دراسة مستويات المتغيرات والعلاقة بينها لدى مرضى السكري النوع الثاني (المسيطر عليه) والمعالجين بأدوية متفورمين ودائونيل والإثنين معاً

عوده مزعل ياسر الزاملي **زينب غالب عبد الكريم**

كلية العلوم– جامعة بابل

zainabghaleb@gmai.com oalzamely@yahoo.com

الخلاصة

شملت الدراسة على 100 مريضا بداء السكري من النوع الثاني (الغير معتمد على الانسولين) NIDDM، تراوحت أعمارهم بين (35–63) سنة وتم الحصول على النماذج من المرضى المراجعين الى مركز السكري في مستشفى مرجان التعليمي في محافظة بابل – العراق، بالإضافة الى 50 شخصا ظاهريا اصحاء يمثلون مجموعة السيطرة وكانت أعمارهم ما بين (35–55) سنة ضمن الفترة (شباط 2014 الى شهر اب 2014).

تضمنت الدراسة ثلاثة مجاميع:

1. 28 مريض بداء السكري النوع الثاني يتم معالجتهم بالمتفورمين (كلوكوفيج).
2. 30 مريض بداء السكري النوع الثاني يتم معالجتهم بالدائونيل (سلفونايل يوريا).
3. 42 مريض بداء السكري يتم معالجتهم بالدائونيل والمتفورمين.

بالإضافة الى 50 شخص ظاهريا اصحاء تم اختيارهم كمجموعة سيطرة تكون خالية من الامراض المزمنة او السكري او التدخين.

تم تشخيص مرضى السكري حسب معايير منظمة الصحة العالمية WHO والتي تتضمن ان جميع المرضى ضمن الدراسة لا يعانون أي من الحالات (ارتفاع ضغط الدم، او الربو، وكذلك غير مدخنين، ولا يتعاطون الكحول او أي علاج غير علاج الدائونيل والمتفورمين) واي حالة خارج هذه المعايير تم استبعادها من الدراسة. تم استخدام المصول والدم كنماذج للدراسة حيث تم الحصول على المصول من دم المرضى والاصحاء ليتم قياس مستويات كل من كلوكوز الدم في حالة الصيام واليوريا والكرياتنين والبروتين والكوليسترول والكليسريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية (HDL, LDL, VLDL) وكذلك تم قياس مستويات انزيمات الكبد (GOT, GPT, GGT)في مصل الدم، وكذلك تم قياس مستوى الهيموغلوبين المتسكر HbA1c في الدم , وكذلك جرى قياس نسبة المالون ثنائي الألديهايد MDA والكلوتاثايون في كريات الدم الحمراء ، وقد تبين وجود فروق بسيطة وغير معنوية لكل المتغيرات ماعدا اليوريا حيث يظهر فرق معنوي بين المتغيرات لدى المرضى ومجموعة السيطرة $P<0.05$ وهذا يدل على تدهور في وظائف الكلية الى حد ما.

كذلك تم قياس فعالية الانزيم كلوتاثايون اس ترانسفيريز في كريات الدم الحمراء لبيان تاثير العلاجات المختلفة والمذكورة على الانزيم GST وقد تبين من خلال الدراسة ان هناك زيادة في فعالية الانزيم GST غير معنوية $P>0.05$.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، الغير معتمد على الانسولين، المالون ثنائي الألديهايد، الكلوتاثايون.

Abstract

This study was included on 100 patients with Diabetes Mellitus type 2, with average of age between (35-63 years). The patients was inrolde the Diabetes Center in Merjan teaching hospital, in the covernerant of Hilla- Babylon, Iraq at February 2014 to August 2014. Compared with healthy control have age between 35-55 years.

The patients were divided into three groups as following

First: (28 patients were treated with Metformin drug).

Second: (30 patient were treated with Daonil (sulfonylurea) drug).

Third: (42 patient were treated with Metformin and Daonil). Addition to 50 person as healthy control (without chronic diseases or diabetic and without smoking).

The Diabetes Mellitus type 2 was characterized as in WHO criteria for all patients in this study. (the patients were not suffering hypertension, the asthma, smoking, alcoholism and without using any other drugs over the essential diabetes drugs which are detected in this study (metformin and daonil)). Serum and whole blood were used to estimation the levels of fasting blood glucose, urea, creatinine, liver enzymes (GOT, GPT,GGT) in the serum, HbA1c was detected in the whole blood, GSH, MDA, and

the activity of GST enzyme in the erythrocytes. We are found in this study there are not significant for each these variables compared with control excepted urea level, was significant at $p< 0.05$, that is mean was found dysfunction of kidney. The study was signed that the activity of glutathione S – transferase GST increased in the erythrocytes as in $p< 0.05$ that is reflected the effect of drugs treatments.

Conclusion:

The insignificant of these variables reflected the controlled of diabetes and the effect of drugs (metformin and daonil, and daonil with metformin) on implement of glucose level which is impel on the different variables levels were used in this study excepted the level of urea, that in reflected the dysfunction of kidney.

Keywords: Diabetes Mellitus, NIDDM, MDA, glutathione.

مقدمة

وجد في مطوية بردي Ebers papyrus وصف لمرض السكري تؤرخ لعام 1550 قبل الميلاد على حالة كثرة البلة polyuric (Al–Masddadani, 2000)، اول من استخدم كلمة diabstesارتص Aretaous في القرن الأول قبل الميلاد، ووصفه بزيادة طرح البول.

وأول من استخدم كلمة mellitus من قبل جون رول عام 1889م، (Macfranlane *et al.*, 1997) واستخدمت كلمة Diabetes Mellitus لأول مرة من قبل فان ميرنغ Van Mering ومانيكو واسكي Miniko Waskiعام 1889 م باندفاع السكر الى البول (Suryawanshi *et al.,* 2006).

يعرف مرض السكر من قبل منظمة الصحة العالمية WHO وجمعية السكري الامريكية ADA هو مجموعة الامراض الايضية تشخص بارتفاع السكر في الدم وناتجة من عدم افراز الانسولين او فعل الانسولين او كلاهما (ADA, 2010).

يصنف السكري الى صنفين رئيسيين:

1- الصنف الأول Type 1 ويسمى السكري بغياب الانسولين (السكري المعتمد على الانسولين Insulin dependent diabetes mellitus IDDM –Type) وهو نقص تام للانسولين ويشكل 10% للاعمار الكبيرة من 65 سنة بينما يصاب حوالي 8% من فئة الشباب لاقل من 45 سنة (Bennet *et al.,*1996) ويشكل نسبة 5–10 % من مجموع أنواع السكر Kumerand clark, (2005).

2- الصنف الثاني Type 2 ويسمى متحسس الانسولين (Nondependent insulin diabetes mellitus NIDDM–Type 2) هو شائع بين الشباب والبالغين، يوجد فيه افراز للانسولين ولكن توجد مقاومة للانسولين insulin resistance (Alberti and Zimmet, 1998). وان 50% من السكري نوع 2 تختزل فيه وظيفة خلايا بيتا β – cell التي تفرز الانسولين فيسبب زيادة المؤكسدات oxidative stress (Defronzo, 1999). ويعتبر النوع الثاني السائد عالميا حيث يزداد عدد المصابين به سنويا من 150 مليون سنة 2000 الى 220 مليون سنة 2010 (Panzram, 1987).

يؤدي زيادة السكر في الدم الى تسكر بروتين كريات الدم ويطلق عليه Glycation ويستخدم كدليل لقياس فترة حدوث المرض لارتباطه بعمر خلية الدم الحمراء ويتم التفاعل على مرحلتين يتكون في الأولى الدامين Aldimine وهو عبارة عن Schiff base بين الكاربونيل الالديهايدية للكلوكوز والمجموعة الامينية للفالين في بروتين الهيموغلوبين ينتهي الى مركب مستقر (Amadori product ketamine) وهو ناتج غير عكسي (Jansen *et al.,* 2009).

تؤدي زيادة السكر الى حدوث اكسدة ذاتية من قبل السكر Auto oxidation فيتكون جذور حرة إضافية $O_2^{\cdot}$ و $HO^{\cdot}$ فضلا عن مولد الجذور الحرة H_2O_2 ينتهي بهشاشة التناضحية لكرية الدم الحمراء (Sherif Moussa, 2007)، ويؤدي تولد الجذور الحرة اكسدة الدهون وخاصة الدهون المفسفرة على جذر الخلية مولدة بيروكسيد الدهون (Murrary, 2009)، والذي من الممكن الاستدلال عليه بتكون مركب Malondialdehyde MDA الذي يشير الى علاقة الدهون بأصناف البروتينات الدهنية (مستويات البروتينات الدهنية في البلازما كوليستيرول، TG Triglyceride، HDL، VLDL،LDL)، (Suryawanshi *et al.,* 2006).

كذلك من الممكن الاستدلال على حدوث السكري نوع 2 من خلال تغير مستويات بعض مضادات الاكسدة (بتأثير زيادة ضغط المؤكسدات) اللا انزيمية مثل الكلوتاثايون GSH الذي يعمل كمرافق انزيمي لأنزيمات كلوتاثايون الناقلة Glutathione – S–transferase، وانزيم كاما كلوتامايل الناقل GGT، ومختلف أصنافه الايزومرية Iso enzymes (Dongli pei *et al.*, 2012) حيث يتأثر مستوى انزيم GST وGGT حيث يعتبر انزيم GST انزيم ناقل للأدوية والسموم من والى خارج الخلية (Town Send Teus, 2003).

اما انزيم GGT فأنه يحافظ على دورة GSH في داخل الخلية الذي يتأثر بتكسره من تأثير المؤكسدات كونه مضاد للاكسدة وهو يفسر دور عمل GGT كمضاد للاكسدة (Meister Anderson, 1983)، ونتيجة لتكسر GSH من قبل GGT داخل الخلية يولد سلسلة من الجذور الحرة بوجود الحديد الثنائي من الترانسفرين Transferrine وتسمى عملية بعد الاكسدة peroxidation(Drozde et al., 1998).

يعتبر GGT دليل لمقاومة الانسولين Insulin resistance في خلايا الكبد لمرض السكري نوع 2، وله علاقة في BMI وكذلك بمستوى السكر والانسولين، وله علاقة بعدم تمركز الدهون في الكبد وذلك بانخفاض مستوى هرمون Lipin مضاد الالتهاب في السمنة وبالتالي تسبب مقاومة للانسولين التي تتداخل مع الفسفرة phosphorylation، لمستلم الانسولين ويتبعها فسفرة لموقع المادة على المستلم وهذا يؤدي الى عدم افراز الخلايا للهرمون (Girdhar Gopal Kausik, 2009).

تشير دراسات أخرى الى زيادة مستوى GGT في فرط التبول وبالتمديد في مرض السكري والاوعية الدموية (Jine Wn et al., 2013).

توجد علاقة بين انزيمات قياس وظائف الكبد AST Aspartate amino transferase، وانزيم Alanine amino transferase ALT، ومقاومة الانسولين ومتلازمة سكري نوع 2 (Marchesin *et al.,* 2001). تستخدم انزيمات GGT، AST،ALT ، في تقييم وظائف الكبد، بينما يتميز ALT و ASTكدليل لصحة خلايا الكبد (Lee DH. *et al.,* 2004).

الكرياتنين Creatinine له علاقة بحجم الكتلة العضلية في الجسم لذلك يوجد في الذكور اعلى من الاناث، (Martin, 2003). وبما ان العضلة الهيكلية هي الانسجة الهدف بشكل رئيسي للانسولين، وان صغر حجم العضلات الهيكلية يعني قلة المواقع للانسولين وبالتالي تسبب زيادة مقاومة الانسولين، وهذا يؤدي الى نشوء السكري نوع 2 (Defronzo RA et al.,1985)

توجد علاقة بين الكرياتنين واليوريا بمرض الكبيبات الكلوية في مرض السكري نوع 2 (Bleesing Idorji *et al.,* 2011) ويحدث السكري ضررا في الكلية ويزداد بزيادة العمر (Pradeep Kumar Dabla, 2010).

توجد مجموعة كبيرة من الادوية تعمل باليات مختلفة منها على الدهون وأخرى على الانزيمات او على الهرمونات لتؤدي بالنتيجة الى السيطرة على مستوى السكر في الدم وتمنع تداعياته ومن هذه الادوية، المتفورمين

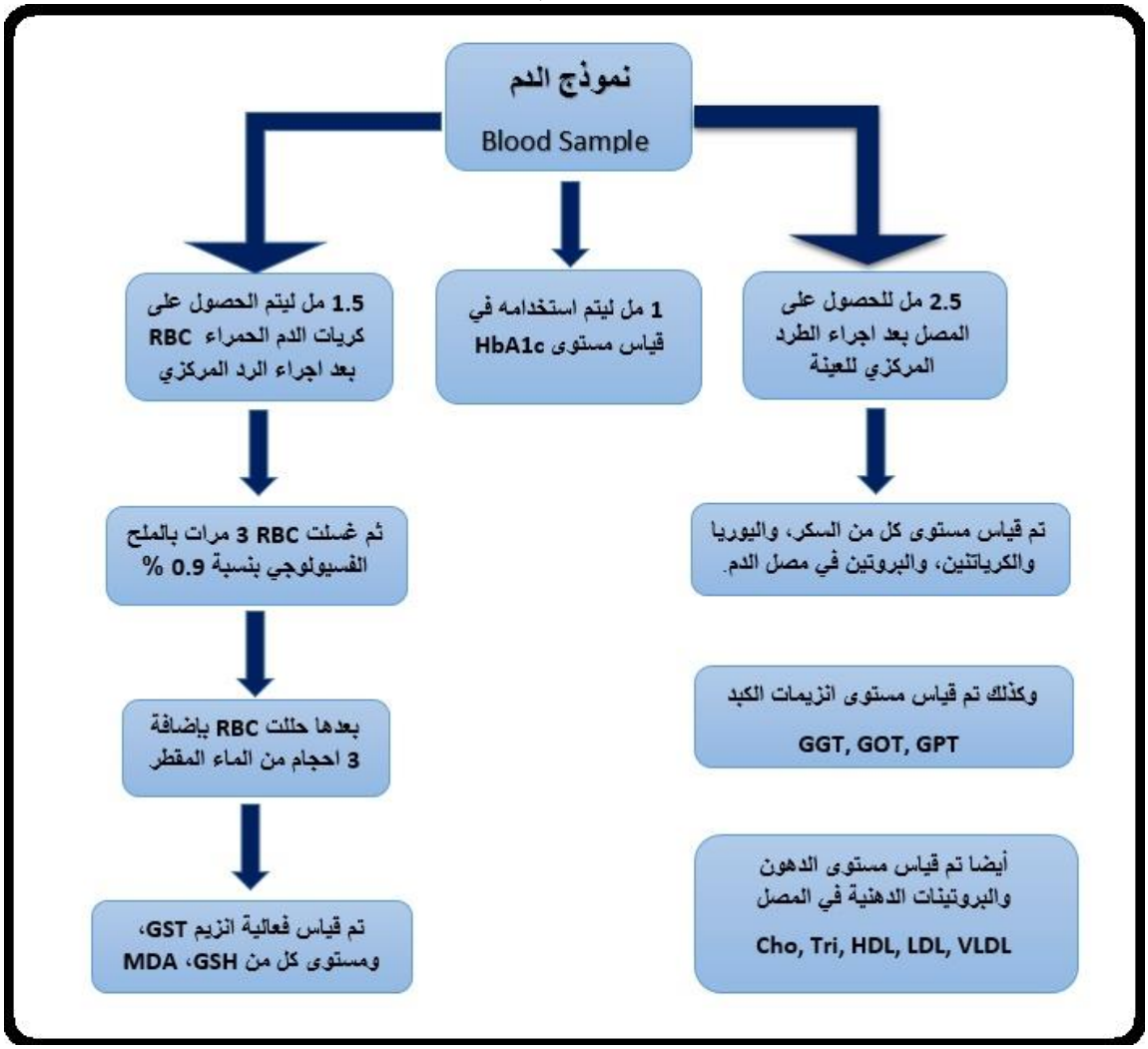
metformin يقلل الكلوكوز المطروح من الكبد ويقلل الكلوكوز المأخوذ من المحيط وبالتالي يقلل التسكر glycation ، خفض الوزن، يؤثر على ايض الدوه والسكريات وانخفاض التبول بنسبة 80% ويؤثر على انزيمات AST و ALT وتحسن وظيفة خلايا بيتا β- cell من خلال تحسن مستوى الانسولين (Alan Gareber *et al.*, 2003) وكذلك يقلل لزوجة الدم عبر الوقت (Connie Trinacy *et al.*,2009).

كذلك يؤدي الدائونيل الى زيادة افراز الانسولين وبالتالي تحسن مستوى الكلوكوز الطبيعي وذلك بزيادة عدد مستقبلات الانسولين. اما خليط العلاجين يؤدي الى خفض الدهون الى 53% وانخفاض مستوى سكر الصيام (David Kendall *et al.*, 2005).

تهدف هذه الدراسة الى ملاحظة تأثير الادوية (المتفورمين، الدائونيل، والاثنين معا) على مستويات بعض المتغيرات لدى مرضى السكري نوع 2 المسيطر عليه وخاصة Glu، Urea، Creatinine، ALT،AST ، Protein، مستويات الدهون Cholesterol، HDL، LDL، VLDL، التسكر HbA1c، وانزيمات GGT، وانزيم GST و MDA،GSH ، والعلاقة بينهما.

الجزء العملي

سحبت نماذج الدم بمقدار 5 مل وقسمت حسب المخطط الاتي:



الشكل (1) المخطط العام لطريقة العمل

تم استخدام العدد التشخيصية (Kit) الاتية لإجراء التحاليل

ت	عدة القياس	الشركة المجهزة
1	عدة قياس السكر	Randox
2	عدة قياس اليوريا	Randox
3	عدة قياس الكرياتنين	Randox
4	عدة قياس الكوليسترول	Biomaghreb
5	عدة قياس الكليسيردات الثلاثية	Biomaghreb
6	عدة قياس HDL	Biomaghreb
7	عدة قياس LDL	Biomaghreb
8	عدة قياس البروتين	Randox
9	عدة قياس GGT	Randox
10	عدة قياس GPT	Randox
11	عدة قياس GOT	Randox
12	عدة قياس HbA1c	Stanibo

طريقة قياس الفعالية الانزيمية للانزيم كلوتاثايون اس – ترانسفيريز GST في كريات الدم الحمراء :

Assay the activity of Glutathione S- transferase in red blood cells RBC

قيست الفعالية الانزيمية حسب طريقة (Habig *et al.,* 1974) باستخدام مركب 1-Chloro-2,4 – Dinitrobenzene (CDNB) كمادة أساس وكما في التفاعل عند درجة حرارة 37°C.

تقدير مستوى الكلوتاثايون في كريات الدم الحمراء

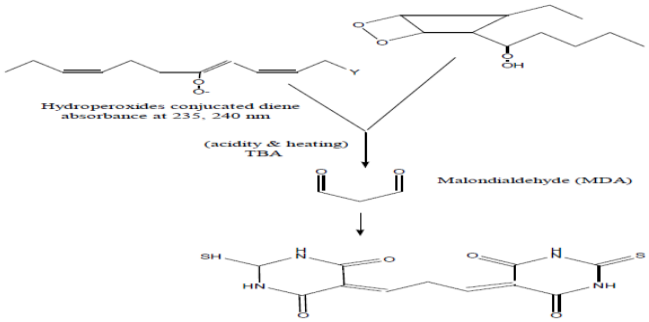
Determination of Glutathione in RBC

تم تقدير الكلوتاثايون في كريات الدم الحمراء حسب طريقة (Beulter et al., 1963) حيث يستخدم مركب (DTNB) 5,5-Dithiobis (2-nitro benzoic acid) والمعروف بكاشف المان Ellman's reagent، هو كروموجين ثنائي الكبريت للتقدير الكمي لمجموعة الثايول (-SH) Sulfhydryl، وتعتمد طريقة تقدير الكلوتاثايون في كريات الدم الحمراء بعد تحللها وترسيب البروتينات باستخدام حامض الفوسفوريك.

تقدير مستوى المالون ثنائي الالديهايد في كريات الدم الحمراء

Determination of Malondialdehyde in RBC

تم تقدير المالون ثنائي الالديهايد حسب طريقة (Burtis & Ashwood, 1999)حيث يعتمد مبدا هذه الطريقة على قياس التغير اللوني الذي يحصل خلال التفاعل بين حامض ثايوباربيوتيريك (TBA) والمالون ثنائي الالديهايد (MDA) بواسطة جهاز المطياف الضوئي spectrophotometer.



المناقشة والنتائج

تم تقسيم المرضى الى ثلاثة مجاميع مع مجموعة السيطرة حيث تمثل مجموعة السيطرة رقم 1 ومجموعة المرضى المعالجين بالمتفورمين رقم 2 و3 و4 تمثل كل من مجموعة المرضى المعالجين بالدائونيل والدائونيل والمتفورمين معا على التوالي.

يمثل الجدول (1) مقارنة كتلة الجسم BMI لمجموعة السيطرة مع مجاميع المرضى باختلاف أنواع العلاج.

جدول (1) مقارنة كتلة الجسم BMI لمجموعة السيطرة مع مجاميع المرضى باختلاف أنواع العلاج

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Sig
						Lower Bound	Upper Bound			
BMI	1	50	23.9430	1.35846	.19212	23.5569	24.3291	21.16	27.25	
	2	28	28.5103	4.16976	.78801	26.8935	30.1272	23.46	40.90	0.000
	3	30	28.6341	5.58354	1.01941	26.5492	30.7191	20.42	48.00	0.000
	4	42	29.7573	6.07827	.93790	27.8632	31.6514	20.20	50.89	0.000
	Total	150	27.3618	5.10932	.41717	26.5375	28.1861	20.20	50.89	

من الجدول (1) تبين وجود فروق معنوية لقيم BMI لمجموعة السيطرة مقارنة مع مجاميع المرضى.

جدول (2) يمثل قيم BMI لبعض الدراسات السابقة

	Mean ± kg/m^2	Ref.
BMI	23.4± 2.9	Nobuko Harita *et al*., 2009
	25.2 ± 3.6	Jie Wu *et al*., 2013
	26.1 ± 3.6	
	23.3 ± 0.42	Azher lqbal *et al*., 2009
	26.1 ± 3.9	Hye- Ran Ahn *et al*., 2014
	24.6 ± 2.9	
	38.12 ±7.63	Brian Gonzalez – perez *et al*., 2011
Type 2	28.6 ± 4.5	Monica Nannipieri *et al*., 2005
	27.73 ± 4.39	Adeniran Samuel Atiba *et al*., 2012
	31.4 ± 6.0	Christos S. Mantzoros *et al*., 2005
	28.8 ± 4.6	Hamid Ghaffoori Hasan *et al*., 2012
	25.8 ± 6.0	lsezuo S.A. *et al*., 2003
Type 2	25.4 ± 0.9	Miao-pei chen, *et al*., 2005

من مقارنة قيم BMI في الجدول (1) مع القيم الواردة من المصادر والمذكورة في الجدول (2) لمرضى السكري، يدل على ارتفاع بشكل عام لقيم BMI لدى مرضى السكري نوع 2، حيث توجد علاقة بين BMI ومرض السكري نوع 2. ان زيادة الكتلة العضلية (السمنة) يؤدي الى افراز هرمون Lipin الذي يسبب مقاومة

الانسولين التي تتداخل مع فسفرة المستلم للأنسولين ويتبعها موقع المادة على المستلم وبالتالي يؤدي الى عدم افراز الخلايا للهرمون (Girdhar Gopal Kaushik, 2009). وعند مقارنة نتائج المرضى في جدول (3) يلاحظ عدم وجود فروق كبيرة بين المجاميع (2،3،4) وهذا يدل على ان تأثير الادوية متساوي تقريبا على قيمة BMI.

جدول (3) مقارنة مستوى السكر و HbA1c في الجسم لمجموعة السيطرة مع مجاميع المرضى

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Sig
						Lower Bound	Upper Bound			
Sug	1	50	4.8380	.54394	.07693	4.6834	4.9926	3.50	6.10	
	2	28	7.5929	.74978	.14170	7.3021	7.8836	6.40	9.10	0.000
	3	30	7.3933	.73247	.13373	7.1198	7.6668	5.30	8.70	0.000
	4	42	7.3214	1.12868	.17416	6.9697	7.6732	5.50	9.00	0.000
	Total	150	6.5587	1.46728	.11980	6.3219	6.7954	3.50	9.10	
HbA1c	1	50	5.3440	.52417	.07413	5.1950	5.4930	4.50	6.30	
	2	28	7.1500	.14530	.02746	7.0937	7.2063	6.90	7.40	0.000
	3	30	7.1033	.16914	.03088	7.0402	7.1665	6.70	7.40	0.000
	4	42	7.1214	.26645	.04111	7.0384	7.2045	6.60	7.50	0.000
	Total	150	6.5307	.91012	.07431	6.3838	6.6775	4.50	7.50	

يلاحظ من الجدول (3) ان هناك زيادة معنوية في تراكيز الكلوكوز بالنسبة لمرضى السكري مقارنة بمجموعة السيطرة، وكذلك يمكن ملاحظة ان المرضى المعالجين بالدائونيل مع المتفورمين لديهم نسبة اقل من تركيز الكلوكوز مقارنة ببقية العلاجات كلا على حده وهذا يتفق مع ما ذكره (Ralph A. et al., 1995). وربما يعود ذلك لكون الدائونيل يعمل على زيادة افراز الانسولين وزيادة فعاليته، اما المتفورمين فيعمل على زيادة استجابة الانسجة له ويقلل كمية السكر المنتج في الكبد فيكون الاثنين معا فعلا مشتركاً. كذلك يلاحظ من الجدول اعلاه ان هناك ارتفاعا معنويا في قيم HbA1c بالنسبة لمجاميع المرضى مقارنة مع مجموعة السيطرة حيث عند استمرار ارتفاع الكلوكوز في المصل يؤدي ذلك الى دخول سكر الكلوكوز داخل كريات الدم الحمراء مما يؤدي الى تسكر البروتينات داخل هذه الخلايا فيؤدي الى انتاج بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وبوجود الحديد الثنائي في مجموعة الهيم التي تنتج جذور حرة كما في تفاعل فنتون Fenton reaction (Aparana *et al.*, 2012). وعلى الرغم من الفروق المعنوية في قيم كل من الكلوكوز وHbA1c الا ان النتائج تبين وجود سيطرة على مستوى السكر وHbA1c ضمن الحدود المطلوبة لمريض السكري وهذا يتفق مع (Alan *et al.,* 2003).

جدول (4) يمثل مقارنة كل من مستوى اليوريا والكرياتنين والبروتين لمجموعة السيطرة مع مجاميع المرضى

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Sig
						Lower Bound	Upper Bound			
Urea	1	50	4.6320	.62448	.08831	4.4545	4.8095	3.40	5.60	
	2	28	5.1107	1.10733	.20927	4.6813	5.5401	3.60	8.10	0.062
	3	30	5.1300	1.09769	.20041	4.7201	5.5399	3.70	8.60	0.046
	4	42	5.3333	1.39506	.21526	4.8986	5.7681	3.00	10.00	0.002
	Total	150	5.0173	1.09665	.08954	4.8404	5.1943	3.00	10.00	
Creatine	1	50	63.2200	3.25946	.46096	62.2937	64.1463	57.00	69.00	
	2	28	67.6786	10.70498	2.02305	63.5276	71.8295	53.00	115.00	0.073
	3	30	66.8667	6.61625	1.20796	64.3961	69.3372	55.00	88.00	0.133
	4	42	66.5952	16.44067	2.53685	61.4720	71.7185	41.00	162.00	0.125
	Total	150	65.7267	10.50976	.85812	64.0310	67.4223	41.00	162.00	
protein	1	50	72.0600	1.47648	.20881	71.6404	72.4796	70.00	75.00	
	2	28	72.5000	4.56638	.86297	70.7293	74.2707	62.00	80.00	0.765
	3	30	73.3667	10.82934	1.97716	69.3229	77.4104	22.00	83.00	0.364
	4	42	72.3571	6.19922	.95656	70.4253	74.2890	53.00	83.00	0.820
	Total	150	72.4867	6.17392	.50410	71.4906	73.4828	22.00	83.00	

يلاحظ من خلال جدول (4) انه لا يوجد فروق معنوية بين مجموعة السيطرة ومجاميع المرضى بالنسبة للكرياتنين والبروتين حيث كانت النسب متقاربة، ماعدا اليوريا فيلاحظ انه توجد فروق معنوية وهذا يعني وجود قصور او خلل في وظائف الكلية بالنسبة لمرضى السكري، وقد يؤدي الى انخفاض مستوى الترشيح الكبيبي لذلك يعتبر التحكم في مستوى السكر في الدم من العوامل المهمة للحفاظ على نسبة اليوريا ضمن المعدل الطبيعي.

جدول (5) يمثل مقارنة كل من مستوىGPT،GOT ، GGT لمجموعة السيطرة مع مجاميع المرضى

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Sig
						Lower Bound	Upper Bound			
GPT	1	50	19.3000	4.88333	.69061	17.9122	20.6878	10.00	30.00	
	2	28	24.0714	10.78726	2.03860	19.8886	28.2543	9.00	51.00	.001
	3	30	20.6667	6.28810	1.14805	18.3187	23.0147	10.00	35.00	.883
	4	42	25.7143	12.85432	1.98346	21.7086	29.7200	10.00	78.00	.000
	Total	150	21.5000	9.80258	.80038	19.9184	23.0816	8.00	78.00	
GOT	1	50	17.0200	5.14877	.72815	15.5567	18.4833	8.00	29.00	
	2	28	19.9643	7.00519	1.32386	17.2480	22.6806	12.00	42.00	.722
	3	30	18.6333	5.86329	1.07049	16.4439	20.8227	11.00	38.00	.728
	4	42	25.6667	12.15282	1.87522	21.8796	29.4538	10.00	69.00	.000
	Total	150	21.0733	8.51457	.69521	19.6996	22.4471	10.00	69.00	
GGT	1	50	25.7160	5.12518	.72481	24.2594	27.1726	17.30	38.80	
	2	28	23.8439	5.96468	1.12722	21.5311	26.1568	10.20	38.00	0.147
	3	30	25.6633	4.37678	.79909	24.0290	27.2976	19.40	37.00	0.967
	4	42	24.5452	6.08998	.93970	22.6475	26.4430	14.90	38.00	0.306
	Total	150	25.0282	5.43951	.44413	24.1506	25.9058	10.20	38.80	

يلاحظ من الجدول (5) بانه يوجد فروق معنوية وأخرى غير معنوية لمجموعة السيطرة مع مجاميع المرضى باختلاف أنواع العلاج، وقد يعود السبب في ارتفاع بعض من مستويات هذه الانزيمات الى مرض السكري نوع 2 حيث تترسب الدهون في الكبد نتيجة اختلال في التمثيل الغذائي لها بسبب قلة استجابة الخلايا للانسولين

جدول (6) يمثل مقارنة بين مجموعة السيطرة ومجاميع المرضى في مستوى الكوليستيرول والكليسيريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية (HDL ,LDL,VLDL)

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Sig
						Lower Bound	Upper Bound			
Cho	1	50	4.1920	.41495	.05868	4.0741	4.3099	3.30	4.80	
	2	28	4.6361	1.00811	.19051	4.2452	5.0270	1.30	6.30	0.030
	3	30	5.0300	1.11607	.20377	4.6133	5.4467	3.10	7.90	0.000
	4	42	4.3690	.92486	.14271	4.0808	4.6573	2.60	6.60	0.325
	Total	150	4.4921	.90290	.07372	4.3464	4.6377	1.30	7.90	
Tri	1	50	1.6060	.40123	.05674	1.4920	1.7200	.80	2.90	
	2	28	1.8107	.95115	.17975	1.4419	2.1795	.50	5.50	0.328
	3	30	2.4167	1.35139	.24673	1.9120	2.9213	.80	6.70	0.000
	4	42	1.8143	.83712	.12917	1.5534	2.0752	.80	4.50	0.262
	Total	150	1.8647	.92207	.07529	1.7159	2.0134	.50	6.70	
HDL	1	50	1.0020	.05147	.00728	.9874	1.0166	.90	1.10	
	2	28	.9929	.11841	.02238	.9469	1.0388	.70	1.20	0.658
	3	30	1.0200	.10635	.01942	.9803	1.0597	.80	1.30	0.374
	4	42	.9619	.08250	.01273	.9362	.9876	.70	1.20	0.030
	Total	150	.9927	.08906	.00727	.9783	1.0070	.70	1.30	
LDL	1	50	2.8118	.54189	.07664	2.6578	2.9658	1.61	4.10	
	2	28	3.2571	.96237	.18187	2.8840	3.6303	.20	4.80	0.036
	3	30	3.6967	1.21430	.22170	3.2432	4.1501	1.80	6.20	0.000
	4	42	3.0438	.91019	.14045	2.7602	3.3274	1.54	5.44	0.216
	Total	150	3.1369	.93971	.07673	2.9853	3.2885	.20	6.20	
VLDL	1	50	.3296	.09238	.01306	.3033	.3559	.16	.52	
	2	28	.3436	.23069	.04360	.2541	.4330	.10	1.10	0.727
	3	30	.4277	.23907	.04365	.3384	.5169	.12	1.26	0.013
	4	42	.3481	.12869	.01986	.3080	.3882	.16	.62	0.603
	Total	150	.3570	.17160	.01401	.3293	.3847	.10	1.26	

يتبين من خلال الجدول (6) بانه لا يوجد هنالك ارتفاعا معنويا بين مجموعة السيطرة ومجموعة المرضى المعالجين بالدائونيل والمتفورمين معا في مستوى كل من (Cho, TG, LDL, VLDL) ،وربما يعود السبب الى ان المتفورمين يقوم بزيادة استجابة خلايا الجسم للانسولين، ويثبط عملية تحلل الكلايكوجين Glycogenolysis (Yale *et al.*, 2005) في الكبد بالإضافة الى ان فعل الدائونيل يعمل على زيادة افراز الانسولين وزيادة فعاليته لا سيما في الكبد والعضلات وذلك بزيادة عدد مستقبلات الانسولين (Bennett, 2003). بينما يلاحظ ان هنالك ارتفاعا معنويا لمجموعة الدائونيل اما المتفورمين بعضها كانت معنوية والأخرى غير معنوية ويعود السبب الى انه بارتفاع مستوى السكر في الدم فان الخلايا لاتستطيع استخدامه لذلك يلجئ الجسم الى مصادر

أخرى للطاقة باستهلاك الدهون المخزونة (free fatty acids) مما يؤدي زيادتها في بلازما الدم وهذه الزيادة تؤدي الى ترسيب الكوليسترول في الاوعية الدموية الشعرية ليكون سببا للإصابة بتصلب الشرايين وامراض القلب (Boden *et al.*,1997)، كذلك يعود السبب في زيادة تركيز TG الى مقاومة الانسولين وخفض فعالية الانزيم Lipoprotein lipase حيث يؤدي هذا الانخفاض الى زيادة مستوى TG في الدم وبالتالي زيادة مستوى VLDL لكونها تحتوي على نسبة كبيرة من TG فتؤدي الى انخفاض مستوى HDL والاصابة بامراض القلب (Kannel *et al.,* 1985). حيث اثبتت الدراسات ان هناك علاقة بين مقاومة الخلايا للانسولين ومستويات الاحماض الدهنية في مصل الدم متحولة الى صيغة triglyceride في الكبد والعضلات والقلب والعلاجات التي تزيد من حساسية الخلايا للانسولين تقلل من مستوى هذه الاحماض (Reaven *et al.,* 1988).

كذلك نلاحظ من الجدول انخفاضا معنويا في تركيز HDL بالنسبة لمجموعة المرضى المعالجين بالدوائين معا بينما لم يلاحظ انخفاضا معنويا بالنسبة لمجموعة الدائونيل والمتفورمين كلا على حده، حيث يؤدي الانخفاض في مستوى HDLالى زيادة خطر الإصابة بامراض القلب وتصلب الشرايين لان له دور كبير في نقل الكوليسترول من خلايا الجسم الى الكبد وبالتالي التقليل من الكوليسترول في الاوعية الدموية (Alexander *et al.*, 2003).

جدول (7) يمثل مقارنة بين مجموعة السيطرة ومجاميع المرضى لمستويات مضادات الاكسدة الانزيمية GST واللا انزيمية GSH

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Sig
						Lower Bound	Upper Bound			
GST	1	50	3.4430	.20006	.02829	3.3861	3.4999	3.18	3.83	
	2	28	4.2971	.20252	.03827	4.2186	4.3757	3.97	4.67	0.000
	3	30	4.2970	.22948	.04190	4.2113	4.3827	3.85	4.63	0.000
	4	42	4.2355	.24110	.03720	4.1603	4.3106	3.86	4.63	0.000
	Total	150	3.9951	.44823	.03660	3.9228	4.0675	3.18	4.67	
GSH	1	50	3.1896	.08949	.01266	3.1642	3.2150	3.01	3.33	
	2	28	1.4711	.05679	.01073	1.4491	1.4931	1.38	1.62	0.000
	3	30	1.4803	.09011	.01645	1.4467	1.5140	1.33	1.71	0.000
	4	42	1.5140	.11438	.01765	1.4784	1.5497	1.35	1.78	0.000
	Total	150	2.0578	.80835	.06600	1.9274	2.1882	1.33	3.33	

يلاحظ من النتائج ان هنالك فروق معنوية بين مجموعة السيطرة ومجاميع المرضى في مستوى فعالية الانزيم كلوتاثايون اس – ترانسفيريز GST حيث نلاحظ ارتفاعا في مستوى فعالية الانزيم لدى مرضى السكر نوع 2 وهذا الارتفاع يبين مدى تأثير مرض السكري وعلاجاته المختلفة على مستوى الانزيم حيث ان الوظيفة الأساسية لانزيم GST هو تخليص الخلايا من السموم الخارجية والتي تشمل بعض الادوية منها ادوية السكري الدائونيل والمتفورمين وذلك عن طريق ربطها بمجموعة الثايول للكلوتاثايون GSH (Townsend, 2003).

كذلك يلاحظ من الجدول (7) ان هنالك انخفاضا معنويا في مستويات الكلوتاثايون بالنسبة للمرضى مقارنة مع مجموعة السيطرة ويعود سبب الانخفاض في مستويات الكلوتاثايون الى انه خط الدفاع الأول ضد الاجهاد التاكسدي (Shetty *et al.,* 2013) حيث يعتبر من اهم المركبات المضادة للاكسدة التي تعمل على

حماية الخلايا من الجذور الحرة. كذلك تعتبر زيادة فعالية انزيم GST من أسباب انخفاض مستوى GSH حيث يعمل الانزيم على ربط GSH مع نواتج اكسدة الدهون بالإضافة الى السموم الخارجية لطرحها خارج الجسم.

جدول (8) يمثل مقارنة مستوى المالون ثنائي الالديهايد MDA بين مجموعة السيطرة ومجاميع المرضى

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Sig
						Lower Bound	Upper Bound			
MDA	1	50	2.1052	.17225	.02436	2.0562	2.1542	1.79	2.43	
	2	28	4.2800	.14145	.02673	4.2252	4.3348	4.03	4.55	0.000
	3	30	4.2880	.15812	.02887	4.2290	4.3470	4.03	4.52	0.000
	4	42	4.2560	.15677	.02419	4.2071	4.3048	3.91	4.54	0.000
	Total	150	3.5499	1.03720	.08469	3.3826	3.7173	1.79	4.55	

حيث يلاحظ من الجدول ان هنالك فروق معنوية لمستوى MDA بين مجموعة السيطرة ومجاميع المرضى لكافة أنواع العلاجات حيث يعود السبب في ارتفاع مستوى MDA الى الانخفاض في مستويات مضادات الاكسدة وكذلك زيادة انتاج الجذور الحرة إضافة الى وجود كمية من الاحماض الدهنية غير المشبعة في غشاء المايتوكوندريا حيث تكون اواصرها المزدوجة معرضة للهجوم من قبل الجذور الحرة (Hong Xing *et al.*, 2011). وهناك العديد من الدراسات التي تشير الى ارتفاع مستوى MDA عند مرضى السكري نوع 2، (Al–Zamely, 2000) و (Moussa, 2008).

الاستنتاج: عدم وجود فروق معنوية لجميع المتغيرات اهتمام الدراسة يدل على ان السيطرة على الغذاء والاستخدام الادوية دائونيل او المتفورمين او الاثنين معا على تحسن مستوى الكلوكوز الذي ينعكس على تحسن جميع المستويات للمتغيرات الأخرى اهتمام الدراسة عدا مستوى اليوريا يدل على خلل في وظائف الكلية.

References

Adeniran S. A. , Oparinde D., Babatunde O., Adeola T., Atiba N., Jimoh A., Adepeju A.A., (2013), *Greener Journal of Medical Sciences, 3*, 5, 174 – 178.

Al – Mashhadani W. M. S. (2000) ph D., Al- Mustansityah university.

Al – Zamely O. M. Yasser., (2001) Ischemic heart disease via oxidative hypothesis. (Thesis), Ph.D., Iraq, Mustansiriya University.

Alan J. Garber, Donovan D. S., Dandova P., Bruce S. and Park J. S., (2003), *The Journal of Clinical Endocrinology & Matabolism, 88*, 8, 3598 – 3604.

Alberti K. and Zimmet P., (1998), *Diabeties med*, 15, 539 – 553.

Alexander C.M., Landsman P. B. and Teutsch S. M., (2003), *Diabetes, 52*, 1210 – 1214.

American Diabetes Association, (2010), *Diabetes Care, 33*, s62 – s69.

Aparna R.R., Suneel B., Sowjanya B., and Balakrishna D., (2012), *International Journal of Pharma and Bio Sciences, 3*, 337 – 343.

Azhar I., Khoja A., Iftikhar U., and Mehjabeen, (2009), *Biomedica, 25*, 123 – 127.

Bennett PH., Rewers M.J. and knowler W.C., (1996), 5th edn. , Stamford, CT, Applenton and lange, 373 – 400.

Beutler E., Duron O. and Kellin B. M., (1963), *J. Lab. Clin. Med., 61*, 882-888.

Blessing O. I., Festus O. and Oluba O. M., (2011), *Research Journal of Medical Sciences, 5*, 1-3.

Boden G., (1997), *Diabetes, 46*, 3 – 10.

Brian G. P., Salas-Flores R., Echegollen-Guzman A., Pizarro-Chaves S. and Guillen-Mata G. A., (2011), *Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 49*, 3, 247 – 252.

Burtis, C. A. and Ashwood, E. R., (1999), Tietz textbook of Clinical Chemistry, 3 rd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co.

Christos S. M., Li T., Manson J. E., Meigs J. B. and Hu F. B., (2005), *J Clin Endocrinol Metab, 90*, 8, 4542 – 4548.

Connie M T., Adams A. S., Soumerai S. B., Zhang F., Meigs J. B., Piette J. D and Degnan D. R., (2009), *BMC Health Services Research, 9,* 24,1 – 10.

David M. K., Riddle M. C., Rosenstock J., Zhuang D., Kim D., Fineman M. and Baron A., (2005), *Diabetes care, 28,* 1083 – 1091.

Defronzo RA., Gunnarsson R., Bjorkman O., Olsson M. and Wahren J., (1985), *J Clin Invest, 76*, 149 – 155.

Dongli P., Jinping D., Zilei D., Meng L. , Yiyang F. and Chengwei L., (2012), *Aferican Journal of Biotechnology, 11*, 23, 6402 – 6408.

Drozdz R., Parmentier C., Hachad H., Leroy P., Siest G. and Wellman M., (1998), *Free Rad Biol Med, 25*, 786 – 792.

Girdhar G. K., Sonali S., Reenu S., Prerna M., (2009), *Original Article JAPI, 57.*

Habig, W. H., Pabst M. J. and Jakoby W. B., (1974), *Journal of Biological Chemistry, 249*, 7130 – 7139.

Hamid G. H. and Maarouf F., (2012), *Basrah Journal of Science (C), 30*, 1, 105 – 118.

Hong. K. C., Cheng-Xu .S, Hong –Bo.S, and Xin- Tao L., (2011), *African Journal of Biotechnology, 10*, 2630-2637.

Hye R. A., Shin M., Nam H., Park K., Lee Y., Jeong S., Choi J. and Kweon S., (2014), *Diabetology & Metabolic Syndrome, 6,* 14 – 21.

Isezuo S. A., Badung S.L.H. and Omotoso A.B.O., (2003), *Journal of the National Medical Association, 95*, 5, 328 – 334.

Janson H., Wijga A.H., Smit H.A., Scholten S., Kerkhof M., Koppelman G.H., De Jongst J.C. and Stolk R.P, (2009), *Diabetic Medicine, 26,* 122 – 127.

Jie W., Qiu L., Yan W., Cheng X., Wu W., Guo X., Ding H., Han H., Han S. and Zhu G., (2013), *BMC Public Health, 13,* 294 – 300.

Kannel W. B., (1985), *Am. Heart J., 110(5),* 1100 – 1107.

Kumar P., Clark M., (2005), *Human Anatomy and Physiology, 6th edn.*

Lee D., Blomhoff R. and Jacobs DR Jr., (2004), *Free Radic Res, 38*, 535 – 539.

Macfarlane IA., Bliss M., Jackson JGL., Williams G., (1997), pi ckup J.C., Williams G., eds. Textbook of diabetes, 2nd ED. Blackwell Scientific, 1 – 1.21.

Marchesini J., Brizi M. and Bianchi G., (2001), *Diabetes, 50*, 1844 – 1850.

Martin RF., (2003), *Chem Theory, Analysis, Correlation, 4th edn.*

Meister A., Anderson ME, (1983), *Annu Rev Biochem, 52*, 711 – 760.

Miao P. C., Chung F., Chang D., Tsai J., Huang H., Shin S. and Lee Y., (2005), *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91,* 1, 295 – 299.

Miettinen H., Lehto S., Salomaa V., Mahonen M., Niemela M., Haffiner S. M., Pyorala K. and Tuomileto J., (1998), *Diabetes Care., 21*, 69 – 75.

Monica N., Gonzales C., Baldi S., Posadas R., Williams K., Haffner S. M., Stern M. P. and Ferrannnini E., (2005), *Diabetes Care., 28,* 7, 1757 – 1762.

Moussa S. A., (2008), *Romanian Journal of Biophysics, 18*, 225–236.

Murray R. K., Bender D. A., Botham K. M., Kennely R. J., Rodwel V. W. and Weil P. A., (2009).

Nobuko H., Hayashi T., Sato K. K., Nakamura Y., Yoneda T., Endo G. and Kambe H., (2009), *Diabetes Care., 32,* 1, 424 – 326.

Panzarm G. M., (1987), *Diabetologia, 30*, 123 – 131.
Pradeep K. D., (2010), *World Journal of Diabetes, 1, 2,* 48 – 56.
Ralph A., Defranzo M.D., Anita M. and Goodman M. D., (1995), *The New England J. of Med., 333*, 514 – 549.
Reaven G. M. and Chen Y. D., (1988), *AM. J. Med., 85*, 106 – 112.
Sherif A. A. Moussa, (2007), *JGEB, 5*, 1, 27 – 32.
Shetty S.R., Babu S., Kumari S., Shetty P., Vijay R., and Karikal A. (2013) S, *American Journal of Cancer Prevention, 1*, 1-3.
Suryawanshi N. P. , Bhutey A. K., Nagdeote A. N., Jadhav A. A. and Manoorkar G. S, (2006), *Indian Journal of Clinical Biochemistry, 21*, 1, 126 – 130.
Townsend M.D., and Tew K.D., (2003), *Oncogene, 22,* 7369–7375.
Victor J., Dzau M. and Mass, (1988), *AM. Heart J., 116,* 1725 – 1729.
Yale J. F., (2005), *J.AM.Soc.Nephrol, 16,* S7 - S10.