl}$.
- ۴- کاهش پروتئین رژیم غذایی
- ۵- مصرف داروهای ضد آنژیوتانسین (مصرف ACEI و ARBS «بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین» هر دو اثر یکسانی در حفظ عملکرد کلیه دارند) (۲۵).
- ۶- درمان آنمی، که حتی قبل از بروز نارسایی کلیه ایجاد می‌شود و ناشی از کاهش اریتروپویتین می‌باشد (۳۰) بوسیله اریتروپویتین هنگامی که $Hb > 11\text{ mg/lit}$ می‌باشد و رساندن آن به سطح $12-13\text{ mg/lit}$ (۲۸).

اهمیت موضوع و بیان مسئله

نفرورپاتی دیابتی به عنوان یک عارضه مهم دیابت ملیتوس (DM)، با شیوع ۴۰-۱۵٪ در دیابت نوع ۱ و ۲۰-۵٪ در دیابت نوع ۲، محسوب می‌شود. و شایعترین دلیل نارسایی مزمن کلیه می‌باشد و منجر به پیوند کلیه خواهد شد (۲۵).

میکروآلبومینوری به عنوان یک ریسک فاکتور قوی برای بیماریهای قلبی - عروقی می‌باشد (۱۸۳۱) شناخت ریسک فاکتورهای این بیماری و درمان آن روشی مؤثر برای پیشگیری از این بیماری و کاهش مورتالیتی و موربدیتی بیماران دیابتی می‌باشد. یکی از عواملی که اخیراً به عنوان ریسک فاکتور این بیماری مورد مطالعه قرار گرفته است افزایش هموسیستئین پلاسما می‌باشد. که در مطالعات هم هموسیستئین ناشتا (۳۳,۳۲) و هم هموسیستئین بعد از بارگیری میتونین (۳۴) در بیماران DM نوع بیشتر بوده است.

افزایش هموسیستئین باعث اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال و مزوتلیال خواهد شد که باعث تغییر فشار گلوومرول و شارژ منفی غشا پایه می‌شود (۲۰). مطالعه مدل‌های حیوانی تأثیر هموسیستئین را در کاهش پروتئین‌های مرتبط با پودوسیت و ایجاد میکروآلبومینوری را نشان داده‌اند (۲۲).

در این مطالعه برآنیم که بدانیم افزایش هموسیستئین باعث افزایش میکروآلبومینوری خواهد شد و یا نه؛ که در صورت وجود ارتباط پیشنهاد می‌شود که با استفاده از مکمل‌های ویتامین B₆ و B₁₂ و اسید فولیک با کاهش سطح

هموسیستین در کنار درمان دیگر ریسک فاکتورهای نفروپاتی دیابتی از ایجاد و پیشرفت این بیماری جلوگیری به عمل آید.

مروری بر مطالعات مشابه

در مطالعه Agnesjager ، ۳۱۶ نفر که نرموآلبومینوریک بودند برای ۶ سال پیگیری شدند که بعد از ۶ سال در ۱۴٪ از بیماران که دیابتی نبودند و ۲۲/۷٪ از بیماران دیابتی میکروآلبومینوری MA داشتند میزان MA با سطوح هموسیستین بیشتر از ۱۹ میلی مول در لیتر نسبت به سطوح هموسیستین پایه کمتر از ۹ میلی مول در لیتر به طور مشخصی ارتباط داشت. این مطالعه نشان داد که میزان مقاومت به انسولین ، فشار خون ، اندکس توده بدنی ، کلیرانس کراتینین و حضور بیماری‌های قلبی عروقی و رتینوپاتی بر روی نتایج مطالعات اثری نداشته است. همچنین هایپره‌موسیستینمی یک فاکتور مستقل برای پیشرفت MA در میان بیماران غیردیابتی است. این مطالعه ارتباط بین هموسیستین پلاسما و MA را در میان بیماران DM نوع ۲ را رد و یا تأثیر نکرد و داده‌ها پیشنهاد می‌کند که ممکن است بین هموسیستین پلاسما و MA ارتباط وجود داشته باشد (۲۰).

در مطالعه Chico و همکاران ۱۶۵ بیمار انتخاب شدند که ۷۵ بیمار مبتلا به DM نوع ۱ و ۹۰ نفر مبتلا به DM نوع ۲ و ۵۶ نفر بدون ابتلا به DM بودند. افراد در ۴ گروه DM نوع ۲ ، DM نوع ۱ ، و دو گروه کنترل بودند. پارامترهایی چون شیوع عوارض دیابت ، کنترل قندخون ، سطح لیپید ، لیپوپروتئین پلاسما ،

وضعیت ویتامین و عملکرد کلیه ارزیابی شد و میزان هموسیستئین با سن و ترشح کلیوی آلبومین ارتباط داشت. ۸۰٪ افرادی که هیپرهموسیستیمی داشتند دچار نفروپاتی دیابتی بودند و فقط ۳۸٪ کسانی که نفروپاتی داشتند هیپرهموسیستیمی داشتند و در میان این گروه سطح کراتینین سرم، پروتئینوری، آلبومینوری بیشتری و کلیرانس کراتینین کمتری داشتند نسبت به بیماران نفروپاتی که هموسیستئین نرمال داشتند. میزان هموسیستئین در گروه NIDD (۱۷/۸ میلی مول در لیتر) بیشتر از گروه کنترل (۷/۱ میلی مول در لیتر) بود و در گروه IDDM (۵/۳ میلی مول در لیتر، گروه کنترل ۳/۶ میلی مول در لیتر) این گونه نبود (۳۲).

در مطالعه Yuom و همکاران روی ۸۵ بیمار مبتلا به NIDDM انجام شد که اندکس توده بدنی (BMI)، فشارخون، کلسترول سرم، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، هموسیستئین ناشتا، هموسیستئین بعد از بارگیری متونین و کلیرانس کراتینین اندازه گیری شد و ارتباط بین هموسیستئین و عوارض میکرو و ماکرو واسکولار دیابت ارزیابی شد. در پایان مطالعه مشخص شد که سطح هموسیستئین ناشتا افزایش پیدا می کند در $80 \text{ ml/min} <$ کلیرانس کراتینین، سطح فولات کمتر از 20 nmol/lit ، $350 \text{ pmol/lit} < \text{VitB}_{12}$ باشد. یافته ها همچنین نشان داد که فقط هموسیستئین ناشتا با عوارض ماکروواسکولار دیابت ارتباط دارد و هیچکدام از سطوح هموسیستئین (ناشتا و بعد از بارگیری متونین) با رتینوپاتی و میکرو آلبومینوری ارتباط نداشت (۴).

در مطالعه Martin و همکاران بر روی ۱۲۲ بیمار دیابت نوع ۲ انجام شد که سطح هموسیستین نرمال داشتند. این بیمار تحت مطالعه آینده‌نگر قرار گرفتند. در پایان مطالعه بیماران در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول ۳۸ نفر (۳۱٪) از بیماران که دچار هیپرهموسیستینمی ($15 \text{ mmol/lit} < \text{Hey}$) شدند و گروه دوم ۸۴ نفر بودند که هموسیستین نرمال داشتند ($5-15 \text{ mmol/lit}$). شیوع ماکروآنژیوپاتی در گروه اول بیشتر از گروه دوم بود (۷۰٪ در مقابل ۲۲٪) شیوع بیماری عروق کرونری (۴۶٪ در مقابل ۲۱٪) کاهش عملکرد کلیه و کاهش کلیرانس کراتینین (۳۲٪ در مقابل ۱۰٪) در گروه اول بیشتر از گروه دوم بود. گروه اول سطح فولات کمتری نسبت به گروه دوم داشت. مقاومت به انسولین در هر دو گروه یکسان بود و برای میکروآلبومینوری (۳۱٪ در مقابل ۳۳٪)، رتینوپاتی (۴۲٪ در مقابل ۴۵٪)، نوروپاتی (۷۰٪ در مقابل ۵۹٪) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در این مطالعه بین مصرف متفورمین و میزان هموسیستین ارتباطی پیدا نشد ولی در افرادی که از فیبرات‌ها استفاده می‌کردند سطوح هموسیستین بیشتری داشتند (۳۵).

در مطالعه Hultbeny و همکاران که بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به IDDM انجام شد، یافته‌ها نشان داد که هموسیستین با کلیرانس کراتینین و آلبومینوری ارتباط دارد ولی این ارتباط برای رتینوپاتی دیابتی مشاهده نشد (۳۶).

در مطالعه Ya.Feichen و همکاران $1/5 \text{ mmol/kg}$ هموسیستین به صورت وریدی به ۶۵ رت تزریق شد. سطح هموسیستین از $6/7 \pm 0/4 \text{ mmol/lit}$ به

به $14/7 \pm 0/5$ mmol/lit افزایش پیدا کرد اما سطح آدنوزین از $141/7 \pm 15/1$ به $52/4 \pm 6/8$ nmol/lit کاهش پیدا کرد. کاهش آدنوزین در سطح بافت کلیه نیز مشاهده شد. هموسیستئین باعث کاهش جریان خون کلیه، میزان فیلتراسیون گلومرول، شد که این عوارض از طریق مهار S- آدنوزین هموسیستئین هیدرولاز و کاهش سطح آدنوزین توسط هموسیستئین ایجاد شد (۲۱).

در مطالعه Hoogveenex و همکاران ۶۸۰ نفر از میان افراد در سنین ۷۵-۵۰ سال انتخاب شدند و نمونه ادرار صبحگاهی از افراد گرفته شد که میزان MA که به صورت نسبت آلبومین به کراتینین $< 0/3$ تعریف شده بود به قرار زیر بود:

$4/3\%$ از افراد با تحمل گلوکز نرمال، $9/2\%$ افراد با تحمل گلوکز غیرطبیعی و $18/3\%$ از افراد DM نوع ۲ دچار MA بودند و همچنین $3/7\%$ بیماران دارای فشارخون نرمال، $17/9\%$ بیماران دارای فشارخون بالا دچار MA شدند وقتی از لحاظ سن و جنس و تحمل گلوکز، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی و سیگار کشیدن یکسان سازی شدند مشاهده شد که به ازای هر ۵ میکرومول در لیتر هموسیستئین کل odds ratio (OR) به میزان $1/33$ افزایش یافت ولی وقتی یکسان سازی از لحاظ HbA1C، میزان مصرف پروتئین و سطح کراتینین انجام شد ارتباطی بین MA و سطح هموسیستئین کل وجود نداشت نتیجه این که هر دو فاکتور هیپرهموسیستئینی و میزان مصرف پروتئین با MA به صورت مستقل از هر دو فاکتور هیپرتانسیون و DM نوع ۲ ارتباط دارند. هیپرهموسیستئینی تا حدودی

می تواند توضیح بدهد که MA چگونه می تواند باعث افزایش ریسک بیماریهای قلبی - عروقی شود (۳۱).

در مطالعه Ozdemira و همکاران ۴۸ بیمار DM (۱۷ نفر MA داشتند و ۳۱ نفر بدون MA بودند) و ۲۰ نفر برای گروه کنترل انتخاب شدند. هدف مطالعه تعیین سطح هموسیستئین پلاسما وضعیت اکسیدان، آنتی اکسیدان بدن و ارتباط آنها در بیماران DM با و بدون MA بود. در این مطالعه دیده شد که سطح مالوندیالدهید (MDA) کاهش قابل ملاحظه و سطح گلوتاتیون احیاء (GSH) در اریتروسیت و فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) افزایش قابل ملاحظه در گروه کنترل داشت. همچنین افزایش سطح MDA و کاهش GSH اریتروسیت بطور قابل ملاحظه ای در بیماران DM دارای MA نسبت به بیماران DM بدون MA دیده شد و همچنین میزان سطوح هموسیستئین کل پلاسما (THCY) و فعالیت GPX تفاوت واضحی در میان بیماران دیابتی با و بدون MA نداشت ولی تفاوت قابل ملاحظه ای در سطح THCY در بیماران دارای MA در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت. سطح سرمی THCY در تمام بیماران با سطح MDA پلاسما و اریتروسیت در ارتباط است (۲۹).

در مطالعه Ozmen B و همکاران ۷۵ بیمار دیابتی (۳۵ بیمار نرموآلبومینوریک با UAE «ترشح کلیوی آلبومین» > 30 میلیگرم در ۲۴ ساعت) و ۴۰ بیمار میکروآلبومینوریک با $UAE = 30-300$ میلیگرم در ۲۴ ساعت) انتخاب شدند و ۴۰

فرد سالم به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. هدف مطالعه تعیین ارتباط بین میکروآلبومینوری و سطوح هموسیستئین پلاسما، سیستئین C سرم و کلیرانس کراتینین بود. نتایج مطالعه، سطح پلاسمایی هموسیستئین بطور مشخصی در هر دو گروه بیماران دیابتی بیشتر از گروه کنترل بود. سطوح سیستئین C سرم در گروه میکروآلبومینوریک بیشتر از گروه نرموآلبومینوریک و گروه کنترل بود. افزایش هموسیستئین کل پلاسمانشان داد بین هیپره‌موسیستئینی و کاهش عملکرد کلیه ارتباط وجود دارد از طریق افزایش سطح کراتینین سرم و سیستئین C سرم و ایجاد میکروآلبومینوری (۳۷).

در مطالعه Yif به تعدادی رت میتونین داده شد و میزان آسیب گلومرال ایجاد شده به وسیله هیپره‌موسیستئینی ناشی از میتونین بررسی شد. در پایان مطالعه کلیرانس کراتینین بعد از ۶ هفته درمان با میتونین تغییری پیدا نکرد. سطح هموسیستئین بعد از یک هفته درمان با میتونین بطور مشخصی افزایش پیدا کرد. ترشح کلیوی آلبومین بعد از ۲ هفته درمان افزایش پیدا کرد. بررسیهای مورفولوژیک نشان داد که گسیختگی مزانشیمال و آسیب پسودوسیت بعد از دو هفته دیده شد (۲۲).

در مطالعه Department of Medicine که روی ۱۸۳ (۷۵ مرد و ۱۰۸ زن) بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که شواهد بالینی از بیماری عروق کرونر نداشتند انجام شد سطح هموسیستئین ناشتای پلاسما، سیستئین C سرم، کراتینین سرم اندازه‌گیری