



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Glycosylation signatures of type 2 diabetes complications and metabolic syndrome

Memarian, E.

Citation

Memarian, E. (2026, September 17). *Glycosylation signatures of type 2 diabetes complications and metabolic syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309777>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4309777>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

چکیده فارسی

گلیکوزیلاسیون یک تغییر بیوشیمیایی پیچیده است که بر روی پروتئین‌ها و لیپیدها رخ می‌دهد و نقش بسیار مهمی در بسیاری از فرآیندهای زیستی مانند ارتباط سلول با سلول، تعاملات ایمنی و پیام‌رسانی ایفا می‌کند. این فرآیند پیچیده در چسبندگی، تعاملات سلول با ماتریکس و تنظیم سیستم ایمنی نقش دارد و زیربنای بسیاری از رخداد‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک است. گلیکوزیلاسیون نابهنجار یکی از ویژگی‌های شاخص بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، اختلالات متابولیک و دیابت نوع دو است و با شروع بیماری، پیشرفت آن و پیامدهای بالینی مرتبط است. تغییرات در ساختار گلیکان‌ها پیامدهای مهمی بر رفتار سلولی دارند، از جمله تهاجم توموری، رگ‌زایی و گسترش تومور در سرطان و همچنین التهاب و اختلال در تنظیم ایمنی در بیماری‌های متابولیک مزمن.

هدف پژوهش توصیف‌شده در این پایان‌نامه بررسی الگوهای گلیکومیکی مرتبط با عوارض دیابت نوع دو و سندرم متابولیک بود. با توجه به ظرفیت بالقوه گلیکان‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی در کاربردهای تشخیصی و درمانی، این پژوهش بر بهره‌گیری از روش‌های پیشرفته برای شناسایی الگوهای اختصاصی گلیکوزیلاسیون در بیماری‌ها تمرکز داشت. این مطالعه تلاش کرد با ادغام پروفایل‌سازی گلیکومیکی در زمینه بیماری‌های متابولیک مزمن، شکاف‌های موجود در تشخیص زودهنگام و طبقه‌بندی خطر را پر کند.

برای دستیابی به این اهداف، چهار روش تحلیلی گلیکوزیلاسیونی به کار گرفته شد که هر یک متناسب با اهداف فصل‌های مختلف طراحی شده بودند. در **فصل دوم**، از کروماتوگرافی مایع با کارایی بسیار بالا برای تحلیل عمیق گلیکوزیلاسیون نوع ان استفاده شد. در **فصل سوم**، پروفایل‌سازی پرنسپل گلیکان‌های پلاسما با استفاده از روش‌های پیشرفته طیف‌سنجی جرمی انجام شد. **فصل چهارم** از رویکردی نوآورانه برای تحلیل گلیکوزیلاسیون ایمونوگلوبولین جی استفاده کرد و با بهره‌گیری از فرایندهای خودکار، تغییرات گلیکان مرتبط با اختلال در عوارض دیابت نوع دو را بررسی نمود. **فصل پنجم** به گسترش این روش‌ها برای نمونه‌های لکه خون خشک‌شده با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بسیار بالا اختصاص یافت.

بخش نخست این پایان‌نامه به بررسی جامع چالش‌های بالینی مرتبط با سندرم متابولیک و عوارض دیابت نوع دو اختصاص دارد. اهمیت زیستی گلیکوزیلاسیون با تمرکز ویژه بر نقش آن در سندرم متابولیک و عوارض دیابت نوع دو تشریح شده است. همچنین محدودیت‌های نشانگرهای زیستی سنتی مانند قند پلاسمای ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در تشخیص و مدیریت این شرایط بررسی می‌شود و گلیکوزیلاسیون نوع ان به عنوان مسیر امیدبخش برای کشف نشانگرهای زیستی معرفی می‌گردد. افزون بر این، مروری بر روش‌های تحلیل گلیکوزیلاسیون از جمله کروماتوگرافی مایع با برهم‌کنش آب‌دوست همراه با روش‌های طیف‌سنجی جرمی ارائه شده است تا کاربرد آن‌ها در این زمینه روشن گردد. با ادغام داده‌های گلیکومیکی از جمعیت‌های مختلف، بینش‌های ارزشمندی درباره عوارض دیابت نوع دو و سندرم متابولیک فراهم شده است.

در فصل دوم، ارتباط بین سندرم متابولیک و وضعیت سلامت نامطلوب از طریق به کارگیری پروفایل‌های گلیکوزیلاسیون نوع ان در یک جمعیت آفریقایی بررسی شد. با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بسیار بالا و روش‌های آماری پیشرفته، الگوهای گلیکانی مشخصی شناسایی شدند که توانایی پیش‌بینی سندرم متابولیک و وضعیت سلامت نامطلوب را با دقت بالا داشتند و بر ظرفیت تشخیص زودهنگام و مداخله پیشگیرانه تأکید می‌کردند. عوامل ژنتیکی و محیطی نقش مهمی در شکل‌دهی الگوهای گلیکوزیلاسیون دارند. مقایسه میان جمعیت‌های مختلف ویژگی‌های مشترک و تفاوت‌های متمایز را نشان داد. وضعیت سلامت نامطلوب به عنوان پیش‌زمینه‌ای بالقوه برای بروز بیماری‌های مزمن معرفی شد. ساختارهای پیچیده گلیکان با پیشرفت سندرم متابولیک مرتبط بودند و به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای شناسایی افراد در معرض خطر مطرح شدند. تفاوت‌های وابسته به جنسیت در الگوهای گلیکوزیلاسیون نیز بررسی شد که تأثیر احتمالی عوامل هورمونی بر این ویژگی‌ها را نشان می‌دهد.

فصل سوم به بررسی الگوهای گلیکوزیلاسیون پروتئین‌های پلازما در ارتباط با عوارض دیابت نوع دو از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، آسیب کلیوی و آسیب شبکیه می‌پردازد. با استفاده از روش‌های پیشرفته طیف‌سنجی جرمی، ترکیبات گلیکانی متعدد و ویژگی‌های ساختاری گلیکان‌ها تحلیل شدند. ارتباط‌های معناداری میان ویژگی‌های گلیکانی و عوارض دیابت شناسایی شد. در بیماری‌های قلبی-عروقی افزایش سیالیزاسیون مشاهده شد که اغلب با التهاب و پاسخ‌های فاز حاد همراه است. تغییرات در الگوهای فوکوزیلاسیون و گالاکتوزیلاسیون که با تنظیم ایمنی مرتبط هستند نیز برجسته بودند. الگوهای شاخه‌زایی و دوشاخه‌شدن گلیکان‌ها با آسیب کلیوی و آسیب شبکیه همبستگی داشتند و بینش‌هایی درباره سازوکارهای زیربنایی این عوارض ارائه دادند. این یافته‌ها ظرفیت الگوهای خاص گلیکوزیلاسیون را به عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص زودهنگام و پیش‌بینی عوارض مرتبط با دیابت نشان می‌دهند.

فصل چهارم به بررسی دقیق‌تر گلیکوزیلاسیون ایمونوگلوبولین جی و ارتباط آن با عوارض عروقی کوچک و بزرگ اختصاص دارد. ارتباط‌های معناداری میان ویژگی‌های گلیکانی ایمونوگلوبولین جی و عوارضی مانند آسیب کلیوی، آسیب شبکیه و بیماری‌های قلبی-عروقی شناسایی شد. افزایش گالاکتوزیلاسیون ایمونوگلوبولین جی با کاهش خطر عوارض عروقی مرتبط بود و نشان می‌دهد که این ویژگی نقش محافظتی دارد. سیالیزاسیون نیز با کاهش خطر بروز آسیب کلیوی همراه است و نقش آن در کاهش التهاب که عامل کلیدی آسیب‌های عروقی مرتبط با دیابت است، برجسته شد. در مورد آسیب شبکیه، گالاکتوزیلاسیون ارتباط منفی نشان داد، هرچند با در نظر گرفتن عوامل بالینی دیگر اهمیت آن کاهش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که گلیکان‌های ایمونوگلوبولین جی می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی التهاب و پیش‌بینی‌کننده عوارض عروقی در دیابت نوع دو عمل کنند.

فصل پنجم پتانسیل لکه‌های خون خشک‌شده را به عنوان روش قابل اعتماد و عملی برای پروفایل‌سازی گلیکانی بررسی می‌کند. این روش نمونه‌گیری جایگزین غیرتهاجمی، مقرون به صرفه و آسان برای خون‌گیری سنتی فراهم می‌آورد و مزایایی در جمع‌آوری، انتقال و نگهداری نمونه‌ها دارد. پروفایل‌های گلیکانی در شرایط مختلف آماده‌سازی و خشک‌سازی پایدار بودند و شباهت

بالایی با پروفایل‌های پلاسما داشتند. تفاوت‌های میان افراد پیش‌دیابتی و دیابتی نیز بررسی شد؛ در نمونه‌های دیابتی روندهایی از افزایش فوکوزیلاسیون، دوشاخه‌شدن و گلاکتوزیلاسیون همراه با کاهش سیالیلاسیون مشاهده شد. این روندها نشان‌دهنده تغییرات بالقوه گلیکوزیلاسیونی در مسیر پیشرفت از پیش‌دیابت به دیابت هستند.

در نهایت، بخش پایانی این پایان‌نامه به بحث جامع درباره یافته‌ها اختصاص دارد و بر چشم‌اندازهای آینده و ظرفیت بالینی پروفایل‌سازی گلیکانی به‌عنوان نشانگر زیستی برای عوارض دیابت نوع دو و سندرم متابولیک تمرکز می‌کند. اهمیت الگوهای متمایز گلیکوزیلاسیون در پروتئین‌های پلاسما و ایمونوگلوبولین جی و همچنین کارایی لکه‌های خون خشک‌شده برای تحلیل‌های گلیکومیکی برجسته شده است. این نتایج ظرفیت پیشرفت در تشخیص، پزشکی شخصی‌سازی‌شده و مدیریت بهتر سندرم متابولیک، دیابت نوع دو و عوارض آن را فراهم می‌آورد.