

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجهی دکتری حرفه ای داروسازی

عنوان

بررسی ارتباط بین اختلال شناخت و سطح سرمی دی متیل آرژنین
در بیماران مبتلا به دیابت

اساتید راهنما

دکتر سارا مصطفی‌لو

دکتر آناهیتا ذاکری

استاد مشاور

دکتر مه‌ربیار ندرمحمدی

نگارش

علی عرب

شماره پایان نامه: د- ۸۰

خرداد ۱۴۰۰

تقدیم به
پدرم که قدم برداشتن در این مسیر را برایم میسر کرد
و یگانه تکیه‌گاهم بود
و
مادر و برادرم که در این مسیر همواره مشوق و مایه
دلگرمی ام بودند.

سپاسگزاری

بر خود واجب میدانم از استاد فرزانه و گران قدر، سرکار
خانم دکتر سارا مصطفی‌لو که در این مدت از راهنمایی-
های علمی و اخلاقیشان بهره مندگشتم، از صمیم قلب،
تشکر و قدردانی را نمایم.

چکیده

مقدمه

به طور سنتی شناخته شده است که عوارض مرتبط با دیابت از آسیب عروقی ناشی می‌شود. دی متیل آرژنین (ADMA) یک مهارکننده رقابتی نیتریک اکساید سنتاز است و نیتریک اکساید یک عامل گشادکننده عروق اندوتلیوم است که تعادل بین گشادی و انقباض عروقی را حفظ می‌کند. افزایش سطح ADMA در پلاسما با پاتوفیزیولوژی عروقی آترواسکلروز مرتبط بوده و همچنین به عنوان پیش بینی کننده مرگ و میر قلبی-عروقی پیشنهاد شده است. شواهد فزاینده‌ای در زمینه نقش اختلالات عروقی در ایجاد اختلال شناخت وجود دارد.

روش کار

بیماران دیابتی از کلینیک غدد درون ریز بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل جذب شدند. ۱۲۸ بیمار برای شرکت در مطالعه پذیرفتند و خرده آزمون‌های از پیش تعیین شده آزمون مقیاس تجدید نظر شده وکسلر بزرگسالان (WAIS-R) را برای ارزیابی عملکرد شناختی و تهیه نمونه خون تکمیل کردند. گلوکز سرم ناشتا مستقیماً با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی تعیین شد، غلظت انسولین و ADMA سرم با استفاده از روش ایمنی جاذب مرتبط با آنزیم فاز جامد (الایزا) اندازه گیری شد. همبستگی بالقوه بین سطح سرمی ADMA و خرده آزمایش های WAIS-R با انجام تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی چندگانه ارزیابی شد.

یافته‌ها

در میان پنج خرده آزمون WAIS-R در این مطالعه شامل اطلاعات، گنجینه لغات، فراخوانی ارقام، تکمیل تصاویر و تنظیم تصاویر، سطح سرمی ADMA پس از تعدیل نتایج با توجه به سن و وضعیت تحصیلی، فقط با نمره تکمیل تصویر ارتباط منفی معنی‌داری داشت ($\beta = -0.191$, $p < 0.049$).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج همبستگی منفی معناداری بین سطح ADMA و نمره تکمیل تصویر نشان داده است که یک خرده آزمون از ضریب هوشی عملکرد WAIS-R است. بنابراین، درگیری ADMA در پاتوژنز کاهش شناختی در بیماران دیابتی محتمل است. به این ترتیب، تحقیقات آینده با تمرکز بر نقش مکانیکی مسیر ADMA در مشکلات شناختی ممکن است چشم انداز روشنی را در مورد راه های ایجاد اختلالات متابولیکی و عوامل محیطی منجر به مشکلات عصبی در بیماران رنج دهد.

کلمات کلیدی: دیابت، اختلال شناختی، دی متیل آرژنین

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱- بیماری دیابت.....
۲	۱-۱-۱- فرآیند بیماریزایی دیابت.....
۲	۱-۱-۲- انواع دیابت.....
۳	۱-۱-۲-۱- دیابت نوع ۱.....
۳	۱-۱-۲-۱-۱- دیابت نوع ۲.....
۳	۱-۱-۲-۱-۱- انواع خاص دیگر.....
۳	۱-۱-۲-۱-۱- دیابت بارداری.....
۳	۱-۱-۳- اپیدمیولوژی در ایران و جهان.....
۴	۱-۱-۴- علائم و نشانه های دیابت.....
۵	۱-۱-۵- ریسک فاکتورهای دیابت.....
۵	۱-۱-۶- معیارهای تشخیصی دیابت.....
۶	۱-۱-۷- دارودرمانی دیابت.....
۷	۱-۱-۸- عوارض مزمن دیابت.....
۹	۱-۲- نیتریک اکساید.....
۱۰	۱-۲-۱- نیتریک اکساید و تصلب شرایین.....
۱۱	۱-۲-۲- نیتریک اکساید و بیماری های قلبی عروقی.....
۱۱	۱-۲-۳- نیتریک اکساید و اختلال شناختی.....
۱۲	۱-۳- آسیمتریک دیمتیل آرژنین.....
۱۳	۱-۴- عوارض ناشی از اختلال شناختی در افراد دیابتی.....
۱۶	۱-۵- ضرورت انجام این مطالعه.....
۱۶	۱-۵-۱- بررسی متون.....
۱۷	۱-۶- اهداف مطالعه.....
۱۷	۱-۶-۱- کلی.....
۱۷	۱-۶-۲- کاربردی.....
	فصل دوم: روش کار
۱۹	۱-۲- منطقه و جمعیت مورد مطالعه.....
۱۹	۱-۲- اندازه گیری پارامترها.....

۱۹ اندازه گیری عملکرد شناختی.....
۲۰ ۱-۱-۲-۲- خرده آزمون گنجینه ی لغات.....
۲۰ ۲-۱-۲-۲- خرده آزمون اطلاعات عمومی.....
۲۱ ۳-۱-۲-۲- خرده آزمون فراخنای ارقام.....
۲۱ ۴-۱-۲-۲- خرده آزمون تکمیل تصاویر.....
۲۱ ۵-۱-۲-۲- خرده آزمون طراحی مکعب ها.....
۲۳ ۲-۲-۲- جمع آوری نمونه
۲۳ ۳-۲-۲- اندازه گیری قند خون ناشتا
۲۳ ۴-۲-۲- اندازه گیری سطح انسولین سرم
۲۳ ۱-۴-۲-۲- اصول کلی.....
۲۴ ۲-۴-۲-۲- محتویات بسته بندی کیت الایزا انسولین.....
۲۵ ۳-۴-۲-۲- وسایل مورد نیاز
۲۵ ۴-۴-۲-۲- تجهیزات.....
۲۵ ۵-۴-۲-۲- مراحل اندازه گیری.....
۲۵ ۶-۴-۲-۲- محاسبه غلظت نهایی.....
۲۶ ۵-۲-۲- اندازه گیری سطح ADMA سرم.....
۲۶ ۱-۵-۲-۲- اصول کلی.....
۲۶ ۲-۵-۲-۲- محتویات بسته بندی کیت الایزا ADMA.....
۲۷ ۳-۵-۲-۲- وسایل مورد نیاز
۲۷ ۴-۵-۲-۲- تجهیزات مورد نیاز.....
۲۷ ۵-۵-۲-۲- تهیه ی غلظتهای استاندارد.....
۲۸ ۶-۵-۲-۲- تزریق به چاهکها.....
۲۸ ۷-۵-۲-۲- شست و شو و رنگ آمیزی.....
۲۸ ۸-۵-۲-۲- محاسبه غلظت نمونه.....
۲۹ ۶-۲-۲- سایر متغیرها.....
۲۹ ۳-۲- آنالیز آماری.....
فصل سوم: نتایج	
۳۲ ۱-۳- جمعیت مورد مطالعه.....
۳۲ ۲-۳- یافته های توصیفی.....
۳۲ ۱-۲-۳- اطلاعات دموگرافیک شرکتکنندگان.....

۳۲ جنسیت. ۱-۱-۲-۳
۳۲ وضعیت تاهل ۲-۱-۲-۳
۳۳ شغل افراد ۳-۱-۲-۳
۳۳ میزان تحصیلات. ۴-۱-۲-۳
۳۴ سابقه ی خانوادگی دیابت. ۵-۱-۲-۳
۳۵ داروهای مصرفی. ۶-۱-۲-۳
۳۶ میانگین و انحراف از معیار متغیرهای پژوهش. ۲-۲-۳
۳۶ میانگین و انحراف از معیار امتیاز خرده آزمون های وکسلر. ۳-۲-۳
۳۸ یافته های استنباطی ۳-۳
۳۸ ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی در افراد مورد مطالعه ۱-۳-۳
۴۰ ارتباط بین امتیازات خرده آزمونهای وکسلر بزرگسالان. ۲-۳-۳
۴۱ ارتباط متغیرهای مورد مطالعه با امتیازات کسب شده در خرده آزمون های وکسلر بزرگسالان ۳-۳-۳
۴۳ ارتباط میزان تحصیلات و امتیازات خرده آزمون ها. ۴-۳-۳
۴۳ تعیین ارتباط سطح ADMA با عملکرد شناختی. ۵-۳-۳
۴۴ ارتباط سطح ADMA با دارودرمانی افراد دیابتی. ۶-۳-۳

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴۹ بحث و نتیجه گیری. ۱-۴
۵۱ بررسی تطابق یافته های این مطالعه با مطالعات مرتبط پیشین ۲-۴
۵۱ مقایسه ی نتایج اصلی این مطالعه با مطالعات مرتبط گذشته. ۱-۲-۴
۵۴ عوامل موثر در نمرات وکسلر. ۲-۲-۴
۵۴ همبستگی بین خرده آزمون ها. ۱-۲-۲-۴
۵۴ جنسیت. ۲-۲-۲-۴
۵۵ سن. ۳-۲-۲-۴
۵۵ سطح تحصیلات. ۴-۲-۲-۴
۵۶ سایر عوامل موثر د نمرات وکسلر. ۲-۲-۴
۵۶ سایر یافته ها ۳-۲-۴
۵۶ چشم انداز مطالعه بر روی ADMA ۳-۴
۵۷ تاثیر بیماری ها بر سطح سرمی ADMA. ۱-۳-۴
۵۷ تاثیر دارودرمانی بر سطح سرمی ADMA ۲-۳-۴
۵۹ مصرف ال-آرژنین به عنوان یک راه حل. ۳-۳-۴

۶۰کاهش سطح ADMA به عنوان یک هدف درمان
۶۳محدودیت های این مطالعه
۶۶فهرست منابع و مأخذ

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۶.....	جدول ۱-۱- اطلاعات مربوط به تستهای تشخیص دیابت در بزرگسالان غیر باردار
۷	جدول ۲-۱- دسته های دارویی مورد استفاده در درمان دیابت به همراه مثال ها و مکانیسم های هرکدام
۱۴	جدول ۳-۱- کاستی هایی که مبتلایان به دیابت پس از تشدید اختلال شناختی، به مرور زمان به آن دچار میشوند
۲۲	جدول ۱-۲- عوامل موثر بر نتیجه هریک از خرده آزمون های سنجش هوش بزرگسالان وکسلر (WAIS-R)
۲۷	جدول ۲-۲- غلظت و شیوهی تهیهی هرکدام از غلظت های استاندارد
۳۲	جدول ۱-۳- جنسیت شرکت کنندگان
۳۲	جدول ۲-۳- وضعیت تاهل شرکت کنندگان
۳۳	جدول ۳-۳- دسته بندی شغلی شرکت کنندگان
۳۴	جدول ۴-۳- میزان تحصیلات شرکت کنندگان
۳۴	جدول ۵-۳- سابقه ی خانوادگی دیابت شرکت کنندگان
۳۵	جدول ۶-۳- تعداد و درصد داروهای مصرفی و بیماری های زمینه ای در بین شرکت کنندگان
۳۶	جدول ۷-۳- تعداد، میانگین، انحراف از معیار و بازه ی متغیرهای پژوهش
۳۷	جدول ۸-۳- میانگین، انحراف از معیار کمترین و بیشترین مقدار برای هر یک از خرده آزمون های وکسلر به صورت جداگانه در تمام شرکت کنندگان، زنان و مردان
۳۹	جدول ۹-۳- ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی در افراد مورد مطالعه
۴۰	جدول ۱۰-۳- نتایج آزمون همبستگی پیرسون بین امتیازات خرده آزمون های وکسلر بزرگسالان
۴۲	جدول ۱۱-۳- نتایج آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای مورد مطالعه با امتیازات کسب شده در خرده آزمون های وکسلر بزرگسالان
۴۳.....	جدول ۱۲-۳- نتایج آزمون همبستگی اسپیرمن بین سطح تحصیلات و امتیازات خرده آزمون ها
۴۴	جدول ۱۳-۳- نتایج رگرسیون خطی سطح ADMA با هریک از خرده آزمونها به صورت مستقل
۴۵	جدول ۱۴-۳- نتایج آزمون های لون و تی برای گروههای مصرف کننده و غیرمصرف کننده دارو و مبتلا به بیماری های زمینه ای و غیر بیمار
۴۶	جدول ۱۵-۳- نتایج آزمون یو مان-ویتنی برای گروه های مصرف کننده و غیرمصرف کننده دارو و مبتلا به بیماری های زمینه ای و غیر بیمار

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۸	شکل ۱-۱- طبقه بندی سنتی عوارض مزمن دیابت بین رویدادهای میکرو و ماکروواسکولار (قلم سیاه).....
۹	شکل ۱-۲- بیوسنتز نیتریک اکساید از ال-آرژنین.....
۱۳	شکل ۱-۳- خلاصه‌های از سنتز، مکانیسم اثر و متابولیسم ADMA.....
۶۲	شکل ۱-۴- تشکیل و حذف ADMA.....

فهرست اختصارات

DM	Diabetes mellitus
ADMA	asymmetric dimethylarginine
GDM	Gestational diabetes mellitus
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
NOS	nitric oxide synthase
ROS	Reactive oxygen species
DDAH	dimethylarginine dimethylaminohydrolase
HbA1c	Hemoglobin A1C
