

سلامی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان مرکزی

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری حرفه ای در رشته پزشکی

عنوان:

مقایسه میزان لیپو پروتئین α در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ و افراد غیر دیابتی

استاد راهنما:

دکتر افسانه طلایی فوق تخصص غدد و متابولیسم

دانشیار دانشگاه

نگارش: شکوفه صادقی

سال تحصیلی ۹۱-۹۲

تقدیم به

تمامی بیماران

که طب را بر بالینشان آموختم

باشد تا

مرهمی بر رنجهایشان باشم

تقدیم به

مادر عزیزم

که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

تقدیم به

همسر عزیزم

که حمایت های بی دریغش همیشه مشوق گام هایم در زندگی است

تقدیر و سپاس از

استاد گرامی

سرکار خانم دکتر افسانه طلایی

که در انجام مراحل مختلف این تحقیق صمیمانه و وقت گرانبهای خود را در اختیارم گذاشتند و بی شک بدون راهنماییهای ارزنده ایشان این کار محقق نمی شد.

اختصارات

DM :.....Diabetes Mellitus

LP(α):.....Lipoprotein α

LDL:.....Low Density Lipoprotein

HDL:.....High Density Lipoprotein

hs CRP:.....high sensitive CRP

BMI :Body Mass Index

GLP-1.....Glucagon Like Peptide-1

DKA:.....Diabetic ketoacidosis

HHS:.....Hyperglycemic Hyperosmolar State

ESRD:.....End Stage Renal Disease

چکیده:

عنوان: مقایسه میزان لیپوپروتئین α در بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ و گروه کنترل

استاد راهنما: دکتر افسانه طلائی فوق تخصص غدد و متابولیسم دانشیار دانشگاه

پژوهش و نگارش: شکوفه صادقی

مقدمه:

هدف از این مطالعه ارزیابی میزان لیپوپروتئین α در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه کنترل بود. همچنین یافتن ارتباط بین کنترل قند خون و چربی های خون با لیپوپروتئین α در بیماران دیابتی و گروه کنترل.

مواد و روش ها:

در این مطالعه مورد شاهدی ۱۸۶ فرد ۲۰ تا ۷۰ ساله شامل ۱۰۰ بیمار دیابت نوع ۲ و ۲۴ بیمار دیابت نوع ۱ و ۶۲ فرد سالم به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند.

تمام بیماران دیابتی تحت کنترل قند خون بودند. میزان FBS, HDL, LDL, TG, cholesterol سرم و لیپوپروتئین α سرم در هر ۳ گروه اندازه گیری شد. اطلاعات بدست آمده بوسیله T-test و chi-square مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

نتایج:

لیپوپروتئین α در گروه دیابت نوع ۱ در مقایسه با دیابت نوع ۲ و گروه کنترل واضحاً بالاتر بود.

$P=0.001$, 18.20 ± 1.3 و 28.12 ± 2.1 ، 40.87 ± 7.79

TG, cholesterol, HDL, LDL در هیچ یک از گروه ها ارتباط معنی داری با $\text{lipo}(\alpha)$ نداشت.

تنها در گروه دیابت نوع ۲ یک ارتباط مستقیم و خطی بین $\text{FBS}(p=0.003)$ ، $\text{HbA1c}(p=0.001)$ با $\text{lipo}(\alpha)$ بدست آمد.

سن، جنس و BMI در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه ارتباط معنی داری با $\text{lipo}(\alpha)$ نداشت.

نتیجه گیری:

$\text{Lipo}(\alpha)$ به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای آترواسکلروز سطوح بالاتری در بیماران دیابتی دارد. بنابراین کم کردن آن می تواند به جلوگیری از بیماری های عروق کرونر به عنوان یک علت شناخته شده مرگ در بیماران دیابتی کمک کند.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و کلیات

۲	۱-۱- بیان مسئله.....
۲	۱-۱-۱- اهمیت موضوع و ضرورت پژوهش.....
۳	۲-۱- کلیات دیابت.....
۳	۱-۲-۱- تشخیص دیابت.....
۴	۲-۲-۱- طبقه بندی دیابت.....
۴	۳-۲-۱- اپیدمیولوژی دیابت.....
۵	۴-۲-۱- مشخصات بالینی دیابت.....
۵	۱-۴-۲-۱- دیابت نوع ۱.....
۶	۲-۴-۲-۱- دیابت نوع ۲.....
۶	۵-۲-۱- درمان دیابت.....
۷	۶-۲-۱- عوارض دیابت.....
۸	۷-۲-۱- متابولیسم لیپوپروتئین ها.....
۱۰	۳-۱- اهداف.....
۱۱	۴-۱- سوال ها.....
۱۱	۵-۱- تعریف واژه ها و مفاهیم.....

فصل دوم: بررسی متون	۱۲
فصل سوم: روش کار	۱۶
۳-۱- نوع مطالعه	۱۷
۳-۲- جمعیت مورد مطالعه	۱۷
۳-۳- حجم نمونه و روش نمونه گیری	۱۷
۳-۴- روش کار	۱۸
۳-۵- معیارهای ورود و خروج	۱۸
۳-۶- روش آماری و تجزیه و تحلیل داده ها	۱۹
۳-۷- تعریف متغیرها	۱۹
۳-۸- ملاحظات اخلاقی	۲۰
فصل چهارم: نتایج	۲۱
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری	۲۹
بحث	۳۰
نتیجه گیری	۳۲
پیشنهادات	۳۲
منابع	۳۳

فصل اول:

مقدمه و کلیات

۱-۱- بیان مسئله

دیابت قندی یکی از مهمترین و شایعترین بیماری های داخلی و غدد درون ریز است . در جوامع مختلف شیوع آن متفاوت است ولی می توان گفت که حداقل ، شیوع یک تا دو درصد دارد . اکنون چندین سندرم دیابت مجزا مشخص شده است(۱).

این بیماری با اختلالات متابولیک و عوارض درازمدت چشمی ، کلیوی ، عصبی و عروق خونی مشخص می شود ، بنابراین بررسی و تشخیص به موقع و درمان صحیح از ناتوانی و مرگ و میر این بیماران میکاهد(۲).
به طور کلی شش ریسک فاکتور غیر وابسته به هم در ایجاد اترواسکلروز شناخته شده است که شامل سیگار، هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، چاقی، فاکتورهای ژنتیکی و دیابت ملیتوس هستند(۳).

۱-۱-۱- اهمیت موضوع و ضرورت پژوهش

طی دو دهه گذشته شیوع جهانی دیابت به میزان قابل ملاحظه ای افزایش یافته است. بر طبق روند کنونی در سال ۲۰۳۰ بیش از ۳۶۰ میلیون نفر از جمعیت جهان دیابت خواهند داشت . ۶۱ کشور از ۱۰ کشوری که بیشترین میزان شیوع دیابت را دارا هستند در آسیا واقعند. عوامل متعددی در اتیولوژی عوارض دیابت مطرح شده اند که یکی از آنها لیپوپروتئینها هستند(۱).

لیپوپروتئینها ترکیباتی از لیپید و پروتئین ها هستند که برای انتقال کلسترول، تری گلیسرید و ویتامین های محلول در چربی ضروری هستند . لیپوپروتئین (α) در سال ۱۹۶۳ توسط *Berg* معرفی شد . لیپوپروتئین (α) در واقع مولکول *LDL* است که در آن آپوپروتئین (α) با آپوپروتئین (β) باند شده است و این ساختار خاص باعث خواص ترومبوتیک و آتروژنیک لیپوپروتئین (α) شده است(۱).

اثرات آترواسکلروتیک لیپوپروتئین (α) به دلیل تشابه ساختمانی آن با پلاسمینوژن و اثر مهار رقابتی با پلاسمینوژن می باشد . لیپوپروتئین (α) باعث کاهش ساخت پلاسمین و در نتیجه آن افزایش تجمع فیبرین و کاهش فعالیت $TGF\alpha$ (Tissue Growth Factor α) می شود که باعث مهار پرولیفراسیون و مهاجرت

سلول های عضلات صاف عروق می شود. غلظت سرمی آن عمدتاً ژنتیکی تعیین می شود و افزایش آن به عنوان یک عامل خطر مهم در ایجاد بیماری ایسکمی قلبی شناخته شده است (۲).

در مورد نقش لیپوپروتئین (α) در دیابت اختلاف نظر وجود دارد. بعضی مطالعات مقدار آن را در دیابت کمتر (۱۴). و بعضی بیشتر گزارش کرده اند. (۳) مطالعات دیگری نیز نشان داده اند که سطح لیپوپروتئین (α) در بیماران دیابتی تغییری نمی کند. گرچه در بعضی مطالعات نشان داده شده است که سطوح بالای لیپوپروتئین (α) با عوارض ماکروواسکولار دیابت ارتباط داشته (۲). و نقش مهمی در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی دارد (۳).

۱-۲-۱- کلیات دیابت:

دیابت قندی یک اختلال ژنتیکی است که با اختلال متابولیسم کربوهیدرات و چربی و پروتئین و فقدان کامل یا نسبی ترشح انسولین و درجات متفاوت مقاومت به انسولین، مشخص می شود. در فرم پیشرفته بیماری، تغییرات میکروآنژیوپاتی، آترواسکلروتیک و نوروپاتی دیده می شود. اختلاف بین اشکال متفاوت بیماری به اتیولوژی و پاتوژنز مختلف مربوط است. بنابراین دیابت یک سندروم است و یک بیماری منفرد نیست (۴).

۱-۲-۱- تشخیص دیابت:

معیارهای تشخیص دیابت:

- وجود علائم دیابت به اضافه غلظت تصادفی گلوکز خون $\leq 11/1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dL)
 - گلوکز ناشتای پلاسما $\leq 7/0 \text{ mmol/L}$ (126 mg/dL)
 - $A1c < 6/5\%$
 - گلوکز دو ساعته پلاسما $\leq 11/1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/Dl) در طی تست خوراکی تحمل گلوکز
- در صورت عدم وجود هیپر گلیسمی مشخص و اختلال حاد متابولیک، این معیارها باید با تکرار آزمایش در یک روز دیگر اثبات شوند. (۵)

۱-۲-۲- طبقه بندی دیابت:

دیابت به دو دسته کلی اولیه و ثانویه تقسیم بندی می شود. اولیه به این معنی است که هیچ نوع بیماری دیگری به همراه دیابت وجود ندارد. در حالیکه در گروه ثانویه سایر عوامل مشخص موجب ایجاد یا تسهیل بروز سندرم دیابت شده است (۵).

طبقه بندی دیابت بر اساس روند های بیماریزایی است که باعث هیپرگلیسمی می شوند. دو گروه عمده دیابت شیرین به عنوان نوع ۱ و نوع ۲ نامگذاری شده اند (۵).

دیابت نوع ۱ در نتیجه کمبود کامل یا تقریباً کامل انسولین رخ می دهد. دیابت شیرین نوع ۲ شامل گروه ناهمگونی از اختلالات است که با درجات متفاوتی از مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکز مشخص می شوند (۶).

بروز نقائص ژنتیکی و متابولیکی مجزا در فعالیت و یا ترشح انسولین، سبب ایجاد فنوتیپ مشترک هیپرگلیسمی در دیابت شیرین نوع ۲ می شود. سایر علل دیابت شیرین عبارت اند از: نقائص ژنتیکی اختصاصی در ترشح یا عمل انسولین و ناهنجاریهای متابولیکی که سبب مختل شدن ترشح انسولین می گردند (۶).

جهش های گیرنده انسولین نیز گروهی از اختلالات کمیاب را ایجاد می کنند که با مقاومت شدید به انسولین مشخص می شوند (۶).

۱-۲-۳- اپیدمیولوژی دیابت

میزان شیوع جهانی دیابت شیرین طی دو دهه گذشته به نحو چشمگیری افزایش یافته است و از حدود ۳۰ میلیون مورد در سال ۱۹۸۵، به ۲۸۵ میلیون مورد در سال ۲۰۱۰ رسیده است. اگر وضع به همین منوال ادامه پیدا کند، بر اساس پیش بینی فدراسیون بین المللی دیابت تا سال ۲۰۳۰ بیش از ۴۳۸ میلیون نفر به دیابت مبتلا خواهند شد. سرعت افزایش شیوع دیابت شیرین نوع ۲ بسیار بیشتر است. دلیل این مسئله احتمالاً افزایش شیوع چاقی و کاهش میزان فعالیت بدنی که از تبعات صنعتی شدن کشورها به شمار می روند و افزایش سن جوامع می باشد. در سال ۲۰۱۰، شیوع دیابت شیرین در ۱۰ کشور دارای بیشترین شیوع این بیماری از ۱۱/۶ تا ۳۰/۹ درصد

بوده است. شایعترین کشورها به ترتیب شیوع دیابت عبارتند از: نارائو، امارات، عربستان سعودی، Mauritius، بحرین Reunion، کویت، عمان، Tonga، مالزی (۵).

شیوع این بیماری در اکثر محدوده های سنی در مردان و زنان یکسان است (به ترتیب ۱۱/۸ و ۱۰/۸ درصد در افراد بالای ۲۰ سال). برآوردهای جهانی حاکی از آنند که در سال ۲۰۳۰، بیشترین تعداد افراد مبتلا به دیابت، در سنین ۴۵ تا ۶۴ سال خواهند بود (۷).

۱-۲-۴- مشخصات بالینی دیابت

تظاهرات دیابت ملیتوس علامت دار از فردی به فرد دیگر فرق می کند. علت مراجعه به پزشک در اکثر موارد نشانه های مربوط به هیپرگلیسمی یعنی، پرنوشی و پر خوری است (۸).

اولین واقعه ممکن است بروز اختلال متابولیک حاد باشد که به اغما دیابتی منجر می شود. گاهی بیماری خود را برای اولین بار بصورت یک عارضه دژنراتیو نظیر نوروپاتی نشان می دهد، بدون آنکه علامتی از هیپرگلیسمی دیده شود (۵).

۱-۲-۴-۱- دیابت شیرین نوع ۱:

دیابت شیرین نوع ۱ در نتیجه تعامل میان عوامل ژنتیکی، محیطی، و ایمونولوژیکی بوجود می آید که در نهایت سبب تخریب سلولهای بتای پانکراس و کمبود انسولین می شوند و در اکثر مبتلایان، شواهد خود ایمنی بر ضد سلولهای جزیره ای مشاهده می شود. سرعت کاهش حجم سلولهای بتا در میان افراد مختلف تفاوتهای زیادی نشان می دهد (۵).

این بیماران معمولاً چاق نیستند و شروع نشانه ها ممکن است ناگهانی و به صورت تشنگی، ادرار بیش از حد، افزایش اشتها و کاهش وزن در عرض یک دوره چند روزه باشد. علامت شروع بیماری در برخی موارد می تواند بروز کتواسیدوز در طی یک بیماری حاد یا پس از جراحی باشد (۹).

۱-۲-۴-۲-دیابت شیرین نوع ۲

مهمترین اختلالی که در بروز دیابت شیرین نوع ۲ نقش دارد، مقاومت به انسولین و ترشح غیر طبیعی انسولین است. با اینکه در مورد نقص اولیه این بیماری اختلاف نظر وجود دارد، ولی اکثر مطالعات این مساله را تایید می کنند که مقاومت به انسولین بر اختلال ترشح آن تقدم دارد و نیز اینکه دیابت وقتی بوجود می آید که ترشح انسولین ناکافی باشد(۶).

در مراحل اولیه این بیماری علی رغم مقاومت به انسولین، تحمل گلوکز در حد طبیعی باقی می ماند، چون سلولهای بتای پانکراس با افزایش تولید انسولین این مشکل را جبران می نمایند.(۱۰).

با پیشرفت مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی جزایر پانکراس در برخی از افراد قادر به حفظ و تداوم حالت افزایش انسولین خون نخواهند بود. در این حالت (IGT (Impaired Glucose Tolerance) بروز می کند که با افزایش گلوکز پس از صرف غذا مشخص می گردد. کاهش بیشتر ترشح انسولین و افزایش تولید کبدی گلوکز، منجر به بروز دیابت آشکار همراه با هیپرگلیسمی ناشتا می گردد. در نهایت ممکن است نارسایی سلولهای بتا رخ دهد[۵]

۱-۲-۵-درمان دیابت

اهداف درمان دیابت شیرین نوع ۱ یا ۲ عبارت اند از ۱-از بین بردن نشانه های مربوط به هیپرگلیسمی،

۲-کم کردن یا از بین بردن عوارض دراز مدت میکروواسکولار یا ماکروواسکولار دیابت شیرین و

۳-فراهم کردن امکان زندگی هر چه طبیعی تر برای بیمار. برای دستیابی به این اهداف، پزشک باید سطح مشخصی از میزان کنترل گلوکز خون در هر بیمار را تعیین نماید، آموزشها و داروهای لازم برای رسیدن به سطح مطلوب کنترل گلوکز خون را در اختیار بیمار قرار دهد، و عوارض مرتبط با دیابت شیرین را تحت نظر گرفته و درمان نماید(۵).

۱-۲-۶- عوارض دیابت

عوارض دیابت به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می شود.

عوارض حاد دیابت:

کتواسیدوز دیابتی (DKA) و وضعیت هیپراسمولارهیپرگلیسمیک (HHS) عوارض حاد دیابت را تشکیل میدهند (۵).

هر دوی این اختلالات با کمبود مطلق یا نسبی انسولین، کاهش حجم مایعات بدن و ناهنجاریهای اسید و باز همراه اند. هر دو اختلال مذکور در صورتی که به سرعت تشخیص داده نشوند، با عوارض بالقوه خطرناکی همراه خواهند بود. (۶).

عوارض مزمن دیابت:

عوارض مزمن دیابت شیرین بسیاری از ارگانهای بدن را تحت تأثیر قرار داده و مسئول قسمت اعظم عوارض و مرگ و میر ناشی از این بیماری می باشند. عوارض مزمن را می توان به دو دسته عروقی و غیر عروقی تقسیم کرد (۴).

عوارض عروقی دیابت:

خطر بروز عوارض مزمن به صورت تابعی از مدت زمان هیپرگلیسمی افزایش پیدا می کند. این عوارض معمولاً بعد از گذشت دو دهه از هیپرگلیسمی ظاهر می شوند. از آنجا که دیابت شیرین نوع ۲ غالباً "یک دوره طولانی مدت هیپرگلیسمی بدون علامت دارد، بسیاری از افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ در زمان تشخیص دچار این عوارض شده اند. این عوارض شامل عوارض میکروواسکولار و ماکرو واسکولار می باشد (۲).

عوارض میکرو واسکولار

-عوارض چشمی دیابت شیرین

-عوارض کلیوی دیابت شیرین

-نوروپاتی

عوارض ماکروواسکولار

این عوارض شامل بیماری شرایین کرونری ، بیماری عروق محیطی و بیماری عروق مغزی می باشد(۵).

عوارض غیر عروقی

این عوارض شامل مشکلاتی نظیر گاستروپارزی ، عفونتها و تغییرات پوستی می باشد.

افراد مبتلا به دیابت شیرین با تناوب و شدت بیشتری دچار عفونت می شوند .دلایل این افزایش عبارت اند از :
ناهنجاری های کاملا شناخته نشده ایمنی سلولی و عملکرد فاگوسیتی که همراه با هیپرگلیسمی دیده می شود.

شایعترین تظاهر پوستی دیابت شیرین تأخیر در التیام زخم ها و جراحات پوستی است(۵).

۱-۲-۷- متابولیسم لیپوپروتئین ها:

کلسترول و تری گلیسرید که غیر قابل حل در آب می باشند بوسیله لیپوپروتئین ها جابجا می شوند(۱۱).

لیپوپروتئینها از یک هسته آب گریز که از لیپیدهای قابل حل در چربی می باشند و همچنین از اجزاء قطبی فسفولیپید، کلسترول آزاد و آپوپروتئین تشکیل شده که این اجزاء قطبی قابل حل در چربی می باشند و برای انتقال لیپیدها بکار می روند. آپوپروتئین ها نقش مهمی در شکل دادن لیپوپروتئین ها و متابولیسم لیپوپروتئین ها از طریق فعال کردن آنزیم ها و چسبیدن به گیرنده های پروتئینی دارد(۱۲).

متابولیسم لیپوپروتئین ها از سه راه می باشد:خارجی ،داخلی و راه بر عکس کلسترول

راه خارجی: چربی خورد شده (تری گلیسرید) و کلسترول در روده کوچک جذب می شوند. آپو پروتئین B48 برای ترشح شیلومیکرون از سلول روده کوچک مورد نیاز می باشد (۱۲).

شیلومیکرون ها به آپوپروتئین E و C برای داخل شدن به چرخه خون از طریق مجرای توراسیک و راه لنفاوی مزاتریک احتیاج دارند. آپوپروتئین C2 یک فعال کننده مهم آنزیم لیپوپروتئین لیپاز می باشد که در اندوتلیوم عروق مویرگی در بافت چربی و ماهیچه موجود می باشد این آنزیم تری گلیسریدهای شیلومیکرون را هیدرولیز می نماید، و آپو پروتئین C3 این آنزیم را مهار می کند اسیدهای چرب غیر استریفیه و گلیسرول حاصل از هیدرولیز تری گلیسرید، ممکن است جهت سوخت استفاده شوند (۱۲).

اسیدهای چرب غیر استریفیه همچنین می توانند مجدداً به تری گلیسرید از طریق استریفیه شدن مجدد تبدیل شوند که برای ذخیره در بافت چربی به کار می رود. در طی کاتابولیسم شیلومیکرونها، اجزای سطحی به خصوص آپوپروتئین، فسفولیپید و کلسترول آزاد کنده می شوند. اجزاء باقی مانده شیلومیکرون که عاری از تری گلیسرید می باشند طی عملیات پیچیده ای توسط کبد برداشته می شوند (۱۲).

راه داخلی: تری گلیسرید و کلسترول کبدی به شکل VLDL از کبد ترشح می شوند. آپوپروتئین B100 مهمترین آپوپروتئین VLDL می باشد. آپوپروتئین C و آپوپروتئین E عمدتاً از چرخه HDL مشتق می شوند VLDL تری گلیسرید بوسیله لیپوپروتئین لیپاز هیدرولیز شده و اجزاء سطحی فسفولیپید، آپوپروتئین C و E به HDL منتقل می شوند. باقیمانده های VLDL دو راه اصلی برای متابولیسم چربی ها در پیش رو دارند (۱). ممکن است به طور مستقیم توسط کبد برداشته شوند (۲). از طریق IDL به LDL تبدیل شود LDL آخرین محصول از تجزیه VLDL می باشد. نیمه عمر و غلظت LDL در پلاسما با سرعت جذب و کاتابولیسم آن از طریق گیرنده های LDL ارتباط زیادی دارد. تقریباً ۶۰٪ از LDL توسط گیرنده های کبدی LDL برداشته می شوند (۱۲).

بر خلاف تستهای آزمایشگاهی دیگر که معمولاً برای تأیید تشخیص کلینیکی می باشند. تشخیص اختلالات لیپوپروتئین، بدون آزمایشگاه امکان پذیر نمی باشد. که در بین متدهای مختلف اندازه گیری لیپوپروتئین های مختلف لیپوپروتئین α با استفاده از کیت لیپوپروتئین α اندازه گیری می شود (۱۳).