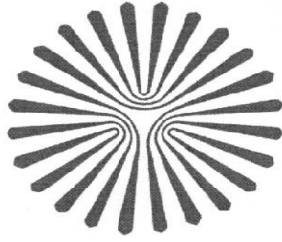


رسالة محمد



دانشگاه پیام نور

مرکز تهران

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته بیوشیمی

گروه علمی زیست شناسی

عنوان پایان نامه :

بررسی ارتباط بین اثر پلی مورفیسم ژن VEGF با رتینوپاتی دیابتی در بیماران دیابتی نوع ۲

استاد راهنما :

دکتر عبدالرحیم نیک ضمیر

استاد راهنمای همکار :

دکتر بهزاد لامع راد

نکارش :

مریم غلام حسینی

بهمن ۱۳۸۹

**تقدیم به پدر و مادرم**

چکیده فارسی :

رتینوپاتی دیابتی یکی از عوارض شایع میکروواسکولار در بیماران دیابتی است که یکی از عوامل مهم نابینایی در جهان محسوب می شود.

**Vascular Endothelial Growth Factor** به عنوان یک فاکتور آنژیوژنز قوی و هم چنین فاکتور نفوذپذیری عروق نقش مهمی را در ایجاد عوارض دیابت ایفا می کند.

در تحقیق حاضر DNA جدا شده از ۲۰۰ بیمار دارای دیابت انجام شد که ۱۰۱ نفر از آن ها دارای رتینوپاتی دیابتی (DR) و ۹۹ نفر از آن ها فاقد رتینوپاتی بودند.

نتایج تحقیق نشان داد که توزیع ژنوتیپ **VEGF+405** به طور مشخصی بین بیماران **DR** و **NDR** تفاوت معنی داری دارند ( $P<0.05$ )

این مطالعه پیشنهاد می کند که پلی مورفیسم ژنوتیپ **VEGF +405** می تواند به عنوان یک فاکتور خطر برای ایجاد رتینوپاتی در بیماران دیابتی نوع ۲ تلقی گردد.

کلمات کلیدی : **VEGF** ، پلی مورفیسم ژن ، دیابت ملیتوس ، رتینوپاتی

## فهرست مطالب

۱	فصل اول
۲	کلیات مقدمه و بیان مسئله
۶	۱-۱-۱ دیابت ملیتوس
۷	۱-۱-۱-۱ طبقه بندی دیابت
۷	۱-۱-۱-۱ الف-دیابت ملیتوس نوع ۱
۷	۱-۱-۱-۱ ب-دیابت ملیتوس نوع ۲
۷	۱-۱-۱-۱ ج-دیابت بار داری
۸	۱-۱-۱-۱ د-دیابت ملیتوس در اثر عوامل دیگر
۸	۱-۱-۲-۱ دیابت نوع ۱
۹	۱-۱-۳-۱ دیابت نوع ۲
۱۰	۱-۱-۳-۱ علائم و نشانه های دیابت نوع ۲
۱۱	۱-۱-۳-۲ عوامل
۱۱	۱-۱-۳-۲ الف- شرایط پزشکی
۱۱	۱-۱-۳-۲ ب- ژنتیک
۱۲	۱-۱-۳-۲ ج- داروها
۱۲	۱-۱-۳-۲ د- پاتوفیزیولوژی
۱۳	۱-۲-۱ عوارض دیابت
۱۴	۱-۲-۱-۱ انفروپاتی دیابتی
۱۵	۱-۲-۱-۲ نوروپاتی دیابتی
۱۶	۱-۲-۱-۳ عوارض قلبی عروقی دیابت
۱۷	۱-۲-۱-۴ رتینوپاتی دیابتیک
۱۸	۱-۲-۱-۵ پاتوژنز
۱۹	۱-۲-۱-۶ پاتوفیزیولوژی
۱۹	۱-۲-۱-۷ هورمون رشد
۲۰	۱-۲-۱-۸ پلاکت و ویسکوزیتی خون
۲۰	۱-۲-۱-۹ آلدوز ردوکتاز و فاکتور های آزوپرولیفراتیو

۲۱	۳-۱ مراحل رتینوپاتی دیابتیک
۲۱	۱-۳-۱ رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو
۲۴	۲-۳-۱ رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو
۲۶	۴-۱ فراوانی
۲۷	۵-۱ اهمیت کلینیکی
۲۸	۶-۱ فاکتور های خطر
۳۰	۷-۱ درمان
۳۰	۱-۷-۱ Laser photocoagulation
۳۰	۲-۷-۱ (PRP) Panretinal Photocoagulation
۳۱	۳-۷-۱ Intravitral triamcinolone acetamid
۳۱	۴-۷-۱ Vitrectomy
۳۱	۸-۱ فاکتورهای رشد عروق اندوتلیال (VEGF)
۳۲	۱-۸-۱ رده بندی
۳۳	۲-۸-۱ طبقه بندی دیگر برای VEGF
۳۴	۳-۸-۱ مکانیسم عمل VEGF
۳۵	۴-۸-۱ اهمیت کلینیکی VEGF
۳۶	۵-۸-۱ درمان با آنتی VEGF
۳۷	۹-۱ PCR
۳۸	۱-۹-۱ مقدمه
۳۸	۲-۹-۱ تعریف PCR
۴۱	۳-۹-۱ مکانیسم PCR
۴۳	۴-۹-۱ انواع PCR
۴۶	۱۰-۱ RFLP
۴۶	۱-۱۰-۱ مقدمه
۴۶	۱-۱۰-۱ الف-تاریخچه
۴۶	۱-۱۰-۱ ب-کلیات تکنیک
۴۸	فصل دوم مواد و روش ها
۴۹	۲-۱ دستگاه ها
۴۹	۲-۲ مواد مورد نیاز

۳-۲	مشخصات نمونه	۵۰
۱-۳-۲	جمعیت مورد مطالعه	۵۰
۲-۳-۲	روش اجرای طرح و انتخاب نمونه	۵۰
۴-۲	استخراج و تخلیص DNA ژنوم از سلول های سفید خون	۵۱
۱-۴-۲	مواد مورد نیاز و مراحل آماده سازی	۵۱
۲-۴-۲	مراحل مختلف استخراج DNA	۵۲
۵-۲	مواد لازم برای انجام PCR	۵۳
۶-۲	RFLP پلی مورفیسم طول قطعات محدود کننده	۵۵
۷-۲	الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲٪	۵۵
۱-۷-۲	مواد لازم و آماده سازی ژل آگارز ۲٪	۵۵
۲-۷-۲	الکتروفورز محصولات PCR	۵۶
۳-۷-۲	مشاهده قطعات ژنتیکی	۵۶
۵۸	<b>فصل سوم بحث و نتیجه گیری</b>	
۱-۳	نتایج	۵۹
۱-۱-۳	مشخصات بیماران و گروه کنترل	۵۹
۲-۱-۳	تعیین ژنوتیپ های ژن VEGF	۶۰
۳-۱-۳	تعیین پلی مورفیسم ژن VEGF در دو گروه DR و NDR	۶۱
۲-۳	آنالیز آماری	۶۴
۳-۳	بحث	۶۵
۷۰	<b>فهرست منابع</b>	

# فصل اول

## مقدمه



## کلیات مقدمه و بیان مسئله :

یکی از مشکلات عمده کشورهای پیشرفته و در حال توسعه بیماری دیابت بخصوص نوع II آن می باشد که حدود ۱۵۰ میلیون نفر را در جهان و ۱۷ میلیون نفر را در آمریکا مبتلا نموده است (آمریکا یکی از کشور های با پتانسیل بالا در زمینه دیابت نسبت به جمعیت خود می باشد. (۱ و ۲).

ابا توجه به اینکه تشخیص دیابت نوع II با تأخیر چند ساله مواجه است، عدم کنترل قند خون باعث بروز عوارض غیر قابل برگشت نوروپاتی، رتینوپاتی، قطع عضو، بیماریهای قلبی عروقی و نوروپاتی محیطی می گردد و نظر به اینکه بطور متوسط ۴۲٪ بیماران دیابتی نوع II دچار رتینوپاتی دیابتیک می شوند این بیماری بیشترین هزینه درمان را در کشورهای مختلف به خود اختصاص داده است (۳ و ۴).

اتیولوژی رتینوپاتی دیابتیک خیلی پیچیده بوده و عوامل ژنتیکی و محیطی مختلف در ایجاد آن دخالت دارند یعنی عوامل مختلفی مثل افزایش قند، افزایش چربی، سن، فشار خون، نژاد، محیط، جنس و عوامل ژنتیکی در بروز این بیماری نقش دارند که اخیراً فاکتورهای ژنتیکی که زمینه ساز رتینوپاتی می باشند مورد توجه قرار گرفته اند و در این زمینه بررسی پلی مورفیسم ژن VEGF نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (۵ و ۶).

اهمیت این موضوع از آنجا ناشی می شود که بررسی پلی مورفیسم ژن VEGF می تواند بعنوان یک مارکر پیش آگهی دهنده برای رتینوپاتی در بیماران دیابتی تلقی شده و با تمهیدات درمانی و پیشگیری کننده مانع گرفتاری چشم بیماران دیابتی گردید و یا از پیشرفت رتینوپاتی ممانعت نمود (۷).

با انجام PCR و الکتروفورز ژن VEGF سه ژنوتایپ GG، GC و CC مشخص می شوند و مطالعات متعدد نشان داده که ژنوتایپ GG ارتباط نزدیکی با ظهور رتینوپاتی دارد (۶ و ۷). بنابراین ژنوتایپ GG می تواند در شناسایی هرچه سریعتر افراد مستعد به رتینوپاتی در بیماران دیابتی و پیش آگهی و درمان آنان اهمیت فراوانی پیدا کند چون

ثابت شده که اگر بتوانیم بیماری دیابت نوع II را سریعاً تشخیص دهیم، سپس با مشخص شدن پلی مورفیسم ژن VEGF احتمال رتینوپاتی را مطرح، و در نهایت با اقدامات درمانی لازم در کنترل و پیشگیری از رتینوپاتی یا به تأخیر انداختن آن موفق خواهیم بود (۸ و ۱۰).

با توجه به مطالب ذکر شده و از آنجائیکه چنین مطالعه ای تا کنون در ایران انجام نشده و بصورت مستند نیز گزارش نشده است ضرورت انجام آن اهمیت بیشتری می یابد.

### سابقه طرح و بررسی متون :

از عوارض شایع بیماری دیابت نوع II رتینوپاتی می باشد که برخی از فاکتورهای ژنتیکی از عوامل زمینه ساز آن می باشند و پلی مورفیسم بسیاری از این عوامل ژنتیکی اخیراً شناسایی و مورد مطالعه قرار گرفته اند. (۱۰ و ۱۱). از عوامل زمینه ساز رتینوپاتی در بیماران دیابتی نوع II که مورد توجه زیادی قرار گرفته است پلی مورفیسم ژن VEGF می باشد که ژن این آنزیم بر روی کروموزوم ۶ قرار دارد (۱۲).

عوارض میکرو و اسکولار دیابت از علل اصلی مرگ و میر در دیابت می باشند (۱۳ و ۱۴).

امروزه فاکتور های ژنتیکی را از عوامل مهمی می دانند که باعث افزایش حساسیت به عوارض دیابت می گردند (۳). فاکتورهای رشد شاید نقش مهمی در ایجاد و تسریع آسیب بافتی بدلیل هیپر گلیسمی انجام دهند (۱۴).

VEGF یک سیتو کین قوی است که وظیفه مهمی در پاتو ژنز عوارض میکرو و اسکولار دیابت دارد (۱۵ و ۱۶). VEGF باعث افزایش آنژیو ژنزیس و نفوذ پذیری میکرو و اسکولار می گردد (۱۷).

همچنین باعث تنظیم تکثیر سلو لهای اندو تلیال عروق در بسیاری از بافتها از جمله شبکه گلو مرو لار می گردد (۱). دیده شده که تغییرات ژنتیکی در ژن VEGF بر روی مقادیر پروتئین آن تا ثیر می گذارد (۱۸). اختلال در تنظیم بیان ژن VEGF در پاتو لوژی بسیاری از بیماریها مشاهده شده است. در طی چند مطالعه دیده شده که بیان VEGF در

بیماران با رتینوپاتی دیابتی افزایش می یابد (۲۰ و ۱۹). ژن VEGF بر روی کروموزوم ۶ قرار دارد. حد اقل ۵ ایزو فورم متفاوت با تغییر در ژن VEGF-A دیده شده است و ژن آن پلی مورفیک است. ما قصد داریم که ژن را در ناحیه ۲۵۴۹- در منطقه پرو مو تور (+405 SNP) بر رسی کنیم (۲۱ و ۲۲).

این پلی مور فیسیم در تعدادی از بیماریها بخصوص آنهائی که منشا آنژیو ژنیک دارند دیده شده است (۲۳).

در یکسری از مطالعات نشان داده شده که تولید پروتئین VEGF با پلی مور فیسیم ژن آن ارتباط دارد (۲۴).

همچنین مشاهده شده در افرادی که ژنوتایپ GG دارند غلظت VEGF بالاتری نسبت به ژنوتایپهای GC و CC دارند (۱۹ و ۲۰).

علیرغم مطالعات متعددی که در مورد ارتباط بین پلی مورفیسیم ژن VEGF و رتینوپاتی دیابتیک انجام شده است یکسری از مطالعات نیز نشان داده که افراد دیابتی با ژنوتایپ CC، استعداد بیشتری به رتینوپاتی دارند (۲۴ و ۲۲).

بنابراین بنظر می رسد که حوادث و پدیده هایی که باعث رتینوپاتی دیابتیک می گردند مولتی فاکتوریال و پلی ژنیک بوده و یک فاکتور به تنهایی باعث این عارضه نمی گردد (۱۳)

با توجه به مطالب ذکر شده و بررسی های انجام گرفته بنظر می رسد چنین مطالعه ای در ایران تا کنون بصورت مستند گزارش نشده است و پلی مورفیسیم ژن VEGF می تواند به عنوان یک مارکر ژنتیکی پیش آگهی دهنده در شناسایی افراد مستعد به رتینوپاتی تلقی و گام مهمی در پیشگیری یا به تأخیر انداختن رتینوپاتی باشد و آگاهی بر این موضوع باعث کاهش شیوع رتینوپاتی در بیماران دیابتی و کاهش هزینه های درمانی برای بیمار و جامعه خواهد شد.

## اهداف کاربردی

تعیین رابطه بین ژنو تایپ های ژن VEGF و رتینوپاتی دیابتیک که می تواند در شناسائی هر چه سریعتر افراد مستعد به رتینوپاتی دیابتیک و شناسایی زودرس این بیماران نقش با اهمیتی داشته باشد چرا که ثابت شده اگر بتوان بیماری دیابت نوع II را سریعاً تشخیص داد می توان با اقدامات درمانی لازم مانع بروز عوارض غیر قابل برگشت دیابت بخصوص رتینوپاتی گردید و با این اقدام منجر به کاهش هزینه های درمانی برای بیمار و جامعه خواهد شد.

شانس ابتلا به رتینوپاتی دیابتیک در بیماران دیابتی نوع II بطور متوسط ۴۲٪ می باشد. اما با تعیین ژنوتایپ ژن VEGF در ابتدای تشخیص دیابت می توان با استفاده از داروهای مهارگر VEGF مانع پیشرفت رتینوپاتی گردید و یا میزان ابتلا به رتینوپاتی را سالها به تأخیر انداخت (۱۶-۱۳)

## ۱-۱ دیابت ملیتوس (DM): Diabetes mellitus

کلمه دیابت اغلب به دیابت ملیتوس اشاره دارد که در این شرایط قند در ادرار ظاهر می شود و ادرار اضافی شیرین می باشد (گلوکزاوری) شرایط نادر دیگری هم وجود دارد که دیابت نامیده می شوند. یکی از معمول ترین آن ها دیابت انسپید است که در این حالت مقدار زیادی ادرار تولید می شود (پلی اوری) که شیرین نمی باشد (انسپید در لغت به معنی بی مزه است). (۲۶)

دیابت ملیتوس یک نوع بیماری است که در آن سطح قند خون (گلوکز) به طور غیر طبیعی بالا می رود که این ممکن است به علت تولید انسولین به میزان کافی و یا عدم پاسخ مناسب سلول های بدن به انسولین باشد. انسولین هورمونی است که توسط سلول های بتای جزایر لانگرهانس واقع در پانکراس تولید می شود. انسولین یک هورمون ضروری برای متابولیسم کربوهیدرات ها، چربی ها و پروتئین ها محسوب می شود. انسولین سطح گلوکز خون را کاهش می دهد. انسولین اجازه ورود گلوکز به سلول های ماهیچه ای را به وسیله تحریک تبدیل گلوکز به گلیکوژن (گلیکوژنز) به عنوان ذخیره کربوهیدرات می دهد. انسولین اغلب آزاد شدن ذخیره گلوکز از گلیکوژن کبد (گلیکوژنولیز) را مهار می کند و باعث کاهش شکسته شدن چربی به تری گلیسیرید، اسیدهای چرب و کتون ها می شود. انسولین باعث تحریک شدن چربی می شود. به علاوه انسولین شکسته شدن پروتئین و چربی ها را برای تولید گلوکز (گلیکونئوژنز) در هر دو اندام کلیه و کبد مهار می کند. اگر سلول ها نتوانند گلوکز را جذب کنند، گلوکز در خون تجمع پیدا کرده که به این حالت هیپرگلیسمی (افزایش غلظت گلوکز خون بیشتر از 200 mg/dl و یا 11 mmol/L) گفته می شود. کلیه ها توانایی باز جذب گلوکز اضافی را ندارند و باعث گلوکز اوری، دیورتیک اسمتیک، تشنگی و کاهش آب بدن می شود (۲۷) و در نتیجه باعث به وجود آمدن عوارض عروقی، عصبی و دیگر عوارض می گردد (۲۸ و ۲۹)

---

1-osmotic diuresis

2-dehydration

## ۱-۱-۱ طبقه‌بندی دیابت

طبق پیشنهاد انجمن دیابت آمریکا (آمریکا یکی از کشورهای با پتانسیل بالا در زمینه دیابت، نسبت به جمعیت خود می‌باشد) بر اساس آزمایشات لازم در صورتی که قند خون ناشتا در بیمار بیش از ۱۴۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و نیز قند دو ساعته آن بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر باشد فرد دیابتی بوده و باید تحت درمان لازم قرار گیرد. (۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳)

کمیته کارشناسان انجمن دیابت آمریکا در طبقه‌بندی NDDG (National Diabetes Data Group) در سالهای ۱۹۹۶ و ۱۹۹۷ میلادی تغییراتی ایجاد نمود و دیابت را بر ۴ گروه تقسیم کرد. (۳۴ و ۳۵)

### الف. دیابت ملیتوس نوع I:

علت بیماری، تخریب سلولهای  $\beta$  جزایر لانگرهانس پانکراس می‌باشد. عوامل ایمنی باعث کاهش و یا حذف ترشح انسولین می‌گردد. عواملی که باعث تخریب سلولهای  $\beta$  پانکراس می‌گردند آنتی‌بادیهای خود ایمن می‌باشند. این نوع دیابت ۵ تا ۱۰٪ افراد مبتلا به دیابت را تشکیل می‌دهد. (۳۶، ۳۷)

### ب. دیابت ملیتوس نوع II:

علت بیماری ترکیبی از فاکتورهای ژنتیکی و اکتسابی می‌باشد که مقاومت سلولهای بدن را نسبت به انسولین افزایش می‌دهد، یعنی از اتصال انسولین با گیرنده به هر علت جلوگیری می‌شود.

ژنهای ویژه‌ای در این رابطه شناخته شده‌اند. فاکتورهای اکتسابی مانند افزایش سن، افزایش بیش از حد مصرف مواد غذایی بخصوص کربوهیدراتها، افزایش وزن، بی‌تحرکی و همچنین کاهش وزن در زمان تولد تا حدود ۹۰٪ از عوامل اکتسابی را تشکیل می‌دهند. (۳۸، ۳۹)

### ج. دیابت بارداری:

مقاومت بافت‌های بدن نسبت به انسولین در طول بارداری که می‌تواند ضمن دیابت برای مادر، به علت ارتباط مادر با جنین، باعث دیابت نوزاد شود که ۳ تا ۵٪ افراد دیابتی را تشکیل می‌دهد. (۳۸ و ۴۰)

#### د. دیابت ملیتوس در اثر عوامل دیگر:

این گروه از بیماری دیابت، عوامل مختلفی را در بر می‌گیرد عوامل مهمی مثل، نقص ژنتیکی در عملکرد سلول‌های  $\beta$  و بیماریهای پانکراس، استرس، عوامل شیمیایی و داروها، می‌توانند در این مورد از دیابت‌ها دخیل باشند. (۳۶، ۳۸، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴)

#### ۱-۱-۲ دیابت نوع ۱:

دیابت نوع ۱ جایگزین چند نام قبلی شده است: که شامل دیابت شروع کودکی، دیابت جوانی و دیابت ملیتوس وابسته به انسولین می‌باشد. دیابت ملیتوس یک بیماری مزمن متابولیک است که به علت کمبود نسبی و یا کامل انسولین (به عنوان یک هورمون آنابولیک) به وجود می‌آید. انسولین به وسیله سلول‌های بتای جزایر لانگر هانس که در پانکراس قرار دارد به وجود می‌آید. پانکراس اندامکی است که در پشت معده قرار دارد. و عدم حضور، تخریب یا دیگر نقص‌هایی که در این سلول‌ها وجود داشته باشد باعث به وجود آمدن دیابت نوع ۱ (دیابت ملیتوس وابسته به انسولین) <sup>1</sup> می‌شود. پیشگیری بر علیه دیابت نوع ۱ شناخته نشده است؛ به همین علت تقریباً ۱۰٪ از افراد دیابتی در آمریکای شمالی و اروپا را شامل می‌شود. حساسیت و پاسخ به انسولین معمولاً به خصوص در مراحل شروع طبیعی است. دیابت نوع ۱ اغلب کودکان و جوانان را مبتلا می‌کند به همین علت دیابت شروع جوانی نامیده می‌شود. مکانیسم اصلی برای علت بیماری دیابت نوع ۱ خود ایمنی است. نوعی از سلول‌های سفید بدن به نام T-cell ها به طور اشتباهی به سلول‌های بتای پانکراس تولید کننده انسولین حمله می‌کنند و بر علیه آن‌ها آنتی بادی تولید می‌کنند و نهایتاً سلول‌های جزایر لانگر هانس تخریب می‌شوند.

در این شرایط دیگر انسولین تولید نمی شود و فرد نیاز مند منبع خارجی انسولین است. استعداد ژنتیکی برای عفونت ویروسی ممکن است مکانیسم دیگری برای علت IDDM باشد. (۴۵ و ۴۶ و ۴۷)

### ۱-۱-۳ دیابت نوع ۲ :

دیابت ملیتوس نوع ۲ ( دیابت ملیتوس وابسته به انسولین نامیده می شود NIDDM<sup>1</sup> ) یک بیماری هتروژن است که بوسیله افزایش گلوکز خون مشخص می شود که در شرایط مقاومت به انسولین و یا نقص اثری انسولین به وجود می آید. که در این شرایط سلول های بتا هم توانایی کمی برای غلبه بر این مقاومت دارند (۴۸)

دیابت نوع ۲ جایگزین چندین نام قبلی شده است که شامل : دیابت شروع جوانی ، دیابت چاقی و دیابت ملیتوس غیر وابسته به انسولین (NIDDM). دیابت نوع ۲ اغلب بیش از ۹۰٪ افراد دیابتی را شامل می شود و اغلب یک استعداد ژنتیکی قوی را هم در بر دارد. این دیابت به نام دیابت شروع بلوغ نامیده می شود. برای این که اغلب بیماران در بلوغ تشخیص داده شده اند. دیابت نوع ۲ اغلب (البته نه همیشه ) در افراد بالای ۴۰ سال مشاهده می شود. تشخیص دیابت نوع ۲ در کودکان موازی با افزایش سرعت چاقی افزایش یافته است. که این هم نتیجه تغییر الگوی رژیم غذایی و شیوه زندگی در دوران کودکی است. چاقی در بیماران NIDDM شایع است. عوامل خطر دیگر برای دیابت نوع ۲ شامل : افزایش فشار ، دیابت حاملگی ، فعالیت فیزیکی کم و وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین می باشد. این فرم از بیماری در سال های اولیه شروع غیر قابل تشخیص است که این برای این است که هیپرگلیسمی آهسته اتفاق می افتد و علائم آن به اندازه کافی شدید و هشدار دهنده نیست. اگرچه ممکن است در شروع علائم کم باشد و لی در این بیماران عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار افزایش می یابد.



با توجه به این که وراثت به عنوان یکی از عوامل موثر برای پیشرفت دیابت نوع ۲ شناخته شده است ، ولی منطقه ژنتیکی خاصی که منحصر با این بیماری وابسته شده باشد، مشخص نشده است. که به این خاطر است که این بیماری نتیجه عملکرد تعداد متفاوتی از ژن های غیر عادی است که برای ایجاد یک تمایل به سوی چاقی و متابولیسم غیر طبیعی گلوکز با هم ترکیب می شوند و یک زمینه خوبی را برای پیشرفت عوارض آن فراهم می کنند. معمولا تخریب خود ایمنی سلول های بتا در این نوع اتفاق نمی افتد(۴۹)

دیابت نوع ۲ در هنگام شروع اغلب توسط تمرینات ورزشی و تغییر رژیم غذایی کنترل می شود. ولی در شرایط پیشرفته بیماری به داروهای خاصی احتیاج دارد. تشخیص دیابت نوع ۲ در کودکان موازی با افزایش سرعت چاقی افزایش یافته است(۵۰). برخلاف دیابت نوع ۱ ، در دیابت نوع ۲ تمایل خیلی کمی به سوی کتواسیدوز وجود دارد. در این بیماری تغییرات زیاد متابولیکی چند عملکردی و پیچیده ای می شود، که اغلب باعث تخریب و آسیب های بافتی ارگان های زیادی می شود.

### ۱-۱-۳ علائم و نشانه های دیابت نوع ۲ :

علائم زودرس بیشتر شامل خستگی مزمن ، ضعف و ناراحتی عمومی

تولید ادرار اضافی

تاریکی در دید

کاهش وزن

بی حالی و سنگینی

خارش قسمت های خارجی اندام ها تناسلی

حرکات اضافی در شکم

## ۱-۱-۳-۲ عوامل

### الف - شرایط پزشکی :

فاکتورهای زیادی هستند که می توانند باعث به وجود آمدن و یا تشدید دیابت نوع ۲ می شوند. که این ها شامل چاقی ، فشار خون بالا ، بالا رفتن کلسترول (هیپرلیپدمی ترکیب شده ) و همراه شرایطی که اغلب سندروم متابولیک نامیده می شود. ( که این ها اغلب سندروم X ، سندروم راون ، یا chaos ) نامیده می شوند. عوامل دیگر شامل آکرومگالی ، سندروم کاوشین ، تیروتوکسیکوزیس ، نئوکروموسیتوما ، پانکراتیک مزمن ، سرطان و داروها.

فاکتورهای اضافی دیگری که در افزایش خطر رتینوپاتی دخالت دارند شامل سن ، رژیم غذایی پرچرب ، روش زندگی با فعالیت کم. (۵۱و۵۲و۵۳)

### ب - ژنتیک :

عوامل ژنتیکی گسترده ای در ایجاد این بیماری شرکت دارند. عوامل ژنتیکی اکثریت موارد به گیرنده های انسولین برمی گردد که کارایی لازم را به هر دلیل برای اتصال به انسولین ندارند. یکی از این عوامل چاق بودن ژنتیکی والدین می باشد که امکان بروز دیابت را در فرزند تقویت می کند. (۳۸، ۵۴، ۵۵، ۵۶، ۵۷)

اغلب وراثت یک ارتباط قوی با دیابت نوع ۲ دارد. داشتن نسبت خویشاوندی با دیابت نوع ۲ خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را به طور قابل توجهی افزایش می دهد. علاوه براین یک موتاسیون در ژن پلی پتید آمیلوئید جزایر لانگرهانس که باعث شروع زودرس آن می شود، باعث به وجود آمدن دیابت می شود. حدود ۵۵ درصد از افراد دیابتیک در مرحله تشخیص چاق هستند (۵۸). چاقی مزمن باعث افزایش مقاومت به انسولین می شود که می تواند به دیابت نوع ۲ پیشرفت کند. این به این علت است که بافت چربی (به خصوص در ناحیه شکم در اطراف اندام های داخلی ) یک منبع برای سیگنال های شیمیایی متعدد برای بافت های دیگر می باشد.

اگر چه علاوه بر محتویات ژنتیکی ، فاکتورهای محیطی ( اغلب رژیم غذایی و وزن ) یک نقش مهمی را در پیشرفت دیابت نوع ۲ ایفا می کند. این عوامل می توانند در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ نقش مهمی داشته باشند که شامل: رژیم غذایی نامناسب، کم تحرکی و چاقی هستند. (۵۹، ۶۰)

### ج - داروها :

بعضی از داروهایی که ممکن است در شرایط متفاوتی مصرف شوند ، می توانند با سیستم تنظیمی انسولین تداخل کرده و که این داروها ممکن است باعث تحریک هیپر گلیسمی شود. در زیر چند نمونه از این داروها به همراه مکانیسم بیوشیمیایی آن ها ذکر شده است:

- بلوکه کننده های کانال کلسیم : مهار ترشح انسولین بوسیله آزاد شدن کلسیم سیتوزولی
- کورتیکواستروئیدها: باعث مقاومت به انسولین محیطی و گلوکونئوزنز
- فلوروکوئینولون : بوسیله بلوکه کردن کانال های پتاسیم حساس به ATP ترشح انسولین را مهار می کند.
- نیاسین : به علت افزایش متابولیسم اسیدهای چرب آزاد باعث افزایش مقاومت به انسولین می شود.
- فنوتیازین : باعث مهار ترشح انسولین می شود.
- مهار کننده های پروتئاز : مهار کردن تبدیل پرو انسولین به انسولین
- سوماتوتروپین : ممکن است حساسیت به انسولین را کاهش دهد.
- تیازید دیورتیک : مهار ترشح انسولین که نتیجه هیپوکالمیاست. در نتیجه افزایش متابولیسم اسیدهای چرب آزاد باعث افزایش مقاومت به انسولین می شود.

### د- پاتوفیزیولوژی

مقاومت به انسولین به این معنی است که سلول ها در حضور انسولین توانایی پاسخ مناسب به انسولین را ندارند. برخلاف دیابت ملیتوس نوع ۱ ، مقاومت به انسولین اغلب Post- receptor است. یعنی مشکل

سلول ها در پاسخ به انسولین بیشتر از مشکل تولید انسولین است. فاکتور های مهم دیگری که در این جا درگیر هستند شامل :

- افزایش تولید گلوکز کبدی ( تبدیل گلیکوژن به گلوکز) به خصوص در زمان های نامناسب.
- کاهش انتقال دهنده گلوکز وابسته به انسولین در ماهیچه و بافت چربی ( اثرات رسپتور و پست رسپتور)
- تخریب عملکرد سلول های بتا : از بین رفتن فاز اولیه برای آزاد سازی انسولین در پاسخ به تحریک هیپرگلیسمیک.

با وجود این که در دیابت نوع ۲ نسبت به دیابت نوع ۱ مشکلات پیچیده بیشتری وجود دارد، با این حال راحت تر درمان می شود به خصوص در مراحل اولیه که انسولین داخلی تولید می شود. عوارض متعددی می تواند به علت کنترل نامناسب بیماری دیابت نوع ۲ بروز کند که شامل : نقص کلیوی ، عملکرد نامناسب erectile ، کاهش دید ، به کندی خوب شدن زخم ها (شامل شکاف های جراحی) و بیماری های عروقی شامل بیماری های عروق قلبی . دیابت نوع ۲ اغلب در سنین میانسالی و پیری دیده می شود، اگر چه در حال حاضر به طور فراوانی در نوجوانان و جوانان دیده می شود که به علت چاقی و فعالیت کم در کودکان است. یک نوع دیابت است که MODY نامیده می شود و به طور فراوانی در نوجوانان مشاهده می شود ولی در طبقه بندی دیابت نوع ۲ محسوب نمی شود و جزء دیابتی است که در شرایط خاص اتفاق می افتد. علت های متفاوتی برای دیابت نوع ۲ شناخته شده است از قبیل عوارض ثانویه دیگر بیماری ها ، نقص های ژنتیکی شناخته شده ، ضربه روحی ، زخم یا آسیب جراحی و یا تاثیرات داروها. به همین دلیل مناسب تر است که دیابت نتیجه شرایط خاص نامگذاری شود.

## ۱-۲ عوارض دیابت

مهمترین عارضه متابولیکی HHNS (Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrom) و عفونت های ثانویه هستند. در طولانی مدت بیماری های عروقی مانند فشار خون، اختلالات چربی، سکته های قلبی، سکته مغزی، نقص کلیوی، مشکلات عصبی، اختلالات عصبی، اختلالات جنسی (ناتوانی جنسی) و مشکلات تغذیه ای ایجاد می شوند. عارضه مهم دیگر عدم التیام زخم در کوتاه مدت است و زمان