



به نام خداوند جان و خرد
کزین برتر اندیشه برنگذرد



QMDRC
مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای پزشکی تخصص داخلی

عنوان:

**بررسی سطح لیپوپروتئین a در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II
و مقایسه آن با گروه غیر دیابتی**

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مجید سررشته‌داری

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر امیر ضیائی

مشاور آماری:

جناب آقای مهندس امیر جوادی

۱۳۸۹/۳/۱۷

نگارش:

دکتر نژاد ابریشم چیان
توسط دکتر

دکتر نژاد ابریشم چیان

سال تحصیلی: ۸۸-۱۳۸۷

شماره پایان نامه: ۲۱۵

تقدیم به استاد ارجمندم؛

جناب آقای دکتر امیرضیایی

برپاس حمایت های بی دریغشان

که انجام این مهم مرون زحمت و همت بلند ایشان بود.

تقدیم به استاد محترم؛

جناب آقای دکتر محمد سررشته داری

بالتقدیر از راهمائی های ارزنده ایشان.

به پدر و مادرم

که سالی چند در آستانه رنج آلود قصه ای دراز به تماشا نشستند

عشق را، امانا، صبوری می بایست.

همانا که صبورانه زین ستم آموختند.

و

برادرانم

امیر و علی رضا

ه آمان که

در راه اعتلای این سرزمین مقدس، به انسان و سلامت او

می اندیشند.

چکیده

زمینه: افزایش لیپوپروتئین a به عنوان یک عامل پیشگویی کننده مهم برای بیماری‌های آترواسکلروتیک زودرس محسوب می‌گردد. با توجه به نقش لیپوپروتئین a در فرآیند آترواسکلروز و ارتباط آن با CAD که عامل مهم مرگ و میر در بیماران دیابتی می‌باشد، یافتن روشی برای کاهش سطح لیپوپروتئین a می‌تواند در کاهش حوادث قلبی-عروقی در بیماران دیابتی نقش داشته باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه توصیفی-تحلیلی بوده که بر روی ۱۸۰ نفر صورت گرفته است. افراد مورد مطالعه بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه انتخاب گردیده و در دو گروه دیابتی و غیردیابتی که هر گروه شامل ۹۰ نفر بودند، قرار گرفتند. این افراد مراجعه کنندگان به درمانگاه غدد بیمارستان بوعلی بوده و در طی مطالعه سطح لیپوپروتئین a و سایر Lipid profile و همچنین قند خون ناشتا در آنها اندازه گیری شد.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار سطح سرمی لیپوپروتئین a در گروه دیابتی $35/27 \pm 28/6$ و در گروه غیردیابتی $20/22 \pm 10/3$ بود. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری را بین میانگین سطح لیپوپروتئین a در دو گروه نشان داد ($P < 0.001$). همچنین میانگین و انحراف معیار TG، کلسترول، HDL و LDL دو گروه مورد مطالعه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار داشته است ($P < 0.001$). لازم به ذکر می‌باشد که میانگین سایر متغیرهای دو گروه مورد مطالعه شامل BMI و سن و جنس از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشته است.

بررسی سطح سرمی لیپوپروتئین a در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II و مقایسه آن با گروه غیردیابتی

نتیجه گیری: با توجه به یافته‌ها مشخص می‌شود که سطح سرمی لیپوپروتئین a در بیماران مبتلا به دیابت بالا بوده و با توجه به نقش لیپوپروتئین a به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل در ایجاد آترواسکلروز، با اندازه گیری سطح آن می‌توان پیش‌بینی دقیق‌تری از مورد احتمال روز بیماری ایسکمیک قلبی در افراد مبتلا به دیابت نمود.

کلمات کلیدی: دیابت تیپ II، لیپوپروتئین a

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول
۷	بیان مسئله
۱۰	اهداف
۱۱	فرضیات
	فصل دوم
۱۳	بررسی متون
	فصل سوم
۲۶	مواد و روش‌ها
۲۶	نوع مطالعه
۲۶	جمعیت مورد مطالعه
۲۸	شرایط ورود به مطالعه
۲۸	شرایط خروج از مطالعه
۲۸	روش محاسبه حجم نمونه
۳۰	جدول متغیرها
۳۱	روش انجام کار
۳۲	آنالیز آماری

فصل چهارم

۳۴ یافته‌ها و نتایج

فصل پنجم

۳۸ بحث و نتیجه‌گیری

۴۲ پیشنهادات

۴۳ منابع

۴۵ ضمائم

۴۸ چکیده انگلیسی

فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول ۱- توزیع فراوانی جنس در دو گروه مورد مطالعه ۳۴

جدول ۲- توزیع فراوانی سن، BMI، LDL، Chol، TG، HDL و Lp(a) در دو گروه مورد مطالعه ... ۳۶

فصل اول:

مقدمه و بیان مسأله

بیان مسئله

لیپوپروتئین a یک فرم مدیفیه از LDL است که به علت شباهت توالی آمینواسیدها در آن با پلاسمینوژن در فرایند فیبرینولیز تداخل کرده و با آتروژنز و ترومبوز ارتباط دارد. در اکثر مطالعات اپیدمیولوژیک، ولی نه در همه آنها، لیپوپروتئین a با افزایش ریسک بیماری عروق کرونر ارتباط داشته است. (۱)

مولکول لیپوپروتئین a از دو قسمت تشکیل شده که یک قسمت آن LDL است و قسمت دیگر آن آپولیپوپروتئین a می باشد که با یک پیوند دی سولفید به قسمت Apo B100 مولکول LDL متصل می گردد. Apo(a) در کبد ساخته می شود و محل اصلی پاک شدن آن نیز کبد می باشد ولی راه باز جذب آن شناخته شده نیست (۲). از طرف دیگر لیپوپروتئین a از طریق گیرنده های با میل ترکیبی بالا، به ماکروفاژها متصل شده و باعث رسوب کلسترول در پلاک های آترواسکلروتیک می گردد.

ارتباط بین افزایش میزان لیپوپروتئین a و افزایش ریسک CHD در مطالعات اپیدمیولوژیک گذشته نگر و مقطعی بررسی شده که در زمینه ارتباط سطح سرمی لیپوپروتئین a و دیابت نیز نظرات مختلفی مطرح گردیده که در برخی از مطالعات سطح لیپوپروتئین a در دیابت کنترل نشده افزایش یافته و مطالعات دیگر نیز در غیاب وجود نارسایی کلیه بالا بودن لیپوپروتئین a در بیمار دیابتیک را رد نموده اند، که در هر صورت مشخص شده که کلسترول ها که شامل LDL - LP(a) - IDL و VLDL می باشند در تمامی مردان و زنان دیابتی یک عامل پیشگویی کننده CHD محسوب می گردند.

دیابت به عنوان یکی از بیماری‌های شایع و از علل عمده ناتوانی و مرگ و میر زودرس در جوامع بشری است. شایع‌ترین علت مرگ و میر در دیابتی‌ها بیماری عروق کرونر است که نزدیک به ۷۵ تا ۸۵ درصد موارد را در بر می‌گیرد.

از میان عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی عروقی که برای این گروه ذکر شده کاهش HDL-C و LDL-C و افزایش ApoB، مقاومت به انسولین، چاقی تنه‌ای و سابقه فامیلی آترواسکلروز و کشیدن سیگار در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II شناخته شده‌اند. (۳)

گزارش‌های متفاوتی در مورد لیپوپروتئین a در میان دیابتی‌های تیپ II وجود دارد که بعضی از آنها غلظت‌های بالاتر و بعضی نیز پایین‌تر را در مقایسه با افراد غیردیابتی مطرح نموده‌اند. تغییرات سطح لیپوپروتئین‌ها اساساً جنبه ژنتیکی داشته و فاکتورهای دیگری از قبیل رژیم غذایی، داروها، هورمون‌ها و کنترل قند خون بر روی غلظت لیپوپروتئین a تأثیر می‌گذارند. (۳)

لیپوپروتئین a از طریق چندین مکانیسم با افزایش ریسک آترومبوز ارتباط دارد که این مکانیسم‌ها شامل: نقص در فیبرینولیز، افزایش رسوب کلسترول در دیواره شراین و افزایش اکسیداسیون LDL می‌باشد. اگرچه کاهش سطح LDL به عنوان اولین قدم در کاهش لیپوپروتئین a محسوب می‌گردد ولی درمان‌های خاص که باعث کاهش سطح لیپوپروتئین a گردد در مواردی که آترواسکلروز زودرس عروق کرونر، سابقه فامیلی قوی از آترواسکلروز زودرس و یا هیپرکلسترولیمیا وجود دارد باید صورت گیرد. (۴)

بررسی سطح سرمی لیپوپروتئین a در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II و مقایسه آن با گروه غیردیابتی

هدف از این مطالعه این است که مشخص کنیم که آیا سطح لیپوپروتئین a در افراد مبتلا به دیابت با سطح آن در گروه غیردیابتی تفاوت خاصی دارد یا نه که در صورت مثبت بودن پاسخ می‌توان درمان‌های جدیدی در جهت پایین آوردن سطح لیپوپروتئین a در بیماران دیابتی در نظر گرفت.

اهداف

هدف اصلی:

تعیین سطح سرمی لیپوپروتئین a در افراد مبتلا به دیابت و مقایسه آن با گروه غیردیابتی

اهداف فرعی:

- تعیین و مقایسه میانگین سطح سرمی کلسترول تام در افراد دیابتی و غیردیابتی
- تعیین و مقایسه میانگین سطح سرمی تری گلیسرید در افراد دیابتی و غیردیابتی
- تعیین و مقایسه میانگین سطح سرمی LDL در افراد دیابتی و غیردیابتی
- تعیین و مقایسه میانگین سطح سرمی HDL در افراد دیابتی و غیردیابتی

اهداف کاربردی:

در صورتی که مشخص گردد لیپوپروتئین a که یک ریسک فاکتور مستقل در بروز بیماری‌های قلبی است، در افراد دیابتی از سطح بالایی برخوردار است، می‌توان با اندازه‌گیری سطح آن پیش‌بینی دقیق‌تری در مورد احتمال بروز بیماری ایسکمیک قلبی در افراد مبتلا به دیابت نمود.

فرضیه‌ها:

- سطح سرمی لیپوپروتئین a در افراد دیابتی نسبت به گروه غیر دیابتی بالاتر است.

فصل دوم:

بررسی ممتون و مروری بر مقالات

دیابت تیپ II شامل یک گروه از اختلالاتی است که با درجاتی از مقاومت به انسولین، اختلال در ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکز همراهی دارند. مقاومت به انسولین و اختلال ترشح انسولین در رأس عوامل دخیل در پاتوژنز دیابت تیپ II محسوب می‌شوند.

انسولین هورمونی است که توسط سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس تولید می‌شود. مهم‌ترین عملکرد آن کنترل متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها و پروتئین‌هاست. انسولین سیگنال‌هایی به بافت‌های حساس به انسولین می‌فرستد تا جذب گلوکز را افزایش دهند و قند خون را نرمال نگه دارند. مقاومت به انسولین به شرایطی گفته می‌شود که در آن سلول‌های بدن نسبت به اثرات انسولین مقاوم می‌شوند و در نتیجه برای ایجاد اثرات انسولین، سطوح بالاتری از آن لازم است. برای جبران این وضعیت پانکراس انسولین بیشتری آزاد می‌کند.

عوارض مزمن دیابت ارگان‌های متعددی را درگیر می‌کند و مسئول اکثر مرگ و میرهای مرتبط با این بیماری می‌باشد. این عوارض به دو دسته عروقی و غیرعروقی تقسیم می‌شوند. عوارض عروقی خود به دو دسته میکروواسکولر (رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی) و ماکرو اسکولر (بیماری عروق کرونر، بیماری عروق محیطی و بیماری‌های عروقی مغز) تقسیم می‌گردند.

عوارض غیرعروقی شامل گاستروپارزی، عفونت و تغییرات پوستی می‌باشند. از آنجایی که دیابت تیپ II یک دوره طولانی بدون علامت هیپرگلیسمی دارد، در بسیاری از افراد مبتلا به دیابت تیپ II به در زمان تشخیص این عوارض وجود دارند. (۱)

ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی:

۱- دیس لیپیدمی:

افراد مبتلا به دیابت چندین فرم دیس لیپیدمی دارند. شایع ترین شکل دیس لیپیدمی در دیابت هیپرتری گلیسریدمی و کاهش سطح HDL می باشد. دیابت، خودش سطح LDL را افزایش نمی دهد ولی ذرات LDL کوچکی که در دیابت تیپ II یافت می شوند. به علت حساسیت زیاد به اکسیداسیون و این که سریعاً glycated می شوند، خواص آتروژنیک بیشتری دارند.

تقریباً تمام درمان هایی که در دیس لیپیدمی دیابتی صورت گرفته در دیابت تیپ II بوده است. زیرا دیس لیپیدمی ها در این نوع دیابت شایع تر می باشند.

مطالعات مداخله ای نشان داده اند که اثرات مفید کاهش سطح LDL در جمعیت های دیابتی و غیردیابتی مشابه است.

۲- افزایش فشارخون:

هیپرتانسیون می تواند سایر عوارض دیابت را تشدید کند که این مسئله بیشتر در مورد عوارض قلبی - عروقی و نفروپاتی دیابتی صدق می کند.

هدف کنترل Bp در سطح زیر 130/80 بوده و تأکید اولیه بر روی تغییر شیوه زندگی

مثل کاهش وزن، ورزش و محدودیت نمک می باشد. برای رسیدن به سطح هدف، ADA

پیشنهاد می کند تمام بیماران مبتلا به هیپرتانسیون و دیابت با یک ACE inh یا ARB درمان

شوند. (۲)