

تأثير عقار الكلبنكلاميد Glibenclamide في بعض المعايير البايوكيميائية في مصلى المرضى المصابين بداء السكري في كربلاء

حسين على عبداللطيف /سعد حمد عبداللطيف / شيماء مالك ياسر

قسم علوم الحياة /كلية التربية / جامعة كربلاء

البحث مستل من رسالة الماجستير للباحث الثالث

الخلاصة:

شملت الدراسة تأثير عقار Glibenclamide (GL) المستخدم لعلاج داء السكري للمرضى غير المعتمدين على الانسولين على عدد من الانزيمات للمرضى المصابين بداء السكري من الذكور والاناث و اللذين يستخدمون جرعات مختلفة من العلاج (5 و10) ملغم /يوم ولمدة زمنية تراوحت بين 3- 5 سنة. شملت الانزيمات المدروسة انزيم Glutamate pyruvate transaminase (GPT) وانزيم Glutamate oxalocetate transaminase (GOT) وانزيم Alkaline phosphate (ALP). صنفت عينة التجربة الى اربعة فئات عمرية شملت الاولى المرضى الذين تراوحت اعمارهم بين 30-39 سنة والثانية المرضى الذين تراوحت اعمارهم بين 40-49 سنة والثالثة المرضى الذين تراوحت اعمارهم بين 50-59 سنة والرابعة المرضى الذين تجاوزت اعمارهم 60 سنة , وقورنت النتائج مع مجموعة السيطرة التي صنفت الى مجاميع مماثلة عمريا للمجموعات التجريبية , وكانت النتائج كالآتي:

- اظهرت الدراسة وجود زيادة معنوية ($p \leq 0.05$) في مستوى فعالية انزيم GPT عند الذكور للفئتين العمرية الاولى والاناث وجرعة 5ملغم/يوم بينما لم تظهر اي من هذه التأثيرات عند الاناث لجميع الفئات العمرية.
- كانت هنالك زيادة معنوية ($p \leq 0.05$) في مستوى فعالية انزيم (GOT) للذكور المتعاطين و5 و10ملغم/يوم لجميع الفئات العمرية. اما الاناث فكانت الزيادة مقتصرة على الفئة العمرية الثالثة عند استخدام 5ملغم /يوم في حين كانت الزيادة شاملة لجميع الفئات العمرية عند استخدام الجرعة 10ملغم/يوم.
- انخفض مستوى فعالية ALP لدى الاناث المتعاطيات الجرعة 5ملغم /يوم للفئات العمرية الاولى والثانية والرابعة وسببت الجرعة 10ملغم /يوم انخفاضا معنويا ($P \leq 0.05$) للفئة العمرية الثانية. اما الذكور فقد سجلت زيادة معنوية ($P \leq 0.05$) عند استخدام الجرعتين للفئة العمرية الاولى وانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) للفئة العمرية الثالثة عند استخدام الجرعة 10ملغم /يوم .

Summary

The present study include the effect of the drug Glibenclamide which is used for patient complaining from insulin- independent diabetic patients .Some biological signs for the male and female diabetic patient who use different doses of th drug (5&10)Mg per day for aperiod of time ranging from 3years to 5 years were stadied.

Examples of those biological signs are (Glutamate pyruvat transaminase) (GPT), (Alkaline phosphates) (ALP), Gutamate oxalocetate transminase(GOT).

The sample used in experiment is classified into four groups due to patients age they are :-

- 1- First group includes those patients whose ages ranging from 30 to 39 years.
- 2- Second group includes those patients whose ages ranging fro 40 to 49 years.
- 3- The third group contains those patients whose ages ranging from 50 to 59 years.
- 4- The fourth group consists of those patients whose ages surpassing 60 years.

The results of the diabetic patients were compared with the control group which is classified to age –group that are similar to the experimental group The resulte were :

- The research shows that there is significant($p \leq 0.05$) increasing in the activity of the enzyme (GPT) with the first male-age group and the second one of the patients who have a dose of 5mg per day where as such sings of any effects do not appear on females from all age -groups .
- The research shows that there is significant($p \leq 0.05$) increasing in the activity of the enzme (GOT) with the males who take (10,5) mg per day for all third age –groups .But the increasing is allocated to the third age group for the females who use 5mg per day .However the increasing includes all the age-groups for the females who use 10 mg per day.

- The research shows also that the level activity of (ALP) has decreased with the female users of 5mg per day for the first age-group ,the second age group and the fourth age group whereas the dose 10mg has caused decreasing for the second age –group as for the male- users from the first – age –group ,the (10mg) dose reaches an increasing at the significant ($p \leq 0.05$) per day but it has decreased with the third age –group.

المقدمة :

يعد داء السكري *Diabetes mellitus* أحد أكثر الاضطرابات الايضية انتشاراً عند جميع شعوب العالم تقريباً (1) وهو من الامراض المزمنة الناتجة عن عوامل مختلفة وراثية أو فيروسية أو بيئية أو وظيفية . تؤدي مجتمعة أو منفردة إلى إحداث نقص نسبي أو مطلق في افراز هرمون الانسولين Insulin من خلايا بيتا (B-cell) من جزر لانكرهانز في غدة البنكرياس أو الى ضعف عمله أو قد يجتمع الاثني معاً . (2و3). توجد عدة أنواع مختلفة من المرض التي يمكن تصنيفها بحسب مسبباتها , ومن ابرزها نوعان أولهما داء السكري المعتمد على الانسولين *Insulin-Dependent diabetes mellitus* وداء السكري غير المعتمد على الانسولين *Non-Insulin-Dependent diabetes mellitus* . يتم تشخيص المرض نتيجة لظهور أعراضه مثل العطش وكثرة التبول ونقصان الوزن والشعور بالتعب , وقد لا تظهر تلك الاعراض ولا يمكن معرفة الإصابة بداء السكري إلا عند اجراء الفحوصات المختبرية الخاصة بالسكري (4). وقد شرع العلماء في مختلف أنحاء العام بإجراء الدراسات والبحوث لهذا الداء إلى أن توصلوا إلى عزل هرمون جزر لانكرهانز . يعزى الفضل في هذا إلى هوفسس الذي بين أن خلايا بيتا (B-cell) هي المنتجة للانسولين (5) وفي عام 1921م تم اكتشاف الانسولين من قبل الجراح الكندي Banting و Best حيث اظهر للعالم ان نسبة السكر في الدم والبول تنخفض عند حقن كلب التجربة ممزوع البنكرياس بالمادة السائلة من جزر لانكرهانز. وفي عام (1942م) توصل كل من لوباتيف في فرنسا وفرانك دنوكس في المانيا إلى مشتقات السلفميدات التي تسهم في تخفيض نسبة كلوكوز الدم عن طريق تحفيزها لخلايا بيتا على افراز الانسولين في الدورة الدموية (5) . ويعمل *Glibenclamide* احد مشتقات السلفونيل يوريا *Sulphonylureas* على زيادة افراز هرمون الانسولين *Insulin* باليتين اما من خلال تثبيطه لقنوات البوتاسيوم ثلاثي ادينوسين الفوسفات *KATP* – sensitive potassium cannals *Adenosine triphosphate* – (6و7 و 8) الموجودة في خلايا بيتا β – Cell البنكرياسية حيث يرتبط *Glibenclamid* بمستقبلات خاصة به موجودة في الغشاء البلازمي تسمى هذه المستقبلات بمستقبلات السلفونيل يوريا *Sulphonylureas Receptors* . يؤدي ارتباط *Glibenclamid* بمستقبلات السلفونيل يوريا الموجودة على قنوات الـ *KATP* الى إزالة الاستقطاب *depolarization* لغشاء خلايا بيتا β – Cell وبالتالي زيادة تركيز ايونات الكالسيوم Ca^{+2} الحرة في السايوبلازم , إذ ان ازدياد تركيز ايونات الكالسيوم Ca^{+2} الحرة يساعد على افراز هرمون الانسولين (9) . ومن الجدير بالذكر أن هذا الدواء يعمل على تحفيز افراز الانسولين دون التأثير في صنعه (10) . وتم اختيار الكلبنكلاميد في هذا البحث لكثرة استعماله من قبل المرضى المصابين بداء السكري غير المعتمدين على الانسولين لغرض التعرف على بعض التغيرات البايوكيميائية في مصل المرضى المصابين بداء السكري.

المواد وطرائق العمل :

جمعت عينات الدم لـ 50 مريضا من الذكور و 51 من الاناث مصابون بداء السكري من غير المعتمدين على الانسولين و يتعاطون 5 ملغم/يوم من عقار *Glibenelamide* ولمدة زمنية تراوحت بين 3-5 سنة , وكذلك جمعت عينات الدم من 45 مريضا من الذكور و 52 مريضا من الاناث مصابين بداء السكري من نوع الثاني يتعاطون 10 ملغم /يوم من العقار ذاته ولنفس المدة الزمنية ذاتها بصورة عشوائية في مستشفى الحسين العام في محافظة كربلاء لمدة من 10 أيار 2004 – 2 تشرين الثاني 2004 , وجمعت ايضا عينات الدم لـ 28 من الذكور و 28 من الاناث الاصحاء. بعد سحب 5مل من الدم الوريدي نقل الى انابيب *disposable* للحصول على اكبر كمية من المصل خالية من اية اثار لخلايا الدم الحمر. وضعت الانابيب في جهاز الطرد المركزي *centrifuge* لمدة خمس دقائق وبسرعة 3000 دورة /دقيقة ومن ثم نقل الدم باستخدام ماصة باستور *pasteur* مزودة بحلقة من المطاط *teat-ended* الى انابيب جاهزة حيث تستخدم مباشرة او تحفظ في مجمدة *deep freeze* لحين الاستخدام وذلك للمحافظة على مكوناته ومنع التلوث بالبكتريا والفطريات . صنفت عينة التجربة الى اربعة فئات عمرية شملت الاولى المرضى الذين اعمارهم تتراوح بين 30-39 سنة والثانية المرضى الذين تراوحت اعمارهم بين 40-49 سنة والثالثة المرضى الذين تراوحت اعمارهم بين 50-59 سنة والرابعة المرضى الذين تجاوزت اعمارهم 60 عاما, وكذلك صنفت عينة الاصحاء الى مجاميع مماثلة عمريا للمجموعات التجريبية . استخدمت العدة الجاهزة *Kit* المنتجة من قبل شركة *TECO DIAGNOSTICS* لقياس فعالية انزيم *ALP* , و تمت القراءة على طول موجي *wave length* قدره 590 نانوميتر في جهاز المطياف الضوئي *spectra photometer* بعد تصفيره بمحلول الكفاء *Blank* (11,12,13) . وحسبت قيمة لـ *ALP* للنموذج وفق المعادلة التالية .

الامتصاصية غير المعروفة T

$$\text{قيمة الـ ALP للنموذج} = \frac{50 \times \text{وحدة دوليه} / \text{لتر} (14 \text{ و } 15)}$$

وحدة دوليه / لتر

امتصاصية المحلول القياسي St

تم استخدام عدة التحاليل الجاهزة *Kit* من شركة *Reitman-frankd* و *Colometric test* في تقدير فعالية انزيم كلوتاميك اوكسالو استنيك ترانس امينيز *Gutamate oxalocetate transminase (GOT)* وانزيم كلوتاميك بايروفيك ترانس امينيز *Glutamate pyruvate transaminase (GPT)* على طول موجي مقدار 505 نانوميتر (16,17,18) وحسبت فعالية انزيم *GOT* مقدرًا بالوحدة العالمية /لتر (U/L) وفق المعادلة عندما تكون قيمة Abs اعلى من 0.170 $x = \text{Abs} \times 523.5$ (16)

وكذلك حسبت فعالية انزيم (GPT) مقدرًا بالوحدة العالمية /لتر (U/L) وفق المعادلة عندما تكون قيمة Abs اعلى من 0.500
 $x = \text{Abs} \times 188$ (16). استخدمت العدة الجاهزة المنتجة من شركة ستاندر standard الفرنسية في تقدير مستوى الكلوكوز
 إذ قيس مستوى الكلوكوز بواسطة جهاز المطياف الوتي على طول موجي (500) نانوميتر.

التحليل الاحصائي :

تم الاستعانة بالبرنامج الاحصائي SPSS(19) لعمل التحليلات الاحصائية و استخدم اختبار T-Test للمقارنة بين متوسطات العينات التجريبية والضابطة.

النتائج :

لم تظهر نتائج الجدول (1) أي فروق معنوية ($p > 0.05$) في مستوى فعالية GOT بين الذكور المتعاطين 5 ملغم / يوم من الـGL الذين تقع أعمارهم ضمن الفئة العمرية 30-39 سنة مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية . في حين أظهرت النتائج زيادة معنوية في معدل مستوى فعالية GOT بين الذكور المتعاطين 5 ملغم / يوم من الـGL الذين تقع أعمارهم ضمن الفئات العمرية 40-49 سنة (59-60 سنة فأكثر) مقارنة مع ذكور مجاميع السيطرة . إذ بلغ معدل فعالية GOT للفئة العمرية 40-49 سنة 1.21 ± 30.27 وحدة / لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة التي بلغ فيها معدل مستوى فعالية GOT 2.33 ± 11.71 وحدة / لتر عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$, أما في الفئة العمرية 50-59 سنة فكان معدل مستوى فعالية GOT فيها (1.40 ± 23.85) وحدة / لتر مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية الذي كان بمستوى 1.02 ± 9.57 وحدة / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$) . أما الفئة العمرية (60 سنة فأكثر) فكان معدل مستوى فعالية GOT 2.03 ± 22.93 وحدة / لتر مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية والتي بلغ فيها معدل مستوى فعالية GOT 1.97 ± 13.14 وحدة / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$). أما بالنسبة للذكور المتعاطين 10 ملغم / يوم من الـGL فلم تظهر نتائج الجدول (1) أي فروق معنوية ($p > 0.05$) في مستوى فعالية GOT ضمن الفئات العمرية 30-39 سنة (49-60 سنة) مقارنة مع الذكور من مجاميع السيطرة لنفس الفئتين العمريتين . غير ان الجدول (1) أظهر زيادة معنوية في مستوى فعالية GOT بين الذكور المتعاطين 10 ملغم / يوم من الـGL, ضمن الفئتين العمريتين 50-59 سنة و (60 سنة فأكثر) مقارنة مع مجموعتي السيطرة لنفس الفئات العمرية حيث بلغ معدل مستوى فعالية GOT للمرضى الذين تقع أعمارهم ضمن الفئة العمرية 50-59 سنة 1.12 ± 18.75 وحدة / لتر مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة 1.02 ± 9.57 وحدة / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$) . أما الفئة العمرية (60 سنة فأكثر) فقد بلغ معدل مستوى فعالية GOT لهم 4.82 ± 25.71 وحدة / لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة 1.97 ± 13.14 وحدة / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$). أظهرت نتائج الجدول (2) عدم وجود فروق معنوية ($p > 0.05$) في مستوى فعالية GOT بين الاناث المتعاطيات 5 ملغم / يوم من الـGL لدى الفئات العمرية 30-39 سنة , 40-49 سنة , (60 سنة فأكثر) مقارنة مع اناث مجاميع السيطرة لنفس الفئات العمرية . إلا انها أظهرت زيادة معنوية في معدل مستوى فعالية GOT للاناث المتعاطيات 5 ملغم / يوم من الـGL ضمن الفئة العمرية 50-59 سنة إذ بلغ معدل مستوى فعالية GOT 6.95 ± 30.16 وحدة / لتر مقارنة مع اناث مجاميع السيطرة لنفس الفئة العمرية 2.25 ± 12.0 وحدة / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$) . اما الجرعة 10 ملغم / يوم فقد سببت وجود زيادة معنوية في مستوى فعالية GOT بين الاناث المتعاطيات 10 ملغم / يوم من الـGL لجميع الفئات العمرية مقارنة مع اناث مجاميع السيطرة . إذ بلغ معدل مستوى فعالية GOT للفئة العمرية 30-39 سنة 1.21 ± 14.63 وحدة / لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة 1.17 ± 9.29 وحدة / لتر أما الفئة العمرية 40-49 سنة فقد بلغ معدل مستوى فعالية GOT 1.56 ± 23.67 وحدة / لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة 0.89 ± 8.71 عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$) أما الفئة العمرية 50-59 سنة فقد بلغ معدل مستوى فعالية GOT 4.95 ± 29.69 وحدة / لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة 2.25 ± 12.0 وحدة / لتر عند مستوى احتمال $P < 0.05$. أما الفئة العمرية (60 سنة فأكثر) فقد كان معدل مستوى فعالية GOT لها 1.49 ± 29.27 مقارنة مع مجموعة السيطرة 2.07 ± 12.71 وحدة / لتر عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$. اظهر الجدول (3) وجود زيادة معنوية في مستوى فعالية GPT للذكور المتعاطين 5 ملغم / يوم من الـGL الذين تتراوح أعمارهم 30-39 سنة , حيث كان معدل مستوى فعالية GPT 1.42 ± 2.17 وحدة / لتر مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية والتي بلغ معدلها 0.29 ± 7.14 وحدة / لتر عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$. و اظهر الجدول أيضاً زيادة معنوية لدى المرضى ضمن الفئة العمرية 50-59 سنة حيث بلغ معدل مستوى فعالية GPT 1.05 ± 12.36 وحدة / لتر مقارنة مع مجموعة السيطرة 0.64 ± 6.29 وحدة / لتر عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$. ولم تظهر النتائج فروق معنوية $p > 0.05$ في مستوى فعالية GPT مقارنة مع مجاميع السيطرة لدى الفئتين العمريتين 40-49 سنة و (60 سنة فأكثر) لدى الذكور المتعاطين 5 ملغم / يوم من الـGL. و اشار الجدول نفسه الى عدم وجود فروق معنوية $p > 0.05$ في مستوى فعالية GPT للذكور المتعاطين 10 ملغم / يوم من الـGL لجميع الفئات العمرية مقارنة مع مجاميع السيطرة . وكذلك الامر بالنسبة للاناث المتعاطيات 5 ملغم / يوم , 10 ملغم / يوم من الـGL فلم تظهر النتائج فروق معنوية $p > 0.05$ في مستوى فعالية GPT مقارنة مع اناث مجاميع السيطرة ولجميع الفئات العمرية كما هو موضح في الجدول (4) . يظهر الجدول (5) وجود زيادة معنوية في مستوى فعالية ALP للذكور المتعاطين 5 ملغم / يوم من الـGL ضمن الفئة العمرية الاولى 30-39 سنة , حيث بلغ معدل مستوى فعالية ALP لهذه المجموعة 3.74 ± 83.40 وحدة دولية / لتر مقارنة مع ذكور مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية التي بلغ معدل مستوى فعالية ALP لها 6.56 ± 46.43 وحدة دولية / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$). أما الذكور المتعاطون 5 ملغم / يوم من الـGL الذين تقع أعمارهم ضمن الفئات العمرية (40-49) سنة , 50-59 سنة , (60 سنة فأكثر) فلم تظهر النتائج وجود فروق معنوية بينهم وبين مجاميع السيطرة . كما لوحظ وجود زيادة معنوية في مستوى فعالية ALP للذكور المتعاطين 10 ملغم / يوم من

الـ GL ضمن الفئة العمرية الاولى 30-39 سنة , حيث بلغ معدل مستوى فعالية ALP 2.06 ± 81.80 وحدة دولية / لتر مقارنةً مع ذكور مجموعة السيطرة وكانت 6.56 ± 46.43 وحدة دولية / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$). وأظهرت النتائج أيضاً انخفاضاً معنوياً في مستوى فعالية ALP للذكور المتعاطين 10 ملغم/يوم من الـ GL ضمن الفئة العمرية الثالثة 50-59 سنة , حيث بلغ معدل مستوى فعالية ALP 4.54 ± 39.37 وحدة دولية/لتر مقارنةً مع ذكور مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية حيث بلغ 7.45 ± 59.71 وحدة دولية / لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$). بينما لم تظهر نتائج الجدول (5) أية فروق معنوية $p > 0.05$ في مستوى فعالية ALP للذكور المتعاطين 10 ملغم/يوم من الـ GL لدى الفئتين العمريتين 40-49 سنة , (60 سنة فأكثر) مقارنةً مع ذكور مجموعتي السيطرة للفئات العمرية نفسها. يبين الجدول (6) وجود فروق معنوية في مستوى فعالية ALP لدى الاناث المتعاطيات 5 ملغم / يوم من الـ GL ضمن الفئة العمرية الاولى 30-39 سنة , اذ كان معدل مستوى فعالية ALP لهذه المجموعة 0.95 ± 32.23 وحدة دولية/لتر مقارنةً مع اناث مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية التي بلغ معدل مستوى فعالية ALP لها 5.45 ± 62.0 وحدة دولية / لتر عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$. وأظهر الجدول أيضاً انخفاضاً معنوياً في معدل مستوى فعالية ALP لدى الاناث المتعاطيات 5 ملغم/يوم من الـ GL حيث بلغ 1.96 ± 43.9 وحدة دولية/لتر مقارنةً مع اناث مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية 6.06 ± 55.14 عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$). كذلك أظهر الجدول انخفاضاً معنوياً في مستوى فعالية ALP الاناث المتعاطيات 5 ملغم / يوم من الـ GL ضمن الفئة العمرية (60 سنة فأكثر) , حيث كان معدل مستوى فعالية ALP لها 1.27 ± 45.55 وحدة دولية/لتر مقارنةً مع اناث مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية التي كان معدل مستوى فعالية ALP لها 4.78 ± 67.85 وحدة دولية/لتر عند مستوى احتمال $p \leq 0.05$. في حين لم يظهر الجدول أية فروق معنوية في مستوى فعالية ALP الاناث المتعاطيات 5 ملغم / يوم من الـ GL للفئة العمرية 50-59 سنة مقارنةً مع اناث مجموعة السيطرة. أظهرت نتائج الجدول (6) عدم وجود فروق معنوية $p > 0.05$ في مستوى فعالية ALP للاناث المتعاطيات 10 ملغم/يوم من الـ GL للفئات العمرية 30-39 سنة , 50-59 سنة , (60 سنة فأكثر) على التوالي مقارنةً مع اناث مجاميع السيطرة إلا انه أظهر انخفاضاً معنوياً في معدل مستوى فعالية ALP للاناث المتعاطيات 10 ملغم/يوم من الـ GL ضمن الفئة العمرية 40-49 سنة أذ بلغ 0.67 ± 40.5 وحدة دولية /لتر مقارنةً مع اناث مجموعة السيطرة لنفس الفئة العمرية 6.06 ± 55.14 وحدة دولية/لتر عند مستوى احتمال ($p \leq 0.05$).

جدول (1) تأثير تراكيز مختلفة من Glibenclamide في فعالية إنزيم GOT وحدة/لتر لفئات عمرية مختلفة من الذكور

الجرعة	الفئات العمرية			
	60 سنة فأكثر	59-50 سنة	49-40 سنة	39-30 سنة
السيطرة	13.14 $1.97 \pm$	9.57 $1.02 \pm$	11.71 $2.33 \pm$	11.29 $1.83 \pm$
5 ملغم/ يوم	22.93* $2.03 \pm$	23.85* $1.40 \pm$	30.27* $1.21 \pm$	14.00 $0.71 \pm$
10 ملغم/ يوم	25.71* $4.82 \pm$	18.75* $1.12 \pm$	14.8 $2.11 \pm$	15.0 $3.79 \pm$

المتوسطات \pm الخطأ القياسي
 $P \leq 0.05^*$

جدول (2) تأثير تراكيز مختلفة من Glibenclamide في فعالية إنزيم GOT وحدة/لتر لفئات عمرية مختلفة من الاناث

لجرعة	الفئات العمرية			
	60 سنة فأكثر	59-50 سنة	49-40 سنة	39-30 سنة
السيطرة	12.71 $2.07 \pm$	12.0 $2.25 \pm$	8.71 $0.89 \pm$	9.29 $1.17 \pm$
5 ملغم/ يوم	25.46 $6.2 \pm$	30.16* $6.95 \pm$	28.08 $6.17 \pm$	23.75 $5.42 \pm$
10 ملغم/ يوم	29.27* $1.49 \pm$	29.69* $4.95 \pm$	23.67* $1.56 \pm$	14.63* $1.21 \pm$

المتوسطات \pm الخطأ القياسي
 $P \leq 0.05^*$

جدول (3) تأثير تراكيز مختلفة من Glibenclamide في فعالية إنزيم GPT وحدة/لتر لفئات عمرية مختلفة من الذكور

الفئات العمرية				الجرعة
60 سنة فأكثر	59-50 سنة	49-40 سنة	39-30 سنة	
12.0 3.58 ±	6.29 0.64 ±	10.43 3.7 ±	7.14 0.29 ±	السيطرة
9.58 1.82 ±	12.36* 1.05 ±	10.50 1.42 ±	22.17* 1.42 ±	5 ملغم/ يوم
7.78 1.82 ±	10.83 3.57 ±	9.60 0.93 ±	15.20 4.4 ±	10 ملغم/ يوم

المتوسطات ± الخطأ القياسي
P≤0.05*

جدول (4) تأثير تراكيز مختلفة من Glibenclamide في فعالية إنزيم GPT وحدة/لتر لفئات عمرية مختلفة من الإناث

الفئات العمرية				الجرعة
60 سنة فأكثر	59-50 سنة	49-40 سنة	39-30 سنة	
10.57 4.29 ±	8.71 2.76 ±	6.43 0.72 ±	8.29 2.56 ±	السيطرة
10.73 1.43 ±	10.28 2.21 ±	9.55 1.98 ±	10.67 3.38 ±	5 ملغم/ يوم
13.8 0.8 ±	14.62 3.28 ±	8.71 1.39 ±	9.83 1.53 ±	10 ملغم/ يوم

المتوسطات ± الخطأ القياسي

جدول (5) تأثير تراكيز مختلفة من Glibenclamide في فعالية إنزيم ALP وحدة/لتر لفئات عمرية مختلفة من الذكور

الفئات العمرية				الجرعة
60 سنة فأكثر	59-50 سنة	49-40 سنة	39-30 سنة	
61.43 6.32 ±	59.71 7.45 ±	56.14 8.28 ±	46.43 6.56 ±	السيطرة
54.56 1.41 ±	62.37 1.51 ±	40.19 2.89 ±	83.4* 3.74 ±	5 ملغم/ يوم
54.05 1.64 ±	39.37* 4.54 ±	57.8 1.2 ±	81.8* 2.06 ±	10 ملغم/ يوم

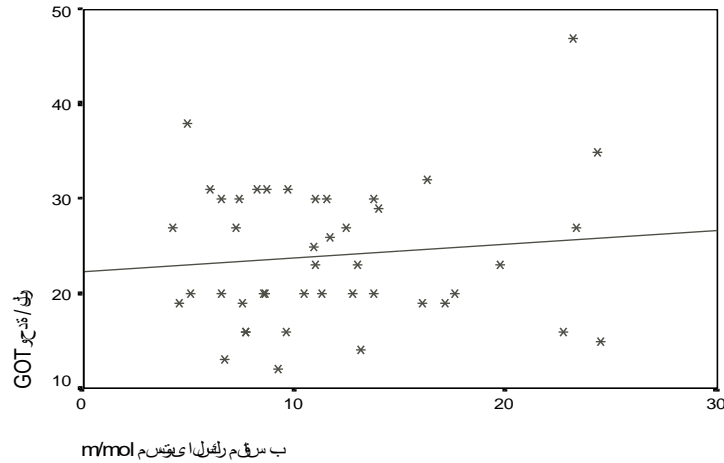
المتوسطات ± الخطأ القياسي
P≤0.05*

جدول (6) تأثير تراكيز مختلفة من Glibenclamide في فعالية إنزيم ALP وحدة/لتر لفئات عمرية مختلفة من الإناث

الفئات العمرية				الجرعة
60 سنة فأكثر	59-50 سنة	49-40 سنة	39-30 سنة	
67.85 4.78 ±	63.43 7.74 ±	55.14 6.06 ±	62.0 5.45 ±	السيطرة
45.55* 1.27 ±	61.13 2.54 ±	43.9* 1.96 ±	32.23* 0.95 ±	5 ملغم/ يوم
52.92 0.59 ±	49.44 1.32 ±	40.5* 0.67 ±	59.14 0.40 ±	10 ملغم/ يوم

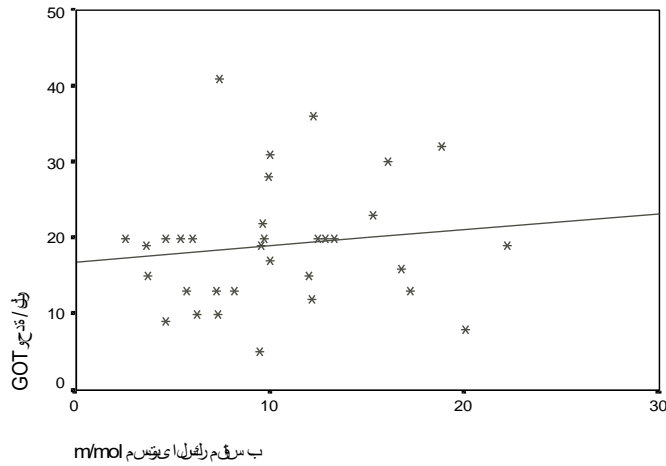
المتوسطات ± الخطأ القياسي
P≤0.05*

$$y_i = 22.291 + 0.147x \quad (r = 0.112)^{0.5}$$



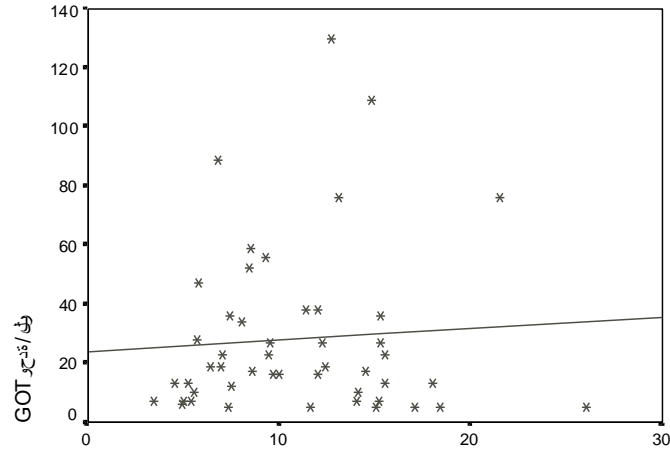
شكل (1) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GOT وحدة/لتر لمجموعة من الذكور المتعاطين 5 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 16.899 + 0.209x \quad (r = 0.129)^{0.5}$$



شكل (2) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GOT وحدة/لتر لمجموعة من الذكور المتعاطين 10 ملغم /يوم من Glibenclamide

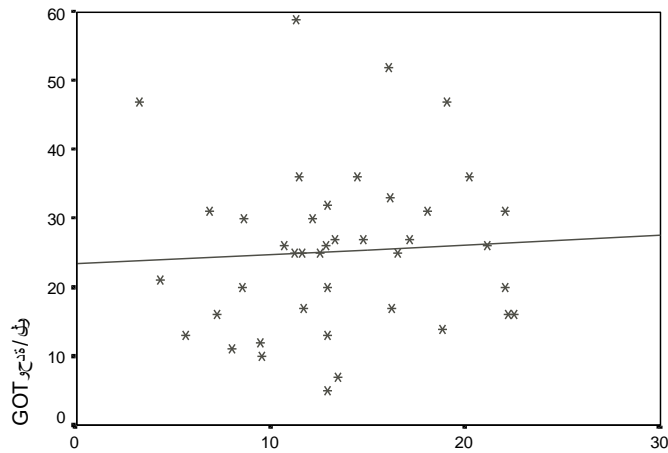
$$y_i = 23.814 + 0.391x \quad (r = 0.068)$$



ب سرقم رلفول اى يتسم m/mol

شكل (3) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GOT وحدة/لتر لمجموعة من الاناث المتعاطيات 5 ملغم /يوم من Glibenclamide

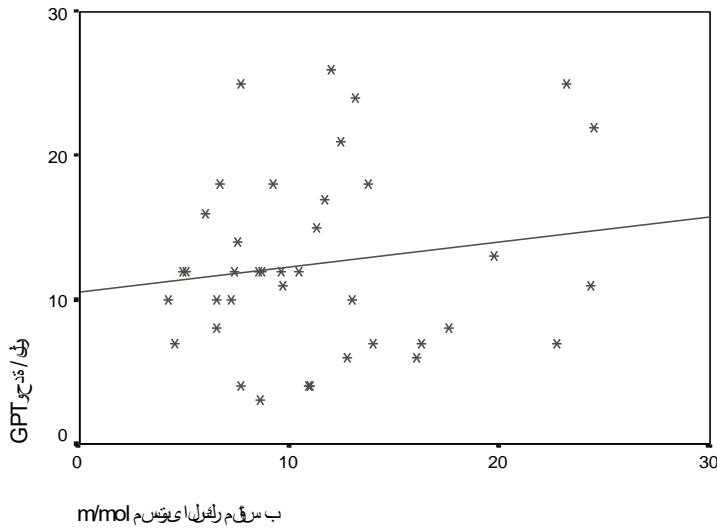
$$y_i = 23.391 + 0.143x \quad (r = 0.060)$$



ب سرقم رلفول اى يتسم m/mol

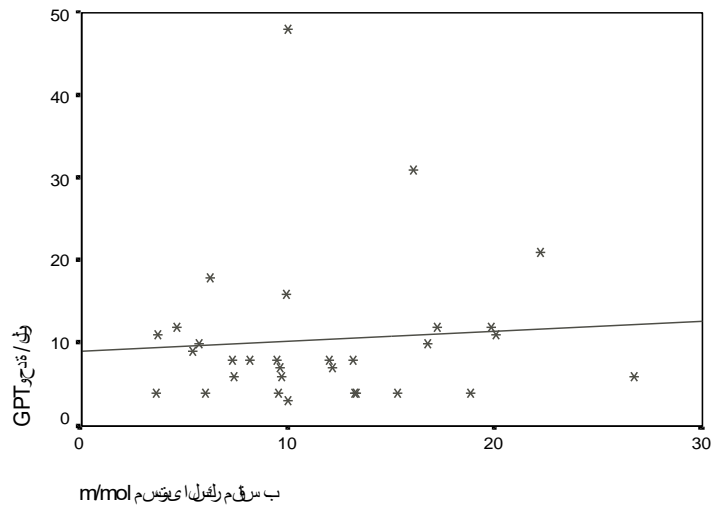
شكل (4) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GOT وحدة/لتر لمجموعة من الاناث المتعاطيات 10 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 10.527 + 0.176x \quad (r = 0.155)^{**}$$



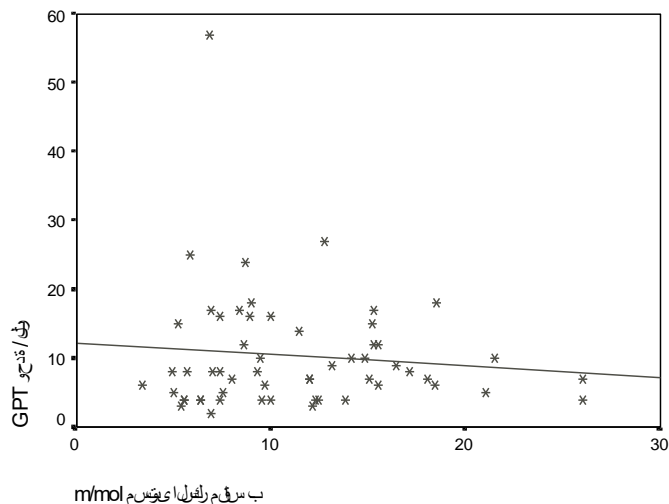
شكل (5) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GPT وحدة/لتر لمجموعة من الذكور المتعاطين 5 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 9.078 + 0.117x \quad (r = 0.075)^{**}$$



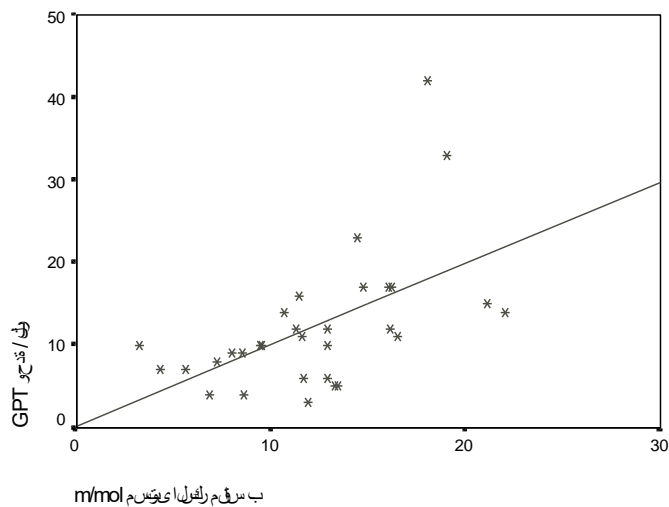
شكل (6) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GPT وحدة/لتر لمجموعة من الذكور المتعاطين 10 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 12.163 - 0.166x \quad (r = 0.102)^{\hat{G}}$$



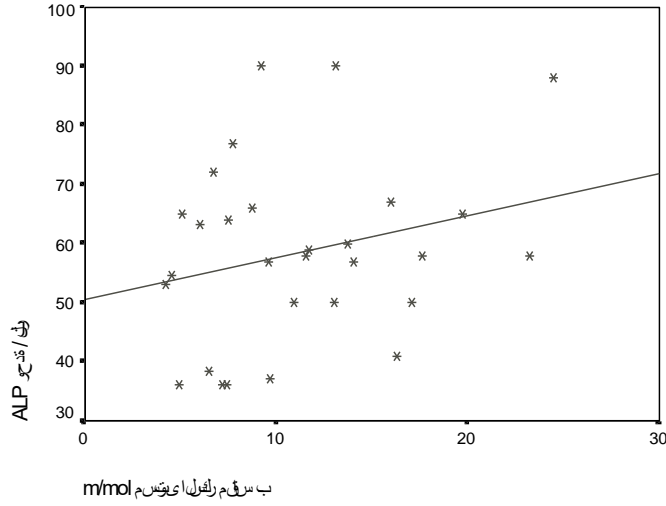
شكل (7) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GPT وحدة/لتر لمجموعة من الاناث المتعاطيات 5 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 0.179 + 0.985x \quad (r = 0.550)$$



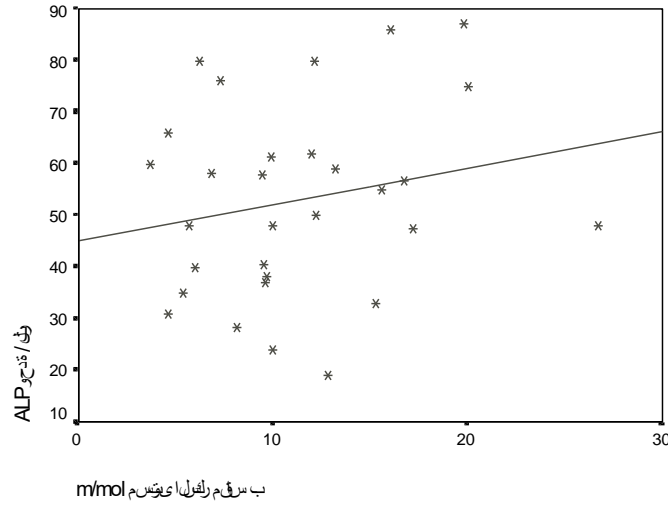
شكل (8) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم GPT وحدة/لتر لمجموعة من الاناث المتعاطيات 10 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 50.442 + 0.713x \quad (r = 0.256)^{0.5}$$



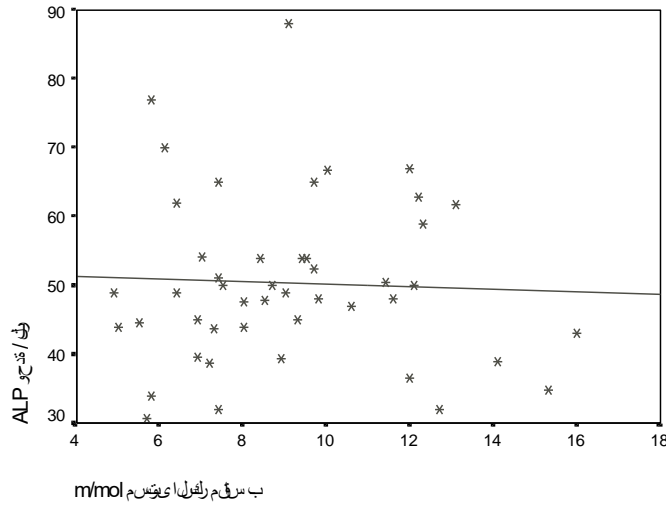
شكل (9) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم ALP وحدة/لتر لمجموعة من الذكور المتعاطين 5 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 45.023 + 0.703x \quad (r = 0.205)^{0.5}$$



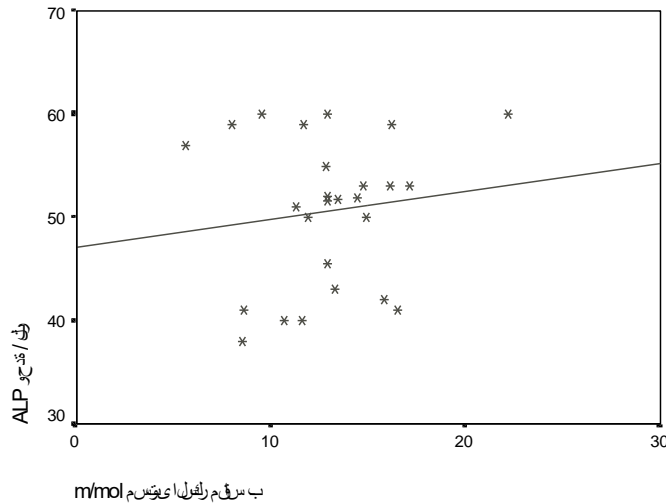
شكل (10) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم ALP وحدة/لتر لمجموعة من الذكور المتعاطين 10 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 51.925 - 0.175x \quad (r = 0.040)^{ع.غ}$$



شكل (11) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم ALP وحدة/لتر لمجموعة من الاناث المتعاطيات 5 ملغم /يوم من Glibenclamide

$$y_i = 47.159 + 0.269x \quad (r = 0.129)^{ع.غ}$$



شكل (12) معامل الارتباط بين مستوى السكر ملي مول/لتر ومستوى انزيم ALP وحدة/لتر لمجموعة من الاناث المتعاطيات 10 ملغم /يوم من Glibenclamide

المناقشة :

لكثرة المصابين بداء السكري غير المعتمد على الإنسولين في مجتمعنا والمتعاطين الأدوية الفموية الخافضة للسكر وبضمنها Glibenclamide وبعد إجراء العديد من الفحوصات المختبرية لمجموعة عشوائية من المرضى السكريين بلغ حجمها 198 مفحوصاً من الذكور والاناث في مستشفى الحسين (ع) العام في مدينة كربلاء. أظهرت نتائج الدراسة الحالية جملة من الملاحظات حول تأثير عقار الـ GL على الكبد و الكلى عند إجراء الفحوصات الكيميائية وكما هو معروف فإن العديد من الأدوية وبضمنها عقار الـ GL يتأبض بالكبد حيث يقوم الكبد بأبطال مفعولة ويحوله إلى 3-cis-hydroxy و 4-trans-hydroxy glyburide ان glyburide ان 50% من هذه المركبات تطرح في الإدرار و50% تطرح مع الصفراء. (20) حيث تلعب الكلى دوراً في إزالة سمية الأدوية (21) لذلك فلا بد أن تتأثر هذه الاعضاء بهذا الدواء. أظهرت الدراسة الحالية ان تعاطي Glibenclamide من قبل

المرضى المصابين بداء السكري غير المعتمد على الانسولين يؤدي إلى ظهور بعض الإضرار بالكبد مما يؤدي إلى حصول تحطم في بعض خلايا الكبد. ووجد زيادة فعالية إنزيم GOT و GPT و ALP لدى بعض المجاميع التجريبية وان زيادة انزيمي الترانس أمينز GPT أو GOT يعني ان خلايا الكبد قد تعرضت لتحطم (22و23) وربما يكون هذا التحطم قد حصل نتيجة المعالجة بـ Glibenclamide وهذا يتوافق مع ما ذكره (24و25و26و27) الذي أكد أن المعالجة بـ Glibenclamide تؤدي إلى زيادة أنزيمات Transaminase المتمثلة بـ GOT و GPT إضافة إلى ان هذا الدواء قد يعمل على إصابة المريض المصاب بالسكري بانسداد الصفراء Cholestas:c hepatitis (28) إذ تعد الإصابة بالتهاب الكبد ذي الانسداد الصفراوي أحد أسباب زيادة فعالية أنزيمات Transaminase الكبد وانزيم الفوسفاتيز القاعدي. وذكر (29) ان مرضى داء السكري المتعاطين الأدوية الفموية الخافضة للسكر الذين لديهم تاريخ مع إصابة بالاعية القلبية Cardiovascular وأمراض الكبد المزمن Chronic liver disease تزداد لديهم فعالية أنزيم GPT, GOT, ALP بمقدار مرتين أو أكثر فوق الحد الطبيعي وبما ان الزيادة في فعالية GPT تعد مؤشراً جيداً على بعض أمراض الكبد الحادة Acute liver disease (30) حيث أن GPT متخصص أكثر في تحطم الكبد (31) لانه يتواجد بصورة رئيسية في سايتوبلازم خلايا الكبد وبتراكيز أقل في أنسجة أخرى (27). لذلك فإن زيادة فعاليته في أحد المجاميع يؤكد تأثير عقار GL على تحطم خلايا الكبد إذ ان ارتفاع انزيمات الترانس أمينز مؤشر جيد على تحطم غشاء خلية الكبد أكثر من تأثيره على وظيفة الكبد (32). أما الزيادة في فعالية GOT فإنها تعد مؤشراً على أمراض الكبد المزمنة Chronic liver disease (30) وربما أدى GL إلى تنخر العضلة القلبية حيث أن GOT متخصص بالعضلة القلبية بدرجة أكبر من تأثيره في غيرها إذ يوجد نسبة أكبر في القلب ثم الكبد وبقية الأنسجة (27) وهذا يخالف ما ذكره (33) الذي يؤكد بأن تعاطي GL لا يوسع تنخر العضلة القلبية Myocardial necrosis. ان الزيادة في فعالية ALP جاءت نتيجة لتأثير GL على الكبد حيث أن ALP تزداد فعاليته قليلاً في حالة الإصابة بالتهاب الكبد hepatitis (22) ولكن فعاليته تزداد بصورة أكبر عند الإصابة بالانسداد الصفراوي (34) والذي يحصل ربما نتيجة لتعاطي GL. لا يعد انخفاض معدل فعالية ALP ذا أهمية سريرية كبيرة فهو ينخفض بسبب نقص عنصر الفسفور والزنك إذ يعد عاملاً مرافقاً مهماً لفاعلية هذا الانزيم (35) إلا أن هناك رأياً آخر يذكر أن مستوى فعالية ALP يختلف باختلاف الأشخاص اعتماداً على فصائل الدم وذلك لانه يوجد مرتباً بالمستضادات الموجودة على أغشية كريات الدم الحمر (35و36) وبالتالي فإن هذا الرأي يفسر الزيادة أو الانخفاض في مستوى هذا الانزيم. وهذه النتائج تتوافق مع ما ذكره (25) الذي ذكر أن تعاطي GL يؤدي إلى ظهور نتائج غير طبيعية في فحوصات وظائف الكبد حيث أن هذه الفحوصات تدل على الاضرار التي حصلت في نسيج الكبد نتيجة لتأثير الدواء على الكبد (37و38).

المصادر:

- 1- El. Hazim Mohsen A.F. (1990). Diabetes mellitus – presnt state of the Art Sandi Medical journal 1990 .1 (1) 10-17 .
- 2-Alberti , K Gmm & Hockaday TDR : (1988). Diabetes mellitus in : Oxford Text book of Medicine wealtherall DJ leading ham JGA , warrell DA ads . 2nd edition. Oxford : a.51 - . 101
- 3-American Diabetes Association (ADA).(1999).Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.Diabetes Care,22:5-19.
- 4-Stryer,L.(1988).In Biochemistry.3th edition 994-996.W.H. Freemanand company: NewYork.
- 5-اللغوي, محمد و باكي , رؤوف و بوراس , عبد الله . (1983) معالجة مرضى السكر بأعطاء مضادات السكر الفموية . مجلة الطب , العدد 22 (31 - 37) .
- 6- Nobasawa , A.; Taniguch , T. fujioka – Y.;Inoue – H ;Shimizu – H & Ishikawa - Yokoyamo – M. (2000) . Gliben claimed inhibited accumulation of cholestroylester in THP – 1 human macrophages 36(1); 101-108 . [Medline] .
- 7- Murray , Robert ; Granner , dary K . ; Mayes Peter A. & Rodwell, Victor W. (2003). Harpers illustrated Biochemistry . twenty –sixth edtion page 160.
- 8- Merikus , D.j Haistma , D-B;Fung. T-Y Assen – Y J ; Verdouw , p-d & Dunker ,D.(2003).Coronury blood flow regulation in exercising swine involves parallel rather than redundant vasodilator pathways . 185(!) H4 24 -33 (Medline) .
- 9- Alexandre,M.;Zaitsev,Sergei &Suad,Efendic.(1998).Signaling and sites of intraction for RX-871024 and sulfonylurea in the stimulation of insulin release.AM.J physiol endocrine metab 274:E751-E757
- 10 Rydbery , T, Johnson ; Roder , M. & Meander , A. (1994).Hypergiy cemic activity of glyburide (globe laimed) metabolites in Human diabetes care . 17 (9) ; 1026-1030 .
- 11- Teitz N. (1976). Fundamentals of clinical chemsty 602 -609

- 12- Young , D . S. etal. (1975). Clinical chemsty 81 ; 5 .
- 13- Roy , A.V. (1970). Clinical chemistry . 16;431.
- 14- Kaplan,MM.(1972).New England J.med.286:200.
- 15- Demetrious,J.A. et al.,(1974).Enzymes in clinical chemistry principles and technics,2nd edition,Hagerstown (MD.).Harper and Row 927.
- 16- Reitman, S. & Frankel, S. (1957). An Clinical pathology 28,56 .
- 17- Schmidt,E.(1963).Enzymology boil.clinical ,3,1.
- 18- Tietz , NW .(1970). Fundamentals of clinical chemistry 446 .
- 19- Spss(1999) statistical packages of social sciences ,version 10.USA.
- 20- Feldman, JM. (1985). Glyburide ; second –generation sulfongluree hypoglycemic agent . history’s chemistries metabolism ,pharmacokinetics , clinical use and adverse effects . pharmacy theory 5(2) ; 43-62 .
- 21- Boileau,Pascal;Wolfrum,Christian;et al.,(2002).Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte Nuclear factor-1alpha-Deficient mice.(ADA).Diabetes S1:S343-S348.
- 22- Lukston,R. (1999). Clinical Biochemistry.Oxford Aukland Boston Johannes Burg meldoune NEW DELHI. 128-131.
- 23- عبد اللطيف ,سعد حمد ,عبد اللطيف ,حسين علي, المحمود ,شيماء مالك . (2007). تأثير عقار الكلينكلامايد Glibenclamide على انسجة الكبد والكلية في ذكور الارنب النيوزلندي . مجلة جامعة كربلاء العلمية . المجلد الخامس . العدد الرابع صفحة 606-611.
- 24- Anon, GL.(1971) . Becalmed Areview Drugs . 1:116 -140 (plumbed 5004340) .
- 25- Hoechst –Roussel.(1987). Pharmaceuticals incdiabetes (glybride) prescribing information somer ville , Nj .
- 26- Toth , Peter P. (2002). Mosbys Drug consult 1310-1317 .
- 27- Giboney, Paul T. (2005). Mildy elevated liver tranceminase levels in the asymptomatic patient . journals American family physician . 71 (6).
- 28- Bennett , P.N. ; & brown , M.J. (2003) . Clinical pharmacology . ninth edition , 653-658 .
- 29-Saloranta,Carloa;Hershon,Kenneth;Ball,Michele;Sheila,Dickinson&H olmes,David.(2002).Efficacy and safity of Natiglinide in type 2 Diabetic patients with modest fasting Hyperglycemia.the Journal of clinical endocrinology and metabolism 87(9):4171-4176.
- 30- الاعرجي ،هدى اسماعيل صادق .(2002). دراسة كيموحيويه لوظائف الكبد لدى النساء الحوامل في محافظة النجف ، رسالة ماجستير / جامعة الكوفة .
- 31- Martin,David W.;Mayes,Peter A.;Robwell,Victor &Associate Authors.(1981).Harpers Review of Biochemistry 18th edition, Middle East Edition, page 61.
- 32-Myane ,Phlip .(1994) clinical chemistry in diagnosis and treatment .sixth edition 282-290
- 33- Klamann-A;Sarfert-P;Launhardt-V;Schulte-G;Schmiegel- WH;Nauck-MA.(2000).Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects.survival and infarct size following therapy with sulfonylureas(glibenclamide) Eur-Heart- J.21(3):220-9 [med line].
- 34- Satyanarayana , V.(2002). Biochemistry . 587 -601 .
- 35- Dufour , D ; Lott , J . & Henry , Knoth , E . (2001) . Clinical Enzymology in clinical diagnosis of management By laboratory method . 20th edition . page 281 .
- 36- Haigh ,T.; chen ,C.; Jones , c et al .(1999) . Studies of mesechymal Cells from 1st . trimester human placenta .expression of Cyto keratin out side the trophoblast lineage .placenta 20 : 615 – 625 .
- 37- Drug Database.(2004).Drug database-glyburide[internet].
- 38-Drug Digest. (2005) . Glyburide – Drugs and vitamins – Drug library – drug digest . [inter net].