دراسة مستوى أنواع الدهون الكاملة والأنسولين لدى مرضى السكري غير المعتمد على الأنسولين

بقاء حازم إسماعيل ، رشيد محمد رشيد ، سليمان عجاج عبد الله

قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة الانبار ، الرمادي ، العراق

(تاريخ الاستلام: ١٨ / ١١ / ٢٠٠٩ ، تاريخ القبول: ٢٧ / ٤ / ٢٠١٠)

الملخص:

يهدف البحث إلى دراسة مستوى الأنسولين ومستوى صورة الدهون الكاملة لدى مرضى السكري غير المعتمد على الأنسولين. كما تهدف الدراسة إلى توضيح العلاقة بين الأنسولين و مستوى صورة الدهون الكاملة لدى مرضى السكري غير المعتمد على الأنسولين. شملت الدراسة جمع عينات الدم للمرضى وقياس مستوى الأنسولين وقياس الكولسترول والكليسيريدات الثلاثية Triglyceride والبروتين الدهني عالي الكثافة HDL والبروتين الدهني واطئ الكثافة LDL والبروتين الدهني واطئ الكثافة جداVLDL لدى ٤٥ مريضا، وقد أظهرت نتائج الدراسة حدوث ارتفاع معنوي في مستوى الكولسترول والكليسيريدات الثلاثية (Tg) والـ LDL, VLDL (١٩١,٦٦، ١٩٦,٣٥، ٣٩,٨٩، ١١٢,٣٥) ملغم/ ديسيليتر بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (١٤١,٧٦، ١٢١,٣١، ٢٤,٢٦، ٦٦,٢٢) ملغم/ ديسيليتر وحدوث انخفاض معنوي في مستوى الـ HDL والأنسولين (٣٣,٣٣ ملغم/ ديسيليتر، ٤,٥٠ مايكرو وحدة دولية/سم^{٣}) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (٤٠,٦٠ ملغم/ ديسيليتر، ٥,٠١ مايكرو وحدة دولية/سم^{٣})، كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود تأثير معنوي للأنسولين على صورة الدهون الكاملة.

المقدمة

يعرف السكري بأنه مجموعة من الاضطرابات الايضية التي تشخص بارتفاع تركيز سكر الكلوكوز في الدم وهو مرض طويل الأمد ويمتد مع الحياة وفيه لايتمكن الجسم من إنتاج هرمون الأنسولين بالشكل الصحيح (النوع الأول Type 1) أو انه ينتج الأنسولين بكميات قليلة لاتكفي لسد حاجة الجسم (النوع الثاني Type 2) وفي كلتا الحالتين يحدث اضطرابا واضحا في ايض الكاربوهيدرات والبروتينات والدهون وفي توازن الماء والالكتروليتات في الجسم (١). إن دور هرمون الأنسولين في الجسم هو إدخال الكلوكوز إلى الخلايا لغرض استخدامه كطاقة لها أو خزنه على هيئة كلايكوجين أو تحويله إلى دهون كما يحفز تكوين البروتينات وخزن الاحماض الدهنية الحرة في الأنسجة الدهنية، يصنع الأنسولين ويخزن في خلايا بيتا في البنكرياس ويفرز بعملية الإخراج الخلوي Exocytosis حيث تفرز خلايا بيتا في الشخص الطبيعي البالغ حوالي 50-25وحدة/يوم من الأنسولين (٢).

إن النوع الثاني من السكر هو الأكثر شيوعا حيث يشكل حوالي ٩٠-٩٥% من حالات الإصابة بالسكري ويصيب الأعمار فوق الثلاثين سنة ويدعى بسكر البالغين Adult- onset diabetes (٣) والذي يحدث نتيجة الربط مابين الإفراز الردئ للأنسولين عند ارتفاع تركيز الكلوكوز في الدم مع مقاومة الأنسولين من قبل الأنسجة المستهدفة كالكبد والخلايا العضلية والأنسجة الدهنية (٤). إن اهم مايميز النوع الثاني Type 2 هو ارتباطه مع اضطرابات ايضية مختلفة مثل السمنة Obesity والضغط Hypertension واختلال صورة الدهون Dyslipidemia مما يزيد من خطر حدوث الامراض القلبية الوعائية Cardio vascular disease تترافق هذه الإعراض مع حالة مقاومة الأنسولين، كما إن تجمع هذه الاعرض معا يدعى بالمتلازمة الايضية Syndrome X أو Metabolic syndrome (٥). تحدث مقاومة الأنسولين نتيجة لكون جزيئه الأنسولين غير اعتيادية أو نتيجة لزيادة الأجسام المضادة للأنسولين في مجرى الدم أو نتيجة لوجود خلل في مستقبلات الأنسجة الهدف والسبب الأخير هو أكثر الأسباب شيوعا عند مرضى النوع الثاني (٦).

تقسم البروتينات الدهنية إلى اربعة انواع (٧):

١- Chylomicrons: وهي اقل البروتينات الدهنية كثافة لأنها تحوي على كمية كبيرة من الكليسيريدات الثلاثية وكمية قليلة من البروتين وتنتج في خلايا الأمعاء بعد تناول وجبة دهنية وتبقى لفترة قصيرة وتختفي بحدود الساعتين عند الأشخاص الأصحاء.

٢- البروتين الدهني واطئ الكثافة جدا Very Low Density Lipoprotein (VLDL): أكثر كثافة من الكايلومايكرونات ولكنه يحتوي على كميات كبيرة من الكليسيريدات الثلاثية.

٣- البروتين الدهني واطئ الكثافة Low Density Lipoprotein (LDL): يحتوي كمية قليلة من الكليسيريدات الثلاثية وكمية اكبر من البروتينات ولذلك فهو أكثر كثافة من IDL ويكون محتواه عاليا من الكوليسترول- استر ويقوم بحمل الكوليسترول إلى أنسجة الجسم المختلفة ويدعى بالكوليسترول السيئ Bad Cholesterol لان زيادته ترتبط بحدوث الامراض القلبية الوعائية Cardio vascular disease.

٤- البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoprotein (HDL): وهو أكثر البروتينات الدهنية كثافة ويحتوي على الكمية الأقل من الكليسيريدات الثلاثية ومحتواه من البروتين يكون عاليا، يقوم بنقل الكوليسترول من أنحاء الجسم المختلفة إلى الكبد ولذلك فهو يدعى بالكوليسترول الجيد Good Cholesterol كما انه يقوم بنقل البروتينات بما في ذلك منشط أنزيم Lipoprotein Lipase (LPL) وهو $Apoc_{11}$ إلى Chylomicrons و VLDL.

يقوم الكايلومايكرونات والـ VLDL بحمل الكليسيريدات الثلاثية والتي تحلل في الدم بواسطة أنزيم LPL إلى احماض دهنية وكليسيرول، الاحماض الدهنية الناتجة عن ذلك تدخل إلى الخلايا الدهنية والتي قد تتأكسد لغرض الحصول على الطاقة أو إنها تتحول إلى كليسيريدات ثلاثية وتخزن في الخلايا. يقوم الأنسولين بتحفيز الخلايا الدهنية على إفراز LPL ويحفزها على استهلاك الكلوكوز الذي يعتبر مصدرا للكليسيرول الداخل في تركيب الكليسيريدات الثلاثية، في حالة الصيام Fasting state فان الاحماض الدهنية المشتقة من الكليسيريدات الثلاثية المخزونة في الخلايا الدهنية تتأكسد بمختلف الأنسجة لغرض الحصول على الطاقة وفي الكبد تتحول

الاحماض الدهنية إلى الأجسام الكيتونية التي تتأكسد في العضلات والكلية لتوفير الطاقة (٨).

المواد وطرق العمل

تم جمع عينات دم لـ٤٥ مريضا مصابا بداء السكري غير المعتمد على الأنسولين (النوع الثاني) وقد شخصت حالاتهم بكونهم مصابين بالمرض من قبل الأطباء المختصين. وهم (٢٤ أنثى و٢١ ذكرا) كانوا في حالة صيام طوال الليل Overnight fasting وقد تراوحت أعمارهم بين (٤٠–٦٥) من مختبرات مستشفى النسائية والأطفال والمختبرات الخارجية في مدينة الرمادي اما مجموعة السيطرة فقد شملت ١٠ أشخاص (٦ ذكور و٤ إناث) اصحاء. استمرت فترة جمع العينات من٢٠٠٩/٣/١ ولغاية ٢٠٠٩/٦/١ .تم فيها قياس مستوى الأنسولين في الدم باستخدام DRG Insulin Enzyme Immunoassay Kit المصنعة من قبل DRG Instrument GmbH, Germany. وباستخدام جهاز ELISA المناعية والتي تتضمن استخدام ألانزيم بحالته الصلبة والمرتبط بمادة مناعية على شكل ساندوج. الجهاز المستخدم يحتوي على ثقوب دقيقة Microtiter wells مبطنة بمادة مستضادة Monoclonal antibody والتي تتحد مع الأنسولين الموجود في مصل الدم مكونه مركب معقد. يجري داخل جهاز الـELISA حضانة الانزيم مع المصل داخل الثقوب المبطنة فيتحد الأنسولين مع المعقد الموجود داخل الجهاز عن طريق Biotin. بعده يتم غسل المادة غير المتحدة ويبقى الأنسولين المتحد مع المعقد ثم يقوم الجهاز بحساب كمية الأنسولين بقياس كثافة اللون الناتج من التفاعل(9). اما انواع الدهون الكاملة فقد تم قياس كولسترول المصل باستخدام الطريقة الأنزيمية لتقدير الكوليسترول الكلي للمصل (10). حيث تتحلل أسترات الكوليسترول الموجودة في المصل بوجود أنزيم Cholesterol esterase إلى كوليسترول وأحماض دهنية. اما الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides فقد تم قياسها باستعمال الطريقة الأنزيمية اللونية اذ إن الكليسيريدات الثلاثية الموجودة في المصل تتحلل أنزيميا إلى Glycerol phosphate وأحماض دهنية بوجود أنزيم Lipase(١١). اما البروتين عالي الكثافة HDL فقد استخدمت طريقة ترسيب البروتينات الدهنية الموجودة مع البروتين الدهني عالي الكثافة في مصل الدم والتي شملت (LDL, VLDL, Chylomicrons) باستعمال محلول Phosphotungistic acid بوجود ايونات المغنيسيوم (١٢)، تم حساب تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة جدا باستخدام المعادلة التالية(١٣):

VLDL Cholesterol (mg/ 100ml) = Triglycerides/ 5

كما تم حساب تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة LDL باستخدام المعادلة التالية (١٤):

LDL Cholesterol (mg/ 100ml) = Total cholesterol-(VLDL+ HDL)

حللت النتائج احصائيا تبعا لطريقة تحليل التباين وقورنت الفروقات تبعا لاختبار اصغر فرق معنوي عند مستوى ٠,٠٥.

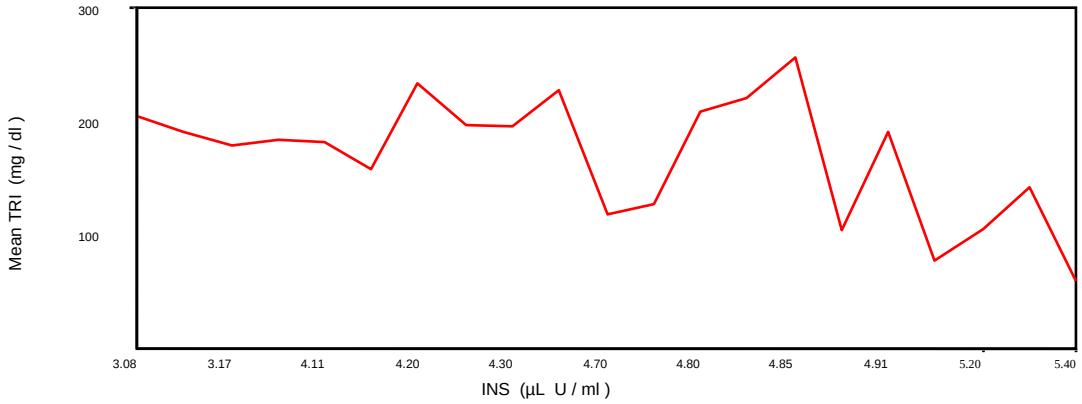
النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج الدراسة حدوث ارتفاع معنوي في مستوى الكولسترول والكليسيريدات الثلاثية (Tg) LDL, VLDL (١٩٦,٣٥،١٩١,٦٦، ٣٩,٨٩،١١٢,٣٥) ملغم/ ديسيليتر بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (١٤١,٧٦، ١٢١,٣١، ٢٤,٢٦، ٦٦,٢٢) ملغم/ ديسيليتر (جدول١). وحدوث انخفاض معنوي في مستوى الـ HDL والأنسولين (٣٣,٣٣ ملغم/ ديسيليتر، ٤,٥٠ مايكرو وحدة دولية/سم^3) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (٤٠,٦٠ ملغم/ ديسيليتر، ٥,٠١ مايكرو وحدة دولية/سم^3) (جدول ١). والسبب يعزو إلى إن اغلب الكوليستيرول يخلق داخليا (يقوم الجسم بتصنيعه) كما إن استهلاك الوجبات الغنية بالأحماض الدهنية المشبعة يميل إلى رفع تركيز الكوليستيرول في الجسم وهذا هو احد أسباب ارتفاع الكوليسيرول لدى مرضى السكري كما وجد إن السبب الأخر لذلك هو فقدان ألفة ارتباط مستقبلات الجزء البروتيني Apo B (Apo B receptors) للـ LDL الذي يحمل الكوليستيرول إلى داخل الخلايا (١٥). يزداد تكوين الـVLDL عند مرضى السكري نتيجة لنقصان فعالية أنزيم lipoprotein Lipase نتيجة لنقصان الأنسولين حيث إن الأنزيم يتطلب وجود الأنسولين لتنشيطه وهو الأنزيم المسؤل عن تحويل Tg المحمول في الكايلومايكرونات VLDL, Cylomicrons إلى احماض دهنية وكليسيرول وهذا بدوره يؤدي إلى زيادة Tg (١٦). في النوع الثاني من المرض تحدث زيادة في تصنيع VLDL ورداءة في ايضه حيث يوجد الأنسولين وفي بعض الأحيان تحدث حالة زيادة الأنسولين Hyperinsulinemia مما يؤدي إلى تثبيط أكسدة الاحماض الدهنية وهذا يؤدي إلى رجوع كميات كبيرة من الاحماض الدهنية إلى الكبد حيث تكون الكليسيريدات الثلاثية لتخرج بشكل VLDL(١٧). زيادة VLDL تؤدي إلى زيادة تحويل الكليسيريدات الثلاثية الموجودة فيه إلى Cholesterol ester في الـ HDL الأمر الذي يؤدي إلى تقليل تركيز الـHDL وارتفاع تركيز Tg (١٨). يزداد مستوى الـ LDL عند مرضى السكري نتيجة لقلة ارتباطه مع مستلماته والتي يحفزها وجود الأنسولين (١٧). ان الدراسة الحالية جاءت مشابهة لما توصل إليه (١٩، ٢٠، ٢١) اذ بينوا حدوث ارتفاع في مستوى الكوليسترول والكليسيريدات الثلاثية(Tg) والـ LDL, VLDL والسبب يعزو إلى العديد من العوامل منها ارتفاع الدهون في الدم يتأثر بايض الكاربوهيدرات اذ إن أي اضطراب في ايض الكاربوهيدرات يقود إلى حدوث اضطراب في ايض الدهون.كما إن الأنسولين يعتبر عامل مهم في ايض الدهون في النسيج الدهني بواسطة زيادة قابلية NADPH, acetyol- Co Aالأساسية في بناء الاحماض الدهنية. ويعمل جزء منه على زيادة في فعالية أنزيم Acetylo- CoA- carboxylase، هذا الأنزيم يحول Acetylo- CoA إلى Malonylo- CoA(٢١). كما يؤثر الأنسولين على فعالية الهرمونات المسئولة عن ايض الدهون بواسطة تقليل فعالية اللايبيز في الخلايا الدهنية مثال ذلك هرمون Hormone-sensitive Lipase الذي ينتج من قلة استحلاب الدهون وزيادة فعالية Lipoprotein lipase، وهو الأنزيم المسئول أو المشارك في هدم VLDL الموجود في الأوعية الدموية الشعرية والعضلات الهيكلية والعضلات القلبية(٢١). في حالة قلة الأنسولين يعمل على تثبيط Lipogensis وزيادة في Lipolise زيادة في تركيز الاحماض الدهنية الحرة وهذا يعزز عملية Ketogenesis وزيادة تركيز Tg (٢١).

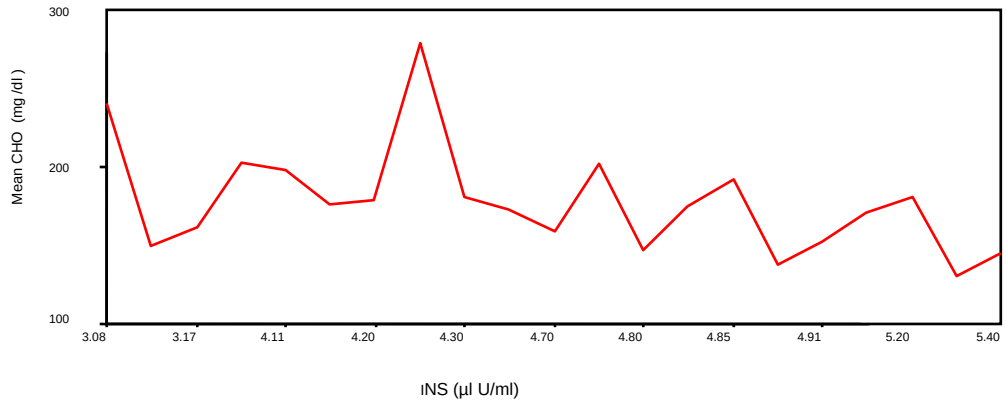
جدول (١) انواع الدهون الكاملة والأنسولين لدى مرضى السكري غير المعتمد على الأنسولين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة

	Type 2 diabetes		Control group	
Parameter	Mean	SD±	Mean	SD±
Cholesterol (mg/dl)	191.66	11.76	١٤١,٧٦	٨,٥٨
HDL (mg/dl)	33.33	3.03	٤٠,٦٠	١,٦٢
LDL (mg/dl)	112.35	10.23	٦٦,٢٢	١٢,٠٩٢
TRI (mg/dl)	196.35	14.72	١٢١,٣٧	١٩,٢٤
VLDL (mg/dl)	39.89	2.75	٢٤,٢٦	٣,٨٤
INSULINE(µl U/ml)	4.50	0.12	٥,٠١	٠,١٤

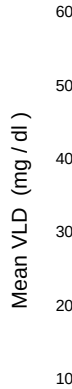
تبين من الدراسة وجود علاقة معنوية عكسية بين الأنسولين والكلسيريدات الثلاثية (شكل ١) R^2 = - 0.35 p=0.05 أي إن مستوى الكليسيريدات الثلاثية تزداد مع قلة مستوى الأنسولين كما وجدت علاقة معنوية عكسية بين الأنسولين والكوليستيرول (شكل ٢) R^2= - 0.39 P=0.05 والـ VLDLو الأنسولين (شكل ٣) R^2= - 0.37 P=0.05 ، و الـ LDL والأنسولين (شكل ٤) R^2= - 0.34 P=0.05 فيما كانت هذه العلاقة طردية مع ألـ HDL (شكل ٥) R^2=+0.26 P=0.05 مما يؤكد على مدى تأثير الأنسولين في صورة الدهون الكاملةالا أن هذه العلاقات لم تكن علاقات خطية .ان هذه النتائج تؤكد على مدى تاثير الانسولين في صورة الدهون الكاملة اذ يعد ارتفاع مستوى الكلسريدات الثلاثية من المشاكل التي يعاني منها المصابين بهذا المرض نتيجة لانخفاض فعالية إنزيم Lipoprotein lipase حيث إن العيوب التي تحدث في فعالية الأنسولين Impaired insulin actionتسمح وبشكل كبير بتحرر الأحماض الدهنية الحرةFree fatty acid من الأنسجة الدهنية وهو ما يحفز إنتاج المزيد من ألـ Hepatic triglycerides وكذلك ألـ VLDL يصاحب ذلك انخفاض في مستوى الـ HDL نتيجة الارتفاع الحاصل في مستوى الانزيمات Cholesterol ester transfer protein و Hepatic triglycerides lipase(٢٢)



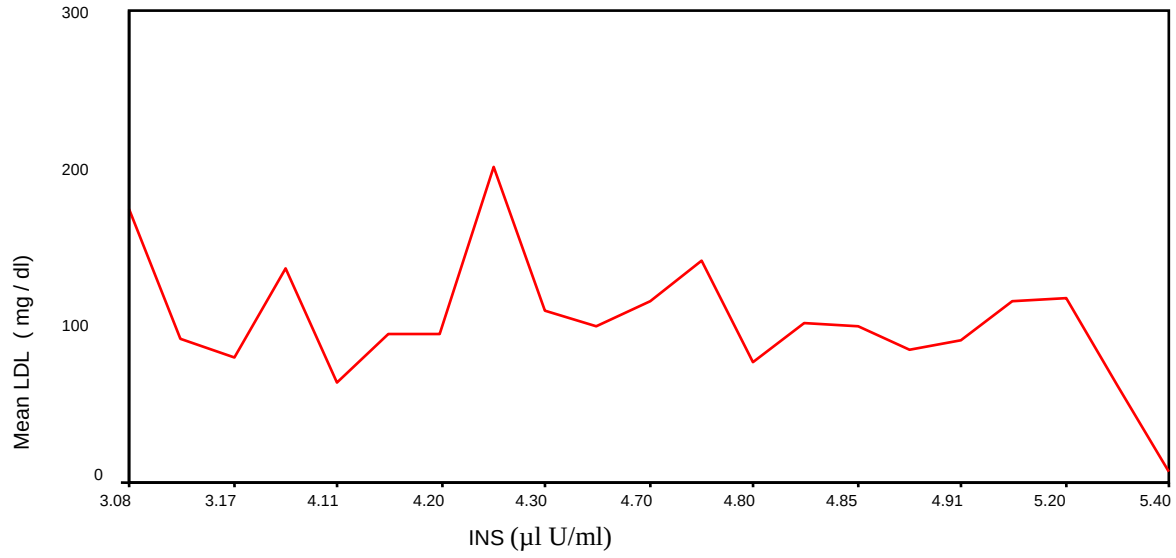
شكل (١) يوضح العلاقة بين الأنسولين والكليسيريدات الثلاثية وهي علاقة عكسية حيث يزداد تركيز TG كلما قل تركيز الانسولين



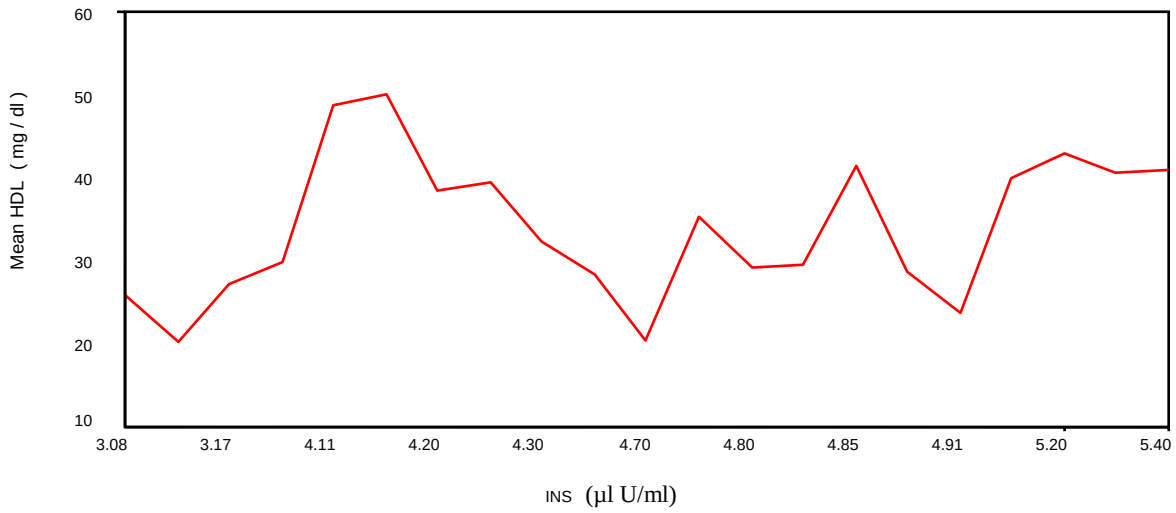
شكل (٢) يوضح العلاقة بين الأنسولين والكوليستيرول وهي علاقة عكسية اذ يزداد الكوليستيرول كلما قل الانسولين



شكل (٣) يوضح العلاقة بين الـ VLD والأنسولين وهي علاقة عكسية اذ يزداد VLD كلما قل الانسولين



شكل (٤) يوضح العلاقة بين الـ LDL والأنسولين وهي علاقة عكسية اذ يزداد LDL كلما قل الانسولين



شكل (٥) يوضح العلاقة بين الـ HDL والأنسولين وهي علاقة طردية اذ يزداد HDL كلما ازداد الانسولين

المصادر

1- lamb, L. J. and Day, A. P. (2000). New diagnostic criteria for diabetes mellitus: are we any further forward? Ann Clin Biochem.;37: 588-592.

2-Costanzo, L. S. (1998). Endocrine physiology. In : PHYSIOLOGY. 2nd. Lipcott and Williams. Philadelphia. P 264-268.

3-Shim, M. and England, T.(2004). Diabetes Mellitus?. Updated: 5/10/2004 (cited 2004, may 6).

4-Isley, W.C. (2004). Diabetes mellitus, type 2. Updated: June 2, 2004.

5-Hegele, R. A. (2001). Premature atherosclerosis associated with monogenic Insulin Resistance. American Heart Association Circulation; 103(12): 2225.

6-Frier, B. M., Truswell, A. S., Shepherd, J., Dellooy, A. and Junge R. (1999). Diabetes Mellitus and Nutritional and Metabolic Disorders. In: Davidson's principles and practice of medicine 18th ed. Churchill Living stone. Edinburgh. London. P. 472-509.

7-Goldberg, I. J. (2001). Diabetic dyslipidemia: causes and consequences J. Clin. Endocrinol. metab.; 86(3) 965-971.

8- Marks, D. B. (1998). Lipid metabolism. In : Biochemistry. 3rd edition. Lippincott Williams and Willcins- Philadelphia P: 193-213.

9-Flier, J. S., Kahn. C. R. and Roth, J. (1979): Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance; N. Engl. J. Med ., 300, 8, 413-419.

10-Allain,A. C.; Poon, L. S. and Chan, C. S. G. (1974). Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem..; 20: 470.

11-Fossati, P. and Prencipe. L. (1982): Serum TG determination colorimetericlly with on enzyme that produces inflammatory reaction. Am j. pathol.;107: 397.

12-Kaplan, L. and Pesce, AJ. (1989): Clinical Chemistry Theory Analysis and Correlation 2nd ed. Mosby Company United State of America.

13-Friedewald, W. T. Levy, R. J. and fredrickson, D. S. (1972): Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Cline chem.. 18: 499- 502.

14-Wilson, P. W. (1998). Why treated dislipidemia. Soudi med. J.; 19(4): 3776-381.

15-Al- Hamadani, R. Y. (2002). Pattern of Dyslipidemia in diabetic patients. J. Basic Med; 1(2):107-110.

16-Pickup, J. C. and William, G.(1998). Hand Book of Diabetes 3rd edition. Black well science. Liverpool and London. P: 84-102.

17-Donnelly, R., Smith, A. M., Gardner, I. D. and Morris, A.D. (2000). Vascular complication of diabetes. BMJ; 320: 1062- 1066.

18-Goldberg, I. J. (2001). Diabetic dyslipidemia: causes and consequences J. Cline. Endocrinol. Metab.; 86(3); 965-971.

19-Manu A., Shyamal، K., Sunil, G. and Sandhu, J. S. (2007). A study on lipid profile and body fat in patient with diabetes mellitus. Anthropologist, 9(4): 295- 298.

20-Sapna, S.and Alok, M. L.(2008). A study on lipid profile levels of diabetics and Non- diabetics among Naini Region of Allahabad, India.Turk J. Biochem, 33;(4); 138- 141.

21-Katarzyna, S- madej, Helena, D. and Jerzys, T.(2006). Lipid profile evaluated in patients with type 2 diabetes on oral hypoglycemising treatment. VOL. XIX, N 1, 60.

22-Taskinen ,M.R. (1995). Insuline resistance and lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipido l6:153 _160.

Study of insulin and complete lipid profile in non insulin dependent diabetes mellitus

Bakaa H. Ismail, Rasheed M. Rasheed and Sulyman A. Abdalla
College of Science , University of Al-Anbar , Al-Anbar , Iraq
(Received 18 / 11 / 2009 , Accepted 27 / 4 /2010)

Abstract

The aim of this study was determinate of insulin and complete lipid profile in patients of type 2 diabetes and explain the effects of insulin on complete lipid profile. The investigation was carried out in a group of 45 patients, suffering from type 2 diabetes treated by oral hypoglycemising medicines. Blood serum was used to determine enzymatically the concentration of lipid: total cholesterol, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), triglycerides, Very Low Density Lipoprotein (VLDL) and insulin. The results revealed significantly increased in cholesterol, LDL, Tg and VLDL (191.66, 112.35, 196.35, 39.89) mg/ dl when compared with control (141.76, 66.22, 121.31, 24.26)mg/ dl. HDL concentration and insulin were significantly decreased (33.33 mg/ dl, 4.50 µl U/ ml) when compared with control (40.60 mg/ dl, 5.01 µl U/ ml). The results revealed correlation between concentration of insulin and complete lipid profile.