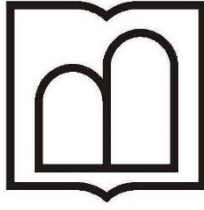


به نام خالق یکتا



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه‌ی رساله‌ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

**بررسی ارتباط بین اختلال شناخت دیابتی و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ سرم در بیماران
مبتلابه دیابت**

استادان راهنما

دکتر سارا مصطفی‌لو

دکتر محمد مازنی

استاد مشاور

دکتر پرهام محمدی

نگارش

سحر مختاری

شماره پایان‌نامه: د-۷۷-۱۸/۰۲/۱۴۰۰

اردیبهشت ۱۴۰۰

تقدیم به پدر و مادر عزیز و خواهر یگانه‌ام که در همه‌ی
مراحل زندگی همراهم بودند و لحظه‌ای مرا تنها نگذاشتند،
ایشان هیچ‌گاه زیباترین احساساتشان را از من دریغ نکرده و
همیشه پشتیبانم بودند.

همچنین از آقای دکتر روح‌اله بابازاده به جهت حمایتشان
صمیمانه تشکر می‌نمایم.

با سپاس از خانم دکتر سارا مصطفی لو، آقای دکتر محمد مازنی و

آقای دکتر پرهام محمدی که در تکمیل این پژوهش از هیچ

کوششی فروگذار نبودند.

چکیده

مقدمه: مطالعات اخیر گزارش کرده‌اند فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ تحت تأثیر بیماری دیابت، کاهش می‌یابد، اما تغییر در سطح فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ به‌عنوان یکی از فاکتورهای زمینه‌ای بیماری آلزایمر شناخته می‌شود.

هدف: پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط بین اختلال شناخت دیابتی و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ سرم در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ انجام یافته است.

روش: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۱۲۷ بیمار مبتلابه دیابت نوع ۲ که بیماری آن‌ها با اندازه‌گیری کلوکز و انسولین خون ناشتا تشخیص داده شد، حضور داشته و پامترهای سطح گلوکز (FBS) و انسولین (Fins)، خون ناشتا، شاخص توده بدنی (BMI)، اختلال شناختی و سطح هوش، و فعالیت سرمی آنزیم پاراکسوناز ۱ به روش (Beltowski) در آنان محاسبه شدند. داده‌های بدست آمده با آزمون‌های T دو گروه مستقل، رگرسیون خطی ساده، همبستگی پیرسون و تحلیل واریانس آنووا، با نرم‌فزار SPSS25 تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد میزان گلوکز و انسولین خون و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ این بیماران با سطح هوش آنان ارتباط معنی‌داری نداشت ($P < 0/05$). همچنین سطح گلوکز و انسولین خون ناشتا و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ این افراد با اختلال شناختی در آنان ارتباط معنی‌داری نداشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از عدم ارتباط بین اختلال شناختی دیابتی و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ سرم در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ در شهر اردبیل بود، به‌نظر می‌رسد تعیین ارتباط این متغیرها نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد.

کلمات کلیدی: اختلال شناختی، آلزایمر، آنزیم پاراکسوناز ۱، دیابت.

فصل اول: کلیات پژوهش.....	۱
۱-۱- دیابت ملیتوس.....	۲
۱-۱-۱- تعریف دیابت ملیتوس (DM).....	۲
۲-۱-۱- پاتوژنز دیابت ملیتوس.....	۳
۳-۱-۱- دسته‌بندی دیابت ملیتوس.....	۵
۴-۱-۱- پیش دیابت.....	۹
۲-۱-۲- دیابت و اختلالات حافظه و یادگیری.....	۱۰
۱-۲-۱- انسولین و گیرنده انسولین در مغز.....	۱۰
۲-۲-۱- منشأ انسولین در سیستم عصبی مرکزی.....	۱۱
۳-۲-۱- عملکرد انسولین مغزی.....	۱۳
۴-۲-۱- نقش انسولین در حافظه.....	۱۴
۵-۲-۱- عوارض دیابت بر سیستم عصبی مرکزی.....	۱۶
۶-۲-۱- دیابت و آلزایمر.....	۱۶
۳-۱- پاراکسوناز PON1.....	۱۹
۱-۳-۱- نقش پاراکسوناز (PON1) در انسان.....	۲۳
۲-۳-۱- ساختار کلی پاراکسوناز (PON1).....	۲۴
۳-۳-۱- خصوصیات آنزیماتیک پاراکسوناز.....	۲۵
۴-۱- ارتباط آنزیم PON1 با دیابت نوع دو.....	۲۶
۵-۱- ارتباط بالینی PON1 با دیابت نوع دو.....	۲۸
۶-۱- ارتباط آنزیم PON1 با اختلالات نورولوژیکی.....	۲۸
۷-۱- بیان مسئله و ضرورت انجام تحقیق.....	۲۹
۸-۱- بررسی متون.....	۳۱
۹-۱- اهداف تحقیق.....	۳۳
۱۰-۱- هدف کاربردی.....	۳۳
۱۱-۱- پرسش‌های تحقیق.....	۳۳
۱۲-۱- مشخصات دموگرافیک.....	۳۴
فصل دوم: مواد و روش‌ها.....	۳۵
۱-۲- جامعه و نمونه آماری.....	۳۶
۲-۲- روش جمع‌آوری نمونه‌ها.....	۳۷

۳۷	۱-۲-۲- روش گردآوری داده‌ها
۳۸	۳-۲- معاینات بالینی
۳۸	۴-۲- ملاحظات اخلاقی در جمع‌آوری نمونه‌ها
۳۸	۵-۲- سنجش غلظت گلوکز خون ناشتا
۳۹	۶-۲- سنجش غلظت انسولین خون ناشتا
۳۹	۷-۲- سنجش مقاومت به انسولین
۴۰	۵-۲- سنجش فعالیت آریل استرازای آنزیم پاراکسوناز ۱
۴۰	۱-۵-۲- روش مورد استفاده برای سنجش فعالیت آریل استرازای آنزیم پاراکسوناز ۱
۴۰	۲-۵-۲- دستگاه‌ها و وسایل مورد نیاز
۴۰	۳-۵-۲- مواد مورد نیاز
۴۰	۴-۵-۲- سنجش فعالیت آریل استرازای آنزیم پاراکسوناز ۱
۴۱	۹-۲- سنجش اختلال شناختی
۴۲	۱۰-۲- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری

فصل سوم: تجزیه و تحلیل داده‌ها ۴۳

۴۴	۱-۳- یافته‌های جمعیت‌شناختی
۴۴	۱-۱-۳- جنسیت پاسخگویان
۴۴	۲-۱-۳- وضعیت تأهل افراد مورد بررسی
۴۵	۳-۱-۳- ماه پذیرش نمونه‌ها
۴۵	۴-۱-۳- شغل افراد مورد بررسی
۴۶	۵-۱-۳- میزان تحصیلات مورد بررسی
۴۶	۶-۱-۳- سطح هوشبهر نهایی (FSIQ) افراد مورد بررسی
۴۷	۷-۱-۳- سطح هوش عملی (VIQ) افراد مورد بررسی
۴۷	۸-۱-۳- سطح هوش عملی (PIQ) افراد مورد بررسی
۴۷	۹-۱-۳- اختلال شناختی افراد مورد بررسی
۴۸	۱۰-۱-۳- سابقه خانوادگی دیابت
۴۸	۱۱-۱-۳- بیماری‌های زمینه‌ای افراد مورد بررسی
۴۹	۱۲-۱-۳- میانگین و انحراف متغیرهای پژوهش
۴۹	۱۳-۱-۳- بررسی نرمال بودن داده‌ها
۵۰	۲-۳- یافته‌های استنباطی
۵۱	۱-۲-۳- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بین در افراد مورد مطالعه
۵۱	۲-۲-۳- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد بدون اختلال شناختی

- ۳-۲-۶- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی ۵۳
- ۳-۲-۷- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی شدید ۵۵
- ۳-۲-۸- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی متوسط ۵۷
- ۳-۲-۹- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی خفیف ۵۹
- ۳-۲-۱۰- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد بدون بیماری زمینه‌ای ۶۱
- ۳-۲-۱۱- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری زمینه‌ای ۶۳
- ۳-۲-۱۲- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری قلبی عروقی ۶۵
- ۳-۲-۱۳- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری دیس‌لیپیدمی ۶۷
- ۳-۲-۱۴- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری تیروئید ۶۹
- ۳-۲-۱۵- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد غیرمصرف‌کننده دارو ۷۱
- ۳-۲-۱۶- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده دارو ۷۳
- ۳-۲-۱۷- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده متفورمین ۷۵
- ۳-۲-۱۸- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده لوزارتان ۷۷
- ۳-۲-۱۹- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده آسپرین ۷۹
- ۳-۲-۲۰- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده آتورواستاتین ۸۱
- ۳-۲-۲۱- ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده انسولین ۸۳
- ۳-۲-۲- ارتباط گلوکز و انسولین خون ناشتا، هوش و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با جنسیت ۸۵
- ۳-۲-۳- مقایسه گلوکز و انسولین خون ناشتا، مقاومت به انسولین و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ در میان سطوح متفاوت هوش ۸۶

۳-۲-۳- مقایسه گلوکز و انسولین خون ناشتا، مقاومت به انسولین و فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ در
میان افراد با سطوح مختلف اختلال شناختی ۸۸

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری ۹۱

۱-۴- بحث ۹۱

۲-۴- نتیجه گیری ۹۵

۲-۴- پیشنهادها ۹۵

۳-۴- محدودیتها ۹۶

منابع ۹۶

ضمایم ۱۰۳

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول (۱-۲) دستگاه‌ها و وسایل موردنیاز برای سنجش فعالیت آنزیم	۴۰
جدول (۲-۲) مواد موردنیاز برای سنجش فعالیت آنزیم	۴۰
جدول (۱-۳) جنسیت پاسخ‌گویان	۴۴
جدول (۲-۳) وضعیت تأهل پاسخ‌گویان	۴۴
جدول (۳-۳) ماه پذیرش نمونه‌ها	۴۵
جدول (۴-۳) شغل افراد موردبررسی	۴۵
جدول (۵-۳) میزان تحصیلات افراد موردبررسی	۴۶
جدول (۶-۳) سطح هوش افراد موردبررسی	۴۶
جدول (۷-۳) سطح هوش عملی (VIQ) افراد موردبررسی	۴۷
جدول (۸-۳) سطح هوش عملی (PIQ) افراد موردبررسی	۴۷
جدول (۹-۳) فراوانی اختلال شناختی در افراد موردبررسی	۴۸
جدول (۱۰-۳) سابقه خانوادگی دیابت در افراد موردبررسی	۴۸
جدول (۱۱-۳) فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای افراد مورد بررسی	۴۹
جدول (۱۲-۳) میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش	۴۹
جدول (۱۳-۳) آزمون کلموگروف-اسمیرنف جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها	۵۰
جدول (۱۴-۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بین در افراد مورد مطالعه	۵۱
جدول (۱۵-۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد بدون اختلال شناختی	۵۲
جدول (۱۶-۳) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد بدون اختلال شناختی	۵۲
جدول (۱۷-۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی	۵۴
جدول (۱۸-۳) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با اختلال شناختی	۵۴
جدول (۱۹-۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی شدید	۵۶
جدول (۲۰-۳) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با اختلال شناختی شدید	۵۶
جدول (۲۱-۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی متوسط	۵۸
جدول (۲۲-۳) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با اختلال شناختی متوسط	۵۸

جدول (۳-۲۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با اختلال شناختی خفیف	۶۰
جدول (۳-۲۴) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با اختلال شناختی خفیف	۶۰
جدول (۳-۲۵) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد بدون بیماری زمینه‌ای	۶۲
جدول (۳-۲۶) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد بدون بیماری زمینه‌ای	۶۲
جدول (۳-۲۷) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری زمینه‌ای	۶۴
جدول (۳-۲۸) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با بیماری زمینه‌ای	۶۴
جدول (۳-۲۹) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری قلبی عروقی	۶۶
جدول (۳-۳۰) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با بیماری قلبی عروقی	۶۶
جدول (۳-۳۱) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری دیس‌لیپیدمی	۶۸
جدول (۳-۳۲) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با بیماری دیس‌لیپیدمی	۶۸
جدول (۳-۳۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد با بیماری تیروئید	۷۰
جدول (۳-۳۴) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد با بیماری تیروئید	۷۰
جدول (۳-۳۵) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد غیرمصرف‌کننده دارو	۷۲
جدول (۳-۳۶) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد غیرمصرف‌کننده دارو	۷۲
جدول (۳-۳۷) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده دارو	۷۴
جدول (۳-۳۸) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد مصرف‌کننده دارو	۷۴
جدول (۳-۳۹) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده متفورمین	۷۶
جدول (۳-۴۰) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد مصرف‌کننده متفورمین	۷۶
جدول (۳-۴۱) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده لوزارتان	۷۸
جدول (۳-۴۲) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد مصرف‌کننده لوزارتان	۷۸
جدول (۳-۴۳) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده آسپرین	۸۰
جدول (۳-۴۴) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد مصرف‌کننده آسپرین	۸۰

جدول (۳-۴۵) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده‌ی آتورواستاتین ۸۲

جدول (۳-۴۶) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد مصرف‌کننده‌ی آتورواستاتین ۸۲

جدول (۳-۴۷) آزمون رگرسیون ارتباط فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ با متغیرهای پیش‌بینی کننده در افراد مصرف‌کننده‌ی انسولین ۸۴

جدول (۳-۴۸) آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در افراد مصرف‌کننده‌ی انسولین ۸۴

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۱۸.....	شکل (۱-۱) خلاصه‌ای از اثرات عدم حساسیت گیرنده‌های انسولین به انسولین بر متابولیسم نوروئی و ایجاد بیماری آلزایمر (۵۱).....
۲۲.....	شکل (۲-۱) فعالیت‌های آنزیماتیک پاراکسوناز انسانی (PON1) (۱۱).....
۲۵.....	شکل (۳-۱) ساختار کلی پاراکسوناز. (A) ساختار six-bladed β -propeller از بالا نشان داده شده است. (B) ساختار پاراکسوناز از یک جانب نشان داده شده است (۱۰).....
۳۶.....	شکل (۱-۲) فلوجارت نمونه‌گیری.....