بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه سیستان و بلوچستان
تحصیلات تکمیلی

پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته زیست‌شناسی – بیوشیمی

عنوان:

بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن پاراُکسوناز-۱ (PON1) و رابطه‌ی آنها با بیماری سندرم متابولیک (MES)

اساتید راهنما:

دکتر آدم ترکمن‌زهی

دکتر دُرمحمد کردی تمندانی

استاد مشاور:

دکتر محمد هاشمی

تحقیق و نگارش:

نوشین شریفی

(این پایان نامه از حمایت مالی معانت پژوهشی دانشگاه سیستان و بلوچستان بهره مند شده است)

تیر۱۳۸۹

بسمه تعالی

این پایان نامه با عنوان **بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن پاراُکسوناز-۱ (PON1) و رابطه‌ی آنها با بیماری سندرم متابولیک (MES)**قسمتی از برنامه آموزشی دوره کارشناسی ارشد زیست‌شناسی توسط دانشجو نوشین شریفی تحت راهنمایی استاد پایان نامه دکتر آدم ترکمن‌زهی و دکتر دُرمحمد کردی تهیه شده است. استفاده از مطالب آن به منظور اهداف آموزشی با ذکر مرجع و اطلاع کتبی به حوزه تحصیلات تکمیلی دانشگاه سیستان و بلوچستان مجاز می باشد.

نام و امضاء دانشجو

این پایان نامه ۸ واحد درسی شناخته می شود و در تاریخ ..... توسط هیئت داوران بررسی و درجه ..... به آن تعلق گرفت.

	نام و نام خانوادگی	**امضاء**	**تاریخ**
استاد راهنما:	دکتر آدم ترکمن‌زهی		
استاد راهنما:	دکتر دُرمحمد کردی		
استاد مشاور:	دکتر محمد هاشمی		
داور ۱:			
داور ۲:			
نماینده تحصیلات تکمیلی:			

دانشگاه سیستان و بلوچستان

تعهدنامه اصالت اثر

اینجانب نوشین شریفی تأیید می کنم که مطالب مندرج در این پایان نامه حاصل کار پژوهشی اینجانب است و به دستاوردهای پژوهشی دیگران که در این نوشته از آن استفاده شده است مطابق مقررات ارجاع گردیده است. این پایان نامه پیش از این برای احراز هیچ مدرک هم سطح یا بالاتر ارائه نشده است.

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشگاه سیستان و بلوچستان می باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو:

امضاء

تقدیم به:

پدرم

بلندترین سایبان زندگی‌ام

مادرم

خورشید پرتوافشان وجودم

سپاسگزاری

با حمد و سپاس بی‌کران به درگاه خداوند متعال که سعادت تلاش در راه کسب علم را به من عطا فرمود.

این رساله مرهون تلاش و مساعدت فرزانگانی است که در این مجال بر خود لازم می‌دانم که مراتب تشکر و سپاسگزاری از آنان را به جا آورم.

بدین وسیله کمال تشکر و قدردانی خود را از استادان عالیقدر جناب آقای دکتر آدم ترکمن‌زهی و جناب آقای دکتر دُرمحمد کردی تمندانی که در هدایت این پایان‌نامه از راهنمایی‌ها، توجه، و دقت وصف‌ناپذیرشان در تمامی مراحل کار برخوردار بوده‌ام ابراز می‌دارم.

از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر محمد هاشمی که مشاوره‌ی این پایان‌نامه را بر عهده داشتند و همواره در کمال بزرگواری و سعه‌ی صدر با راهنمایی‌های بیدریغ‌شان مرا در حل مشکلات یاری نموده‌اند، بسیار سپاسگزارم.

از برادر عزیزم امین، که همواره مشوق و همراه من بود، صمیمانه سپاسگزارم.

از دوستان عزیزم خانم نجمه مزدوری و خانم صدیقه میرجهانشاهی که با حمایت‌های بیدریغ خود یار و مددکار من بوده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

چکیده:

پیش‌زمینه: آنزیم پاراُکسوناز۱، مرتبط با لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL) است که در متابولیسم و سم‌زدایی حشره‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها نقش دارد. سندرم متابولیک در بردارنده‌ی فاکتورهای خطر بیماری قلبی از جمله فشار خون، دیس لیپیدمی، قند خون بالا، و چاقی شکمی می‌باشد. سه پلی‌مورفیسم در ژن PON1 بر فعالیت این آنزیم تأثیر می‌گذارند، که دو موقعیت آنها در ناحیه‌ی کد کننده (L55M, Q192R)، و موقعیت سوم در ناحیه‌ی پروموتور این ژن (-108C/T) واقع شده‌اند. ما در این پژوهش مطالعه‌ای مقایسه‌ای، بین افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم، به منظور تعیین نقش احتمالی تغییرپذیری، در ژن PON1 در سه موقعیت ذکر شده در بالا، و بررسی فعالیت سرمی پاراُکسونازی و آریل استرازی این آنزیم، و ظرفیت آنتی-اکسیدانی تام پلاسما انجام دادیم.

روش‌ها: DNA از خون تام نمونه‌های افراد مبتلا به سندرم متابولیک و سالم استخراج شد. پلی‌مورفیسم آلل‌ها در موقعیت‌های (Q192R, L55M, -108C/T) ژن PON1 به وسیله‌ی تکنیک ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System) مورد مطالعه قرار گرفت. فعالیت سرمی پاراُکسونازی و آریل استرازی این آنزیم در ۱۰۶ بیمار مبتلا به سندرم متابولیک و ۲۳۱ فرد سالم از طریق اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. همچنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما با استفاده از روش FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma) تعیین گردید.

نتایج: در این پژوهش مشاهده شد که، ژنوتیپ‌های RR (OR=۱/۹۹، ۹۵٪ CI=۱/۱۷-۳/۴۰، P=۰/۰۰۹) و QR+RR (OR=۱/۶۲، ۹۵٪ CI=۰/۹۹-۲/۶۳، P=۰/۰۵) مربوط به موقعیت Q192R به طور معنی‌داری خطر ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش می‌دهد.

بیماران دارای ژنوتیپ‌های MM و LM+MM مربوط به موقعیت L55M در مرز خطر ابتلا به سندرم متابولیک قرار دارند (OR=۱/۳۳، ۹۵٪ CI=۰/۶۸-۱/۸۵، P=۰/۷۳). ژنوتیپ CC موقعیت 108C/T- خطر ابتلا به سندرم متابولیک را افزایش می‌دهد اما این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (OR=۱/۶۱، ۳/۸۷-۹۵٪ CI=۰/۶۷).

این ارتباط هنگامی که ژنوتیپ‌های مربوط به موقعیت‌های L55M و Q192R به صورت ترکیبی بررسی شدند، تا حدودی قوی‌تر بود (OR=۳/۳۰، ۹۵٪ CI=۱/۳۴-۸/۲۴، P=۰/۰۰۷). فعالیت پاراُکسونازی آنزیم

PON1 سرم، به طور معنی‌داری در افراد مبتلا به سندرم متابولیک (۶۹/۶۲±۵۹/۸۶KU/L) در مقایسه با افراد سالم (۹۱/۶۴±۷۷/۴۵KU/L) پایین‌تر بود(P<۰/۰۵). فعالیت آریل استرازی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم به ترتیب ۴۵/۲۳±۲۳/۲۴KU/L و ۶۵/۶۹±۳۱/۱۰KU/L بود. فعالیت آریل استرازی آنزیم PON1 سرم به طور معنی‌داری در افراد مبتلا به سندرم متابولیک در مقایسه با افراد سالم پایین‌تر بود(P<۰/۰۰۰۱).

اختلاف معنی‌داری در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و پلاسما بین افراد مبتلا به سندرم متابولیک و افراد سالم مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: این پژوهش برای اولین بار دلایل وجود ارتباط بین خطر ابتلا به سندرم متابولیک، با پلی-مورفیسم‌های ژن PON1، و فعالیت پاراُکسونازی و آریل‌استرازی این آنزیم را در جمعیت جنوب شرق ایران به اثبات رسانید.

واژگان کلیدی: پاراُکسوناز۱ (PON1)، سندرم متابولیک، ژن، پلی‌مورفیسم، آریل‌استرازی

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه ۱

۱-۱- مقدمه ۲

فصل دوم: مروری بر منابع ۶

۲-۱- سندرم متابولیک ۷

۲-۲- تاریخچه‌ی سندرم متابولیک ۷

۲-۳- نام‌های دیگر سندرم متابولیک ۹

۲-۴- تعاریف سندرم متابولیک ۹

۲-۴-۱- تعریف WHO ۱۱

۲-۴-۲- تعریف EGIR ۱۱

۲-۴-۳- تعریف AACE ۱۱

۲-۴-۴- تعریف NCEP-ATP III ۱۲

۲-۴-۵- تعریف IDF ۱۲

۲-۴-۶- تعریف AHA/NHLBI ۱۳

۲-۴-۷- تعریف IDF-AHA/NHLBI ۱۳

۲-۵- فاکتورهای خطر سندرم متابولیک ۱۴

۲-۵-۱- مقاومت به انسولین ۱۵

۲-۵-۱-۱- عوامل بوجود آورنده‌ی مقاومت به انسولین ۱۶

۲-۵-۱-۲- مسیر پیغام‌رسانی انسولین در وضعیت مقاومت به انسولین ۱۶

۲-۵-۱-۳- برآورد مقاومت به انسولین ۱۷

۲-۵-۱-۴- ارتباط تعداد گلبول‌های قرمز و گلبول‌های سفید با مقاومت به انسولین ۱۸

۲-۵-۲- چاقی ۱۹

۲-۵-۲-۱- چاقی مرکزی (احشایی) ۲۰

۲-۵-۲-۲- چاقی و مقاومت به انسولین ۲۰
۲-۵-۲-۲-۱- TNF-α ۲۲
۲-۵-۲-۲-۲- آدیپونکتین ۲۲
۲-۵-۲-۲-۳- رزیستین ۲۳
۲-۵-۲-۲-۴- لپتین ۲۳
۲-۵-۲-۳- پیامدهای چاقی ۲۳
۲-۵-۳- پرفشاری خون ۲۵
۲-۵-۴- دیس لیپیدمی ۲۶
۲-۵-۵- هیپرگلاسیمی ۲۷
۲-۵-۶- افزایش سن ۲۷
۲-۵-۷- جنسیت ۲۸
۲-۵-۸- فاکتورهای ژنتیکی ۲۸
۲-۶- شیوع سندرم متابولیک در جهان و ایران ۳۰
۲-۷- بیماری‌های مرتبط با سندرم متابولیک ۳۵
۲-۷-۱- سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ ۳۶
۲-۷- ۲- سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی – عروقی ۳۷
۲-۷-۲-۱- بی‌ثباتی ژنتیکی در پاتوبیولوژی عروقی: شواهد و مدارک جدید برای آتروژنز ۳۸
۲-۷-۳- سندرم متابولیک و کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) ۳۹
۲- ۸ پیشگیری از سندرم متابولیک ۴۰
۲-۹- نگرش‌های درمانی سندرم متابولیک ۴۰
۲-۱۰- توصیه‌های تغذیه‌ای برای بیماران مبتلا به سندرم متابولیک ۴۴
۲-۱۱- خانواده‌ی آنزیم پاراااُکسوناز (PON) ۴۵
۲-۱۱-۱- آنزیم پاراُاکسوناز -۱ (PON1) ۴۷
۲-۱۱-۱-۱- تاریخچه‌ی کشف PON1 ۴۸
۲-۱۱-۱-۲- ساختار آنزیم PON1 ۴۸

۲-۱۱-۱-۳- ارتباط PON1 با HDL ۵۰
۲-۱۱-۱-۴- اعمال PON1 ..... ۵۱
۲-۱۱-۱-۴-۱- PON1 و تنش اکسیداتیو ۵۳
۲-۱۱-۱-۴-۲- PON1 و آترواسکلروزیس ۵۴
۲-۱۱-۱-۴-۳- ارتباط PON1 با سلول ماکروفاژ ۵۵
۲-۱۱-۱-۵- تنظیم بیان و فعالیت PON1 ..... ۵۷
۲-۱۱-۱-۶- پلی‌مورفیسم ژن PON1 ..... ۵۸
۲-۱۱-۱-۶-۱- رابطه‌ی پلی‌مورفیسم ژن PON1 با فعالیت آنزیم ۶۰
۲-۱۱-۱-۷- بیماری‌ها و اختلالات مرتبط با PON1 ..... ۶۲
۲-۱۱-۲- آنزیم پاراُکسوناز ۲ (PON2) ۶۲
۲-۱۱-۲-۱- اعمال آنزیم PON2 ..... ۶۳
۲-۱۱-۲-۲- تنظیم بیان و فعالیت PON2 ..... ۶۴
۲-۱۱-۲-۳- پلی‌مورفیسم ژن PON2 ..... ۶۴
۲-۱۱-۳- آنزیم پاراُکسوناز ۳ (PON3) ۶۵
۲-۱۱-۳-۱- اعمال PON3 ..... ۶۵
۲-۱۱-۳-۲- تنظیم بیان و فعالیت PON3 ..... ۶۶
۲-۱۱-۳-۳- پلی‌مورفیسم ژن PON3 ..... ۶۶
۲-۱۲- پلی‌مورفیسم ۶۶
۲-۱۲-۱- پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی ۶۷
۲-۱۲-۱-۱- مزایای پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) ۶۷
۲-۱۲-۱-۲- روش‌های شناسایی SNPها ۶۷
۲-۱۲-۱-۲-۱- تکنیک RFLP ۶۸
۲-۱۲-۱-۲-۲- روش ARMS-PCR ۶۹
فصل سوم: مواد و روش‌ها ۷۲
۳-۱- جمع‌آوری نمونه ۷۳

۳-۲- استخراج DNA ۷۳
۳-۲-۱- نحوه‌ی استخراج DNA از نمونه‌های خون ۷۳
۳-۳- تعیین غلظت DNA ۷۵
۳-۴- انجام تکنیک Tetra Primer ARMS-PCR ۷۵
۳-۴-۱- بررسی پلی‌مورفیسم L55M-SNP ژن PON1 ..... ۷۵
۳-۴-۱-۱- الکتروفورز محصول PCR برای L55M-SNP ۷۶
۳-۴-۲- بررسی پلی-مورفیسم Q192R-SNP ۷۷
۳-۴-۲-۱- الکتروفورز محصول PCR برای Q192R-SNP ۷۸
۳-۴-۳- بررسی پلی‌مورفیسم ناحیه‌ی پروموتور ژن PON1 در PON1-108C/T ۷۸
۳-۴-۳-۱- الکتروفورز محصول PCR برای PON1-108C/T ۷۹
۳-۵- روش توصیف و تحلیل داده‌ها برای بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها ۷۹
۳-۶- اندازه‌گیری فعالیت آنزیم PON1 ..... ۸۰
۳-۶-۱- اندازه‌گیری فعالیت پاراُکسونازی آنزیم PON1 ..... ۸۰
۳-۶-۱-۱- اندازه‌گیری فعالیت پاراُکسونازی آنزیم PON1 در غیاب نمک ۸۰
۳-۶-۱-۲- اندازه‌گیری فعالیت پاراُکسونازآنزیم PON1 تحریک شده با نمک ۸۱
۳-۶-۲- اندازه‌گیری فعالیت آریل‌استرازی آنزیم PON1 ..... ۸۱
۳-۷- اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما ۸۲
۳-۸- اندازه‌گیری خصوصیات بیوشیمیایی ۸۳
۳-۹- روش توصیف و تحلیل داده‌ها برای ارزیابی خصوصیات بیوشیمیایی ۸۴
فصل چهارم: نتایج ۸۵
۴-۱- نتایج بررسی پلی‌مورفیسم در ژن PON1 ..... ۸۶
۴-۱-۱- توزیع خصوصیات جنس، سن، دور کمر، وزن و قد در گروه بیمار و سالم ۸۶
۴-۱-۲- توزیع خصوصیات بیوشیمیایی خون در دو گروه بیمار و سالم ۸۶
۴-۱-۳- نتایج استخراج DNA ۸۷
۴-۱-۴- نتایج ARMS-PCR ۸۸

۴-۱-۵- بررسی پلی‌مورفیسم L55M-SNP ۸۸
۴-۱-۶- بررسی پلی‌مورفیسم Q192R-SNP ۹۲
۴-۱-۷- بررسی پلی‌مورفیسم -108C/T-SNP ۹۵
۴-۲- نتایج بررسی فعالیت آنزیم PON1 ..... ۹۸
۴-۲-۱- توزیع خصوصیات جنس، سن، دور کمر، وزن، و قد در دو گروه بیمار و سالم ۹۸
۴-۲-۲- توزیع خصوصیات بیوشیمیایی خون در دو گروه بیمار و سالم ۹۹
۴-۲-۳- بررسی فعالیت پاراُکسونازی آنزیم PON1 در غیاب نمک در دو گروه بیمار و سالم ۱۰۰
۴-۲-۴- بررسی فعالیت پاراُکسونازی تحریک شده با نمک آنزیم PON1 در دو گروه بیمار و سالم ... ۱۰۱
۴-۲-۵- بررسی فعالیت آریل استرازی آنزیم PON1 در دو گروه بیمار و سالم ۱۰۲
۴-۳- نتایج بررسی ظرفیت آنتی‌اکیسدانی تام پلاسما در دو گروه بیمار و سالم ۱۰۳
فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری و ارائه‌ی پیشنهادات ۱۰۴
۵-۱- بحث ۱۰۵
۵-۲- نتیجه‌گیری ۱۱۵
۵-۳- پیشنهادات ۱۱۷
مراجع ۱۱۹

فهرست جدول ها

جدول ۲- ۱. تعاریف سندرم متابولیک ۱۰

جدول ۲- ۲. طبقه‌بندی وزن WHO و خطر موربیدیته همراه براساس اندازه‌گیری شاخص توده‌ی بدنی (BMI)..... ۱۹

جدول ۲- ۳. اندازه‌های دور کمر جهت پیش‌بینی خطر سندرم متابولیک ۱۹

جدول ۲- ۴. پیشگیری از سندرم متابولیک ۴۰

جدول ۳- ۱. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده برای L55M-SNP ۷۵

جدول ۳- ۲. مقادیر و غلظت‌های مواد مورد نیاز برای هر واکنش PCR برای L55M-SNP ۷۶

جدول ۳- ۳. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده برای Q192R-SNP ۷۷

جدول ۳- ۴. مقادیر و غلظت‌های مواد موردنیاز برای هر واکنش PCR برای Q192R-SNP ۷۸

جدول ۳- ۵.مشخصات پرایمرهای مورد استفاده برای 108C/T-SNP- ۷۸

جدول ۳- ۶. مقادیر و غلظت‌های مواد موردنیاز برای هر واکنش PCR برای 108C/T-SNP- ۷۹

جدول ۴- ۱. مقایسه‌ی خصوصیات جنس، سن، دور کمر، وزن، و قد در دو گروه بیمار و سالم ۸۶

جدول ۴- ۲. مقایسه‌ی خصوصیات بیوشیمیایی خون بین دو گروه بیمار و سالم ۸۷

جدول ۴- ۳. مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌ها در L55M-SNP ژن PON1 در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۱

جدول ۴- ۴. مقایسه‌ی فراوانی آلل‌های L و M، L55M-SNP ژن PON1 در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۱

جدول ۴- ۵. مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌ها در Q192R-SNP ژن PON1 در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۴

جدول ۴- ۶. مقایسه‌ی فراوانی آلل‌های Q و R، Q192R-SNP ژن PON1 در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۵

جدول ۴- ۷. مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌ها در 108C/T-SNP- ژن PON1 در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۷

جدول ۴- ۸. مقایسه‌ی فراوانی آلل‌های T و C، 108C/T-SNP- ژن PON1 در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۸

جدول ۴- ۹. مقایسه‌ی خصوصیات جنس، سن، دور کمر، وزن، و قد در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۸

جدول ۴- ۱۰. مقایسه‌ی خصوصیات بیوشیمیایی خون در دو گروه بیمار و سالم..... ۹۹

جدول ۴- ۱۱. مقایسه‌ی فعالیت پاراُکسونازی آنزیم PON1 در دو گروه بیمار و سالم ۱۰۰

جدول ۴- ۱۲. مقایسه‌ی فعالیت پاراُکسونازی تحریک شده با نمک آنزیم PON1 در دو گروه بیمار و سالم۱۰۱

جدول ۴- ۱۳. مقایسه‌ی فعالیت آریل استرازی آنزیم PON1 در دو گروه بیمار و سالم ۱۰۲
جدول ۴- ۱۴. مقایسه‌ی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما در دو گروه بیمار و سالم ۱۰۳
جدول ۵- ۱. مقایسه‌ی فراوانی آلل‌های پلی‌مورفیسم‌های PON1 را در افراد سالم در جمعیت‌های مختلف..... ۱۱۳

فهرست شکل ها

شکل ۲- ۱. اختلالات بالینی مرتبط با مقاومت به انسولین ۱۵

شکل ۲- ۲. مواد مترشحه از بافت چربی ۲۲

شکل ۲- ۳. پاتوژنز پیامدهای چاقی ۲۴

شکل ۲- ۴. روند پیشرفت بیماری دیابت نوع ۲ از گلوکز ناشتای نرمال تا دیابت ۳۶

شکل ۲- ۵. تاثیر داروی تیازولیدین در روند مهار اختلالات توام با مقاومت به انسولین ۴۳

شکل ۲- ۶. خوشه‌ی ژنی پاراُکسوناز (PON) بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۷ انسان ۴۵

شکل ۲- ۷. نقشه‌ی ژنی، خوشه‌ی ژنی PON ۴۶

شکل ۲- ۸. توزیع بافتی خانواده‌یPON در انسان ۴۶

شکل ۲- ۹. ساختار ژن PON1 ۴۷

شکل ۲- ۱۰. ساختار کلی آنزیم PON1 ۴۹

شکل ۲- ۱۱. تصویر جایگاه فعال آنزیم PON1 از بالا ۴۹

شکل ۲- ۱۲. چگونگی قرارگیری PON1 در ساختار HDL ۵۰

شکل ۲- ۱۳. هیدرولیز سموم اُورگانوفسفاته به وسیله‌یPON1 سرم ۵۲

شکل ۲- ۱۴. نقش PON1 در مهار تشکیل سلول‌های کف‌آلود ماکروفاژی ۵۷

شکل ۲- ۱۵. ساختار ژن PON2 ۶۳

شکل ۲- ۱۶. ساختار ژن PON3 ۶۵

شکل ۲- ۱۷. نمونه‌ای از چگونگی عملکرد پرایمرها، برای SNP، Q192R در روش Tetra Primer ARMS-PCR ۷۰

شکل ۴- ۱. DNA استخراج شده از برخی نمونه های خون بر روی ژل آگارز ۱٪ ۸۸

شکل ۴- ۲. تصویر ژل آگارز ۳٪ برای بررسی وضعیت پلی‌مورفیسم در L55M , SNP ژن PON1 ۹۰

شکل ۴- ۳. تصویر ژل آگارز ۳٪ برای بررسی وضعیت پلی‌مورفیسم در Q192R , SNP ژن PON1 ۹۳

شکل ۴- ۴. تصویر ژل آگارز ۳٪ برای بررسی وضعیت پلی‌مورفیسم در 108C/T-SNP- ژن PON1 ۹۶

فهرست نمودارها

نمودار ۲- ۱. شیوع سندرم متابولیک برحسب سن و جنس، براساس معیارهای NCEP-ATP III در افراد مورد مطالعه در شهر زاهدان ۳۵

نمودار ۲- ۲. وضعیت مؤلفه‌ها و فاکتورهای دخیل در افراد مورد مطالعه در شهر زاهدان ۳۵

نمودار ۳- ۱. منحنی استاندارد محاسبه‌ی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما ۸۳

نمودار ۴- ۱. مقایسه فعالیت پاراکسونازی آنزیم PON 1 بین دو گروه بیمار و سالم ۱۰۰

نمودار ۴- ۲. مقایسه فعالیت پاراکسونازی تحریک شده با نمک آنزیم PON 1 بین دو گروه بیمار و سالم .. ۱۰۱

نمودار ۴- ۳. نمودارمقایسه‌ی فعالیت آریل استرازی آنزیم PON1 بین دو گروه بیمار و سالم ۱۰۲

نمودار ۴- ۴. مقایسه‌ی ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلاسما بین دو گروه بیمار و سالم ۱۰۳

فهرست علائم اختصاری

علامت	نشانه
mg/dL	میلی‌گرم بر دسی‌لیتر
kg/m^2	کیلوگرم بر متر مربع
cm	سانتی‌متر
m	متر
$mmHg$	میلی‌متر جیوه
nm	نانومتر
ml	میلی‌لیتر
μl	میکرولیتر
mM	میلی‌مولار
$U/\mu l$	واحد بین‌المللی بر میکرولیتر
$g/\mu l$	گرم بر میکرولیتر
nM	نانومولار
w/v	وزنی – حجمی
v/v	حجمی – حجمی
bp	جفت باز
$\Delta A/min$	تغییرات جذب در واحد زمان
U/L	واحد بین‌المللی بر لیتر
μM	میکرومولار
kU/L	کیلوواحد بین‌المللی بر لیتر
$\mu g/min$	میکروگرم بر دقیقه
rpm	دور در دقیقه

فصل اول

مقدمه

۱-۱- مقدمه

سندرم متابولیک[1] در بردارنده‌ی مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی است، و به همین دلیل به این بیماری سندرم گفته می‌شود. اختلالات متابولیکی بوجود آورنده‌ی این سندرم، فاکتورهای خطر برای دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی – عروقی نیز محسوب می‌شود[۱، ۳،۲].

از طرف دیگر تحقیقات نشان می‌دهند که دیابت نوع ۲ و بیمارهای قلبی، دارای فاکتورهای خطر متابولیکی مشترکی از جمله: چاقی شکمی[2]، مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی، پرفشاری خون، و قند خون بالا می-باشند[۴].

در گذشته این سندرم با نام سندرم مقاومت به انسولین (IRS)[3]نامیده و یاد می‌شد. زیرا مقاومت به انسولین در پاتوژنز اختلالات این سندرم از جمله پرفشاری خون، چاقی، دیس لیپیدمی، و قند خون بالا نقش اصلی و اساسی دارد [۶،۵، ۷]. میزان شیوع چاقی به طور قابل ملاحظه‌ای در دهه‌های اخیر افزایش یافته است. چاقی یکی از مهمترین عوامل خطر در گسترش و پیشرفت دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی و دیس لیپیدمی محسوب می‌شود[۸].

بافت چربی یک اندام درون‌ریز مهم است که آدیپوسیتوکین‌ها را ترشح می‌کند. آدیپوسیتوکین‌ها در واقع فاکتورهای التهابی هستند که تأثیر مستقیمی بر روی حساسیت به انسولین دارند. چربی شکمی (احشایی) تعدادی از این آدیپوسیتوکین‌ها را نظیر IL-6 و TNF-α را فعالانه‌تر از مخازن بافت چربی زیر پوستی ترشح می‌کند. این فاکتورهای التهابی با افزایش ترشح اسیدهای چرب آزاد بر مسیر سیگنالینگ انسولین تأثیرگذار می‌باشند، و بدین ترتیب نقص متابولیسمی مرتبط با مقاومت به انسولین را ایجاد می‌نمایند[۹].

بنابراین، چربی احشایی مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی را افزایش می‌دهد[۱۰]، و همچنین این نوع چاقی مرتبط با غلظت بالای تری‌گلیسرید پلاسما و غلظت‌های پایین HDL-کلسترول پلاسما و غلظت‌های بالای لیپوپروتئین‌های حاوی apoB می‌باشد[۱۱].

علت وقوع سندرم متابولیک هنوز به طور دقیق مشخص نشده است و محققین زیادی در تلاشند تا چگونگی به وجود آمدن این سندرم را آشکار سازند ولی تصور می‌شود که عوامل ژنتیکی، متابولیکی، و محیطی

[1]Metabolic syndrome
[2] Abdominal obesity
[3] Insulin resistance syndrome