

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه پیام نور تهران

دانشکده علوم پایه و کشاورزی

پایان نامه برای دریافت مدرک کارشناسی ارشد

رشته علوم جانوری

گروه زیست شناسی

عنوان پایان نامه:

بررسی سطح سرمی منیزیم و CRP در بیماران مبتلا به دیابت

نوع دو شهرستان سقز

ژیلا حاجی پور

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر سهیلا ابراهیمی

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر افسانه سالکی فره خوی

بهمن ۹۱

گواهی اصالت، نشر و حقوق مادی و معنوی اثر

اینجانب ژيلا حاجی پور دانشجوی ورودی سال ۱۳۸۸ مقطع کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی علوم جانوری گواهی می نمایم چنانچه در پایان نامه خود از فکر، ایده و نوشته دیگری بهره گرفته ام با نقل قول مستقیم یا غیر مستقیم منبع و ماخذ آن را نیز در جای مناسب ذکر کرده ام و بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد برعهده خویش می دانم و جوابگوی آن خواهم بود.

ژيلا حاجی پور

۱۳۹۱/۱۱/۱۸

اینجانب ژيلا حاجی پور دانشجوی ورودی سال ۸۸ مقطع کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی علوم جانوری گواهی می نمایم چنانچه براساس مطالب پایان نامه خود اقدام به انتشار مقاله، کتاب، و... نمایم ضمن مطلع نمودن استاد راهنما، با نظر ایشان نسبت به نشر مقاله، کتاب، و... به صورت مشترک و با ذکر نام استاد راهنما مبادرت نمایم.

ژيلا حاجی پور

۱۳۹۱/۱۱/۱۸

کلیه حقوق مادی مترتب از نتایج مطالعات، آزمایشات و نوآوری ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه پیام نور می باشد.

بهمن ۹۱

تقدیم به
روح پاک پدرم
آنکه یادش همواره آرامش بخش روانم
است

وجود سبز مادرم
آنکه آیه عشق، محبت و ایثار است
و دعای خیرش راز موفقیتم

تقدیم به خواهران دلسوزم
به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید
بخش وجودشان

و به برادران مهربانم
به پاس قلبهای بزرگ و محبتهای بی
دریغشان

سپاس یزدان خدای مهربان که با الطاف
و رحمت خویش این مسیر سخت را بر من
هموار کرد.

سپاسگذارم

از استاد بزرگوارم سرکارخانم دکتر
سهیلا ابراهیمی که در تمامی مراحل
پایان نامه با تلاش های بی وقفه،
زحمات بی دریغ و رهنمودهای ارزشمند
خود اینجانب را یاری کرده اند.

سپاسگذارم

از استاد ارجمندم سرکار خانم دکتر
افسانه سالکی فره خوی به پاس لطف ها
و راهنمایی هایشان.

سپاسگذارم

از استاد بزرگوارم سرکار خانم
دکتر سیما نصری
استادی که اندیشیدن را به من
آموخت نه اندیشه ها را.

چکیده

مقدمه: دیابت یکی از بیماریهای مزمن بوده که با تغییرات مواد ریز مغذی از جمله کاهش منیزیم و از طرفی افزایش سطح سرمی CRP همراه است. هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی منیزیم و CRP در بیماران دیابتی نوع ۲ شهرستان سقز می باشد. مواد و روش ها: در این مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو (۱۶ مرد و ۲۴ زن) مراجعه کننده به مرکز دیابت شهرستان سقز به طور تصادفی و داوطلبانه انتخاب شدند. پس از کسب رضایت نامه کتبی اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، مدت ابتلا به بیماری دیابت، BMI) به وسیله مصاحبه و با استفاده از پرسشنامه ثبت شد. سپس از افراد مورد مطالعه جهت تعیین سطح سرمی منیزیم، FBS، CRP، HbA1c و پروفایل لیپیدی نمونه خون گرفته شد. . برای مقایسه داده های کمی از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون آماری T-TEST استفاده شد. سطح معنی دار بودن $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. جهت تعیین همبستگی از ضریب پیرسون استفاده گردید.

یافته ها: در جامعه ی مورد مطالعه بین سطح منیزیم سرم و غلظت CRP ارتباط معنی دار و معکوسی وجود دارد ($P < 0/01$). نتیجه گیری: به نظر می رسد که کاهش منیزیم با افزایش سطح سرمی CRP در بیماران دیابتی نوع دو همراه است.

کلید واژه ها : دیابت نوع دو، منیزیم، CRP

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|-----------------------------|---|
| ۱ | مقدمه..... |
| فصل اول: کلیات تحقیق | |
| ۵ | ۱-۱- تعریف دیابت قندی..... |
| ۵ | ۲-۱- تقسیم بندی دیابت..... |
| ۷ | ۱-۲-۱- دیابت نوع ۲ - مقاومت به اثرات متابولیک انسولین |
| ۹ | ۳-۱- شیوع دیابت |
| ۹ | ۴-۱- عوامل خطر دیابت |
| ۹ | ۵-۱- روش های تشخیص دیابت |
| ۱۰ | ۱-۵-۱- اندازه گیری قند ادرار |
| ۱۰ | ۲-۵-۱- اندازه گیری غلظت گلوکز و انسولین در حالت ناشتا..... |
| ۱۰ | ۳-۵-۱- انجام تست تحمل گلوکز..... |
| ۱۱ | ۶-۱- اختلالات بالینی ناشی از دیابت |
| ۱۱ | ۱-۶-۱- تولید بیش از حد اجسام کتونیه |
| ۱۲ | ۷-۱- HbA _{1c} بعنوان استاندارد طلایی ارزیابی درمان دیابت |
| ۱۵ | ۸-۱- سایتوکاین ها و دیابت |
| ۱۷ | ۹-۱- CRP و نقش آن در دیابت..... |

- ۱۰-۱- سطح سرمی آدیپونکتین در بیماران دیابتی و ارتباط آن با CRP ۱۸
- ۱۱-۱- پروتئین های شوک حرارتی و دیابت ۲۰
- ۱۲-۱- اثرات ترس هیپو گلیسمی بر سایتوکاین های پیش التهابی ۲۳
- ۱۳-۱- منیزیم و ارتباط آن با دیابت ۲۵
- ۱۴-۱- ارتباط منیزیم و CRP ۲۸
- ۱۵-۱- ویژگی های کمبود منیزیم - التهاب القا شده و پاسخهای التهابی ۲۹
- ۱۶-۱- مکانیسم مسئول ارتباط بین منیزیم و التهاب ۳۱
- ۱۷-۱- منیزیم، التهاب و سلول های اندوتلیال ۳۲
- ۱۸-۱- ارتباط منیزیم رژیم غذایی با نشانگر های التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیال ۳۳
- ۱۹-۱- سندرم متابولیک و التهاب ۳۵
- ۲۰-۱- تجمع چربی اکتوپیک ۳۷
- ۲۱-۱- دیابت و اختلالات بافت چربی ۳۷
- ۲۲-۱- ارتباط لپتین با عوامل التهابی ۳۸
- ۲۳-۱- ارتباط بین آدنوزین و دیابت ۳۹
- ۲۴-۱- ارتباط بین دیابت مزمن و فشار خون ۴۱
- ۲۵-۱- نوروپاتی و دیابت ۴۳
- ۲۶-۱- رتینوپاتی و دیابت ۴۴
- ۲۷-۱- نوروپاتی و دیابت ۴۵
- ۲۸-۱- هیپومنیزیمی و دیابت حاملگی ۴۵

فصل دوم : روش کار

- ۴۸ ۱-۲- دستگاه های مورد استفاده
- ۴۸ ۲-۲- کیت های آزمایشگاهی مورد استفاده
- ۴۹ ۳-۲- انتخاب افراد مورد مطالعه
- ۵۰ ۴-۲- اندازه گیری قد و وزن و تعیین BMI
- ۵۰ ۵-۲- جمع آوری و آماده سازی نمونه های خونی
- ۵۱ ۶-۲- اندازه گیری مقدار CRP سرمی
- ۵۳ ۷-۲- اندازه گیری منیزیم
- ۵۵ ۸-۲- اندازه گیری قند خون ناشتا
- ۵۶ ۹-۲- اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله
- ۵۸ ۱۰-۲- اندازه گیری تری گلیسرید
- ۵۹ ۱۱-۲- اندازه گیری کلسترول
- ۵۹ ۱۲-۲- اندازه گیری HDL-C
- ۶۰ ۱۳-۲- اندازه گیری LDL-C
- ۶۰ ۱۴-۲- محاسبه نسبت کلسترول تام به HDL-C و نسبت LDL-C به HDL-C
- ۶۱ ۱۵-۲- تجزیه و تحلیل داده ها
- ۶۱ ۱۶-۲- ملاحظات اخلاقی

فصل سوم : نتایج و یافته ها

- ۳-۱- توزیع سن، جنس و BMI در جمعیت مورد مطالعه ۶۳
- ۳-۲- بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی خون در جمعیت مورد مطالعه..... ۶۵
- ۳-۳- مشخصات پایه جامعه ی بیماران بر اساس جنس ۶۶
- ۳-۴- توزیع فراوانی گروه های منیزیومی در جامعه ی مورد مطالعه ۶۸
- ۳-۵- توزیع فراوانی گروه های منیزیومی در جامعه ی بیماران بر اساس جنس ۶۸
- ۳-۶- بررسی همبستگی بین پارامترهای متفاوت در افراد مورد مطالعه ۷۰

فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری و ارایه پیشنهادات

- ۴-۱- بحث ۸۱
- ۴-۲- نتیجه گیری ۸۵
- ۴-۳- پیشنهادات ۸۵
- فهرست منابع ۸۶

فهرست اشکال

صفحه

عنوان

- شکل ۱-۲- دستگاه سانتریفوژ ۵۰
- شکل ۲-۲- مراحل اندازه گیری CRP به روش کمی ۵۳
- شکل ۳-۲- دستگاه کلینیک II فتومتر ۵۵
- شکل ۴-۲- دستگاه نایکوکارد ریدر II برای اندازه گیری HbA_{1C} ۵۶
- شکل ۵-۲- مراحل سنجش هموگلوبین گلیکوزیله ۵۷
- شکل ۶-۲- اتوآنالایزر پرستیژ ۵۸

فهرست جداول

| صفحه | عنوان |
|------|---|
| ۵۲ | جدول ۱-۲- تفسیر نتایج کیفی اندازه گیری CRP |
| ۵۶ | جدول ۲-۲- چگونگی تهیه محلول ها جهت اندازه گیری قند خون..... |
| ۶۳ | جدول ۱-۳- توزیع سن، جنس و BMI در جمعیت مورد مطالعه |
| ۶۵ | جدول ۲-۳- مقایسه سطح پارامتر های بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه |
| | جدول ۳-۳- مشخصات پایه و فاکتورهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده در بیماران مورد مطالعه |
| ۶۶ | به تفکیک جنسیت |

فهرست نمودارها

| عنوان | صفحه |
|---|------|
| نمودار ۳-۱- درصد توزیع فراوانی جامعه مورد مطالعه بر اساس جنس | ۶۳ |
| نمودار ۳-۲- مقایسه میانگین سن جامعه مورد مطالعه بر اساس جنس | ۶۴ |
| نمودار ۳-۳- درصد توزیع فراوانی جامعه مورد مطالعه بر اساس BMI | ۶۴ |
| نمودار ۳-۴- مقایسه میانگین سطح سرمی منیزیم در جامعه مورد مطالعه بر اساس جنس | ۶۷ |
| نمودار ۳-۵- مقایسه میانگین شاخص های لیپیدی سرم در جامعه مورد مطالعه بر اساس جنس | ۶۷ |
| نمودار ۳-۶- توزیع فراوانی گروه های منیزیومی در جامعه ی مورد مطالعه | ۶۸ |
| نمودار ۳-۷- توزیع فراوانی گروه های منیزیومی در جامعه ی بیماران بر اساس جنس | ۶۹ |
| نمودار ۳-۸- توزیع فراوانی گروه هیپومنیزیومی بر اساس جنس | ۶۹ |
| نمودار ۳-۹- ارتباط منیزیم با سن | ۷۰ |
| نمودار ۳-۱۰- ارتباط منیزیم با سطح سرمی CRP | ۷۱ |
| نمودار ۳-۱۱- ارتباط HbA1c با سطح سرمی CRP | ۷۲ |
| نمودار ۳-۱۲- ارتباط منیزیم با HbA1c | ۷۲ |

نمودار ۳-۱۳- ارتباط بین منیزیم و سطح سرمی گلوکز خون ۷۳

نمودار ۳-۱۴- ارتباط بین CRP و سطح سرمی گلوکز خون ۷۴

نمودار ۳-۱۵- ارتباط بین منیزیم و سطح LDL ۷۵

نمودار ۳-۱۶- ارتباط بین منیزیم و نسبت LDL/HDL ۷۶

نمودار ۳-۱۷- ارتباط بین سطح سرمی CRP و نسبت LDL/HDL ۷۷

نمودار ۳-۱۸- ارتباط بین CRP و HDL ۷۸

نمودار ۳-۱۹- ارتباط بین CRP و LDL ۷۹

مقدمه

دیابت نوع ۲ بر اثر کاهش شدید حساسیت بافت‌های هدف به اثرات متابولیک انسولین به وجود می‌آید. در قسمت اعظم موارد، شروع دیابت نوع ۲ بعد از سن ۴۰ سالگی و غالباً بین سنین ۵۰ تا ۶۰ سالگی است. شیوع دیابت در سراسر جهان در تمام گروه‌های سنی $\% 2/8$ تخمین زده می‌شود. دیابت نوع دو $\% 90$ موارد دیابت را تشکیل می‌دهد. شیوع این بیماری در بالغین طی دهه گذشته ۵ تا ۱۰ برابر شده است. عوامل خطر دیابت نوع ۲ عبارتند از: سن، نژاد، سابقه فامیلی، چاقی، عدم فعالیت بدنی کافی و رژیم غذایی نامناسب. آزمایش اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله یا HbA_{1c} یکی از بهترین راه‌های کنترل درمان دیابت بوده که به کمک آن می‌توان ضمن تکیه بر اندازه‌گیری قند خون در زمان‌های مشخص، اطلاعات جامعی درباره وضعیت بیماری کسب نمود. اندازه‌گیری HbA_{1c} روش استاندارد کنترل طولانی مدت گلوکز خون بوده و مقدار آن نمایانگر چگونگی کنترل گلوکز خون طی ۲-۳ ماه گذشته است و نشان داده شده که ارتباطی قوی بین بالا رفتن گلوکز پلاسما و افزایش HbA_{1c} وجود دارد.

گزارش شده بسیاری از عوارض ناشی از دیابت بواسطه افزایش پاسخ‌های التهابی در بدن می‌باشد. در بیماران دیابتی نشانگرهای التهابی مانند سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و پروتئین‌های مرحله حاد، در خون افزایش می‌یابند. در حال حاضر تصور می‌شود که وضعیت التهابی می‌تواند باعث پیشرفت مقاومت به انسولین و دیگر اختلال‌های مرتبط با چاقی مانند سندرم متابولیکی شود. گزارش شده تولید مقادیر زیاد سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۶^۱ (IL-6)، فاکتور نکروز کننده

¹ - Interleukin - 6

آلفا¹ (TNF- α) و پروتئین واکنشی C² (CRP) به وسیله بافت چربی در توسعه مقاومت به انسولین، دیابت و سندروم متابولیک نقش دارد. سطح سرمی CRP به سرعت در پاسخ به التهاب افزایش می‌یابد از این رو در تست‌های بالینی از آن به عنوان شاخصی برای پیش‌بینی ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در نظر گرفته می‌شود. منیزیم کوفاکتور بسیاری از واکنش‌های آنزیمی بوده و اثرات متعددی مانند شرکت در اکسیداسیون و متابولیسم کربوهیدرات‌ها، دخالت در فعالیت انسولین و تنظیم فعالیت کانال‌های کلسیمی دارد. امروزه ارتباط بین کاهش منیزیم پلاسما با مقاومت انسولینی، افزایش کلسیم داخل سلولی و انقباض عروق از یک سو و دیابت و عوارض حاصل از آن نظیر پرفشاری خون و آترواسکلروز مشاهده شده است. سطوح سرمی پایین منیزیم به طور قوی با افزایش غلظت سرمی TNF- α و CRP در ارتباط است. مصرف مکمل منیزیم خوراکی می‌تواند هیپومنیزیمی را در بیمارانی که غلظت منیزیم سرم آنها از اساس پایین است، برطرف کند. اما گزارشات متناقضی نیز وجود دارد مبنی بر اینکه سطح منیزیم گلبول قرمز بعد از مصرف منیزیم خوراکی تغییری نخواهد کرد و این به دلیل افزایش دفع منیزیم به صورت ادرار است. وجود اثرات ضدالتهابی منیزیم از یک سو و شیوع هیپومنیزیمی در مبتلایان به دیابت از سوی دیگر این احتمال را مطرح می‌سازد که احتمال دارد با تصحیح و یا بالا بردن سطح سرمی منیزیم بتوان از مقدار التهاب در این بیماران کاسته و در نتیجه به افزایش سلامتی و کیفیت زندگی آنان افزود. تا کنون مطالعه‌ای در خصوص رابطه بین سطح کنترل دیابت و مقدار منیزیم و CRP انجام نشده است. لذا در مطالعه حاضر ضمن بررسی این ارتباط مقدار

¹ - Tumor Necrotizing Factor Alfa

² . C-Reactive Protein

منیزیم و CRP در افراد دیابتی نوع ۲ با افراد سالم مقایسه خواهد شد. سپس اثر تجویز خوراکی منیزیوم بر میزان التهاب، پروفایل لیپیدی و کنترل قند خون در افراد دیابتی بررسی خواهد شد.

فرضیات

- ۱- سطح سرمی منیزیم در بیماران دیابتی نوع دو پایین تر از افراد سالم است.
- ۲- سطح سرمی CRP در بیماران دیابتی نوع دو بالاتر از افراد سالم است.
- ۳- بین سطح سرمی HbA_{1c} و مقدار منیزیم سرم در بیماران دیابتی نوع دو رابطه منفی وجود دارد.
- ۴- بین سطح سرمی منیزیم و CRP در بیماران دیابتی نوع دو رابطه منفی وجود دارد.
- ۵- افزایش سطح سرمی منیزیم سبب بهبود پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی نوع دو می شود.
- ۶- افزایش سطح سرمی منیزیم سبب کاهش سطح سرمی CRP در بیماران دیابتی نوع دو می شود.

فصل اول

کلیات تحقیق

۱-۱- تعریف دیابت قندی

دیابت قندی نوعی سندروم اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است. این بیماری زمانی بروز می کند که توانایی لوزالمعده در ترشح انسولین کم شده و یا از بین رفته باشد و یا بدن نتواند به طور موثر از انسولین ترشح شده توسط لوزالمعده استفاده کند. اختلال یا عدم ترشح انسولین توسط لوزالمعده یا عدم فعالیت مناسب انسولین و یا هر دو عامل باعث افزایش قند خون (هیپرگلیسمی) و دیگر اختلالات متابولیکی مبتلایان به این بیماری می شود. اگر هیپرگلیسمی به خوبی کنترل نشود، ممکن است موجب عوارض جدی گردد (گایتون، ۲۰۰۰).

۱-۲- تقسیم بندی دیابت

مشکلات تقسیم بندی دیابت سالها وجود داشته و اخیرا سازمان جهانی بهداشت^۱ و انجمن دیابت آمریکا^۲ آن را به چهار گروه تقسیم کرده اند:

الف- دیابت نوع ۱: در گذشته به نام دیابت وابسته به انسولین^۳ نامیده می شد. در این نوع از دیابت تولید انسولین به علت تخریب سلولهای بتای لوزالمعده، کم بوده و یا به طور کلی وجود ندارد، پس برای ادامه حیات به تزریق انسولین نیاز است.

ب- دیابت نوع ۲: سابق بر این تحت عنوان دیابت غیر وابسته به انسولین^۴ خوانده می شد (یار احمدی، ۱۳۸۴). این بیماری بر اثر کاهش حساسیت بافتهای هدف به اثرات متابولیک انسولین به

¹ . World Health Organization (WHO)

² . American Diabetes Association (ADA)

³ . Insulin- Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)

⁴ . Non- Insulin- Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)

وجودمی آید . از این کاهش حساسیت به انسولین غالباً تحت عنوان "مقاومت به انسولین" نام برده می شود(گایتون، ۲۰۰۰).

ج- انواع ویژه دیابت: دیابت ثانویه به مواردی از دیابت اطلاق می گردد که علت آن به درستی شناخته نشده است. گاهی دیابت بر اثر عواملی نظیر اختلالات ژنتیکی در فعالیت سلول های بتای پانکراس، اختلال عملکردی انسولین، برخی اختلالات هورمونی و یا عوارض ناشی از داروها ایجاد می گردد(یاراحمدی، ۱۳۸۳).

د- دیابت حاملگی^۱ یا GDM: ممکن است عدم تحمل گلوکز اولین بار در طول دوره حاملگی شناسایی شود. مقاومت به انسولین وابسته به تغییرات متابولیک اواخر حاملگی، نیاز به انسولین را افزایش می دهد و ممکن است منجر به بروز هیپرگلیسمی یا اختلال در تحمل گلوکز شود. بیشتر زنان پس از زایمان تحمل طبیعی گلوکز را باز خواهند یافت اما احتمال ابتلا به دیابت در آنها حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد افزایش خواهد یافت(رضایی، ۱۳۸۸).

افراد دیابتی با اختلال کمتر در متابولیسم گلوکز نیز وجود دارند مانند افرادی با اختلال تحمل گلوکز^۲ (IGT) و یا اختلال قند خون ناشتا^۳ (IFG)(یار احمدی، ۱۳۸۳). دیابت قندی از هر نوعی که باشد، متابولیسم تمام گروه های مواد غذایی دچار تغییر می شوند. اثر پایه ای فقدان انسولین یا مقاومت به انسولین روی متابولیسم گلوکز، جلوگیری از برداشت و مصرف کارآمد گلوکز توسط قسمت اعظم سلول های بدن به استثنای سلول های مغز است. در نتیجه، غلظت گلوکز خون افزایش

^۱ . Gestational diabetes mellitus

^۲ . Impaired Glucose tolerance

^۳ .Impaired Fasting Glycaemia