دراسة تأثير الاصابة بمرض بمرض السكري على النساء في مرحلة سن اليأس على بعض المعايير البايوكيميائية المتعلقة بهشاشة العظام

هبة ثاقب يسر **مفيد قاسم ابوتراب**

كلية التربية للعلوم الصرفة–جامعة البصرة

m.kasim1971@yahoo.com hi_heba89@yahoo.com

الخلاصة

صممت الدراسه الحاليه لمعرفة تاثير الاصابه بداء بالسكري للنساء في مرحلة سن اليأس على سلامة العظام وامكانية التعرض لهشاشة العظام مقارنة مع النساء في مرحلة سن اليأس ايضا من غير المصابات بالسكري، حيث تم جمع (٦٠عينة) من دم المصابات بالسكري وباعمار تتراوح بين (45-65) و (٣٠عينة) من غير المصابات بالسكري حيث اختيرت العينات عشوائيا من اماكن مختلفة من محافظة البصرة وقد تم قياس مستوى السكري وتركيز بعض المعايير المؤثرة على سلامة العظام مثل انزيم الفوسفاتيز القلوي والكالسيوم والفسفور حيث اظهرت نتائج الدراسة وبعد اجراء التحليل الاحصائي عن ارتفاع معنوي في مستوى الكلوكوز بين النساء في مرحلة سن اليأس كما كان مستوى انزيم الفوسفاتيز مرتفعاً ايضا وعند مستوى احتماليه $p \leq 0,005$ بين النساء المصابات بالسكري مقارنة بالاصحاء في حين كان مستوى الفسفور والكالسيوم منخفضاً معنويا في النساء المصابات مقارنة بالاصحاء وفي مستوى احتمالية نفسه ولم تظهر هناك اية فروقات معنوية لجميع المعايير المدروسة في سن اليأس المبكرة والمتاخرة.

الكلمات المفتاحية: سن اليأس , السكري , هشاشة العظام .

Abstract

The current study was designed to evaluate the diabetic effect on the bone markers in the women during the post-menopause period and the possibility to exposure for bone osteoporosis, that in comparing the diabetic and non-diabetic menopausal women. Sixty diabetic menopausal women blood samples were collected as well as 30 blood samples were pooled from non-diabetic post-menopausal women all samples were collected randomly from different location in Basra Governance. Blood sugar and some bone markers such as alkaline phosphatase, calcium and phosphorus were measured. The results showed that the blood sugar was higher significantly in women with diabetes than in non-diabetic participants. Similarly, the ALP showed as the same as trend of sugar. Both the phosphorus and calcium decreased significantly at $p \leq 0.05$ in diabetic women that in comparing with non-diabetic women , the early menopausal period did not showed any differences in all values in comparing with late period. In total, this study suggested that the patient women with diabetes can be more probability to exposure to suggested bone osteoporosis.

Key words: Menopause , diabetes , osteoporosis.

1- المقدمة

يعد داء السكري من امراض اضطرابات الايض ويحدث اما لانخفاض في مستوى هرمون الانسولين او لعدم استجابة الخلايا للانسولين المفرز (Mohammed *et al.*,2012) وقد اشارت العديد من الدراسات الى وجود علاقة وثيقة بين الاصابة بداء السكري وهشاشة العظام وتعرضها للكسور (Mastrandrea *et al.*,2008;Leidig-Bruckner,2014)

يعد العظم او النسيج العظمي(osseous tissue) الدعامة الهيكلية الداخلية لجسم الانسان وهو من الانسجة الحيوية (Compston,2001) تزداد كتلة العظم في مرحلة النمو الهيكلي الى ان تصل الى الذروة في بداية العقد الثالث وفي هذه المرحلة تحدث موازنة متساوية بين كل من عملية الارتشاف(Resorption) والتشكل (Formation) وان مستويات كتلة العظم تتاثر وبشدة بالعوامل الوراثية والحمية الغذائية والتمارين الرياضية (Datta *et al.*,2008).

يمر العظم في مراحله التكوينيه بالعديد من الاطوار كالسكونQuiescent, والتنشيط activahon والارتشاف والتشكل والتكوين المعدني mineralization (Compston,2001.;ALselami,*et al*.,2015) .

من الامراض المزمنة التي تصيب النساء عند سن اليأس اي في مرحلة انقطاع الدورة الشهرية هي هشاشة العظام حيث تشير الاحصائيات الى اصابة ٢٠% من النساء فوق سن ٤٥ بينما تصل الى ٥٠% فوق سن ٦٥ (Al selami *et a*l.,2015). تصل محتويات العظم من الكالسيوم الحد الاقصى في سن الرشد ولان العظم هو نسيج حي فأنه يتجدد بأستمرار ولكن محتوياته المعدنية تتطور ببطء طيلة مدة الحياة,وبصفة عامة فأن الرجل يمتلك رصيدا معدنيا كافيا ليعيش دون التعرض لحدوث الكسور الى ما بعد سن٨٠ في حين المراة تفقد قليلا من العظم في مرحلة سن اليأس نتيجة لنقص في الهرمون الانثوي الاستروجين ويعد هذا الهرمون المسؤول عن فترة الخصوبة وعن الحفاظ على الكتلة العظمية ومنع ارتشافه حيث يتسارع فقدان العظم في السنوات الخمس الاولى بعد سن اليأس (Al Selami *et al*.,2015).

ويعرف(menopause) سن اليأس بانه مرحلة من الدورة الشهرية تعود الى فقدان الحويصلات المبيضة والناتجة من انخفاض انتاج هرمون الاستروجين والذي يؤدي الى زيادة تشكل خلايا (osteoclast) وزيادة الارتشاف وبالمقابل يؤدي الى خسارة او فقدان كثافة العظم وتحطيم التركيب العام مما ينتج عنه كسور صغيرة (Varma *et al*.,2005؛ Deepthi *et al*.,2012) .

يعتبر انزيم الفوسفاتيز القلوي (ALP) كمؤشر او دليل لتشكل العظام وهو يلعب دورا مهما في مرحلة التشكل العظمي وتركز المعادن Miniralization ففي دراسة(٢٠١٢)Deepthi *et al*, وجد ارتفاع معنوي في مستوى الفوسفاتيز القلوي في النساء بمرحلة سن اليأس مقارنة مع الخصبات اذ ان معدل التحول العظمي (Bone Turnover) ينخفض في النساء المصابات بالسكري النوع (٢) مقارنة مع النساء في سن اليأس من الاصحاء. يعد الكالسيوم احد المعادن الرئيسية التي تدخل في تشكل العظام في جميع مراحل الحياة ومن الممكن بقاء الكالسيوم ضمن الحدود الطبيعية في حالة الاصابة بهشاشة العظام الا ان مستوى الفوسفاتيز القلوي يعد ضروري في هذه الحالة لتحديد مدى ترسب المعادن في العظام.حيث يعد تركيز كل من الفسفور والكالسيوم منعكس او دليل للتوزان بين ترسيب المعادن في العظام والارتشاف (Endres and Rude;2006) . وقد اشارت الدراسات الى انخفاض مستوى كالسيوم المصل معنويا لنساء في مرحله متأخرة من سن الياس مقارنة مع المرحلة المبكرة بالاضافة الى تغير في ايض الكالسيوم وارتفاع في مستوى الفسفور (Indumati *et al*.,2007;Qureshi etal.,2010; Sreekantha *et al*.,2011) .

هدفت الدراسة الحالية الى تقييم مستوى بعض المعايير المتعلقة بالتشكل العظمي في النساء المصابات بالسكري وفي مرحلة سن اليأس في محافظة البصرة.

٢-المواد وطرائق العمل materials and methods

٢-١عينة الدراسة sample of the study

تم جمع (٦٠) عينة من دم الاناث في مرحلة سن اليأس والمصابات بالسكري وبأعمار تتراوح بين (٤٥-٦٥) و(٣٠) عينة من الاناث في مرحلة سن الياس ايضا من غير المصابات بالسكري ايضا وقد تم اختيار العينة بشكل عشوائي من اماكن مختلفة من محافظة البصرة حيث وضع٣مل من الدم في انابيب الاختبار الخاصة بفصل المصل وتركت لمدة ١٠-١٥ دقيقة ليتخثر الدم ثم وضعت الانابيب في جهاز الطرد المركزي centrifugeلمدة ١٠ دقائق وبسرعة ٣٥٠٠ دورة/ دقيقة ثم سحب المصل المفصول عن الدم المتخثر وحفظ في انابيب خاصة بدرجة ($٢٠c^{o}$) لحين اجراء التجارب الكيموحيوية.

١-قياس مستوى انزيم الفوسفاتيز القلوي(ALP)

اعتمدت طريقة king and kind,(1954) في قياس مستوى انزيم ALP المجهزة من قبل شركة (biolabo)، وحسب تركيز الانزيم في المعادلة الاتية

تركيز انزيم الفوسفاتيز القلوي U/L=امتصاصية عينة المصل-امتصاصية المصل المكافي *٢٠

امتصاصية العينية القياسية

٢-قياس مستوى الكلوكوز Glucose Level measurcment

تم قياس مستوى الكلوكوز بالاعتماد على طريقة Titez(1982) وباستخدام العدة المجهزة من شركةRandox-uk واستخرج تركيز الكلوكوز من المعادلة الاتية تركيز الكلوكوز (mg /dl) =الامتصاصية لعينة المصل *التركيز القياسي الامتصاصية للمحلول القياسي.

٣--قياس مستوى الكالسيوم Calcium Level measurement

تم قياس مستوى الكالسيوم في عينة المصل بالاعتماد على طريقة (Ray& Chauhan,1967) وباستخدام العدة المستخدمة من شركة(Randox) واستخراج تركيز الكالسيوم من المعادلة التالية

تركيز الكالسيوم (mg / dl)=امتصاصية عينة المصل *التركيز القياسي

امتصاصية العينة القياسية

٤-قياس مستوى الفسفور Phosphore Level measurmant

تم قياس مستوى الفسفور في عينة المصل بالاعتماد على طريقة (Tietz,1999) وباستخدام العدة المجهزة من شركة (biolabo) واستخراج تركيز الفسفور من المعادلة التالية:-

تركيز الفسفور (mg/ dl)=امتصاصية عينة المصل- امتصاصية البلاستك *التركيز القياسي

امتصاصية العينة القياسية

٥-التحليل الاحصائيStatistical analysis

استعمل General Linear model(multivariate Analysis) في تحليل البيانات واختبرت المعنوية بين المعدلات عند مستوى الاحتمال $P\leq 0.05$ بواسطة برامج الحاسوب (SPSS19) كما تم اختبار الارتباط بين مستوى انزيم ALP ومستوى الكالسيوم Ca .

النتائج

اظهرت نتائج الدراسة الحالية والموضحة في الجدول رقم (١ و٢) حدوث ارتفاع معنوي في مستوى كلوكوز الدم (147.811±7.892) وانزيم الفوسفاتيز القلوي (١٤.٩٥٣±٣.٣١٦) بين النساء المصابات بالسكري في مرحلة سن اليأس مقارنة مع الاصحاء وفي مرحلة سن اليأس ايضا وعند مستوى معنوي P≤0.001 في حين كان مستوى الفسفور ١.٦٣٢±٠.٦٢٤ والكالسيوم(1.135± 5.939) منخفض معنوي وعند نفس مستوى الاحتمالية بالنسبة للمصابات بالسكري في سن اليأس مقارنة مع الاصحاء وفي سن اليأس ايضا. وقد بينت النتائج وجود علاقة سلبية بين مستوى الكالسيوم ومستوى انزيم الفوسفاتيز القلوي (r= -.829, p≤0.001) في حين لم يكن هناك أي فروق معنويه للمعايير المقاسة بين مرحلتي سن اليأس المبكرة والمتأخرة.

جدول رقم(١) مستوى الكلوكوز في مصل النساء في مرحلة سن اليأس.

Group	Glucose (M ± SE)
اليأس نساء اصحاء في سن (العدد= ٣٠)	**77.128 ± 2.089**
نساء مصابات بالسكري في سن اليأس (العدد= ٦٠)	***147.811±7.892**

***فروقات معنوية عند مستوى احتمالية** P≤ (0.01)

جدول رقم(2) مستويات بعض المعايير المؤثرة على العظام

المعايير / المجاميع	Phosphore M+SE (mg/dL)	Calicum M+SE (mg/dL)	ALP M+SE mg/dL
نساء اصحاء في سن اليأس	٤.٥٣٨±١.٧١٠	١٠.٢٩١±**0.163**	٢.١٩٧± ٠.٦٣٣
نساء مصابات في سن اليأس	١.٦٣٢*±٠.٦٢٤	***5.939 ±1.135**	١٤.٩٥٣*±٣.٣١٦

*معنوية عند مستوى احتمالية (0.05) P≤

جدول(٣) العلاقة بين مستوى الكالسيوم وانزيم الفوسفاتيز القلوي

Correlations

		Ca	ALP
Ca	Pearson Correlation	1	-.829**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	90	90
ALP	Pearson Correlation	-.829**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	90	90

**. Correlation is significant at $P \leq (0.05)$

جدول (٤) العلاقة بين فترتي سن اليأس وبعض المعايير المدروسة

المعايير	المجاميع	المعدل± الخطأ القياسي
Sugar	مرحلة مبكرة من سن اليأس مرحلة متأخرة من سن اليأس	113.844±48.921 137.258±70.668
calcium	مرحلة مبكرة من سن اليأس مرحلة متأخرة من سن اليأس	7.068±2.227 7.793±2.287
ALP	مرحلة مبكرة من سن اليأس مرحلة متأخرة من سن اليأس	11.248±6.515 10.018±6.795
phosphorus	مرحلة مبكرة من سن اليأس مرحلة متأخرة من سن اليأس	2.471±1.532 2.763±1.557

المناقشة

اظهرت نتائج الدراسة الحالية من ارتفاع في مستوى الكلوكوز في النساء المصابات بالسكري في مرحلة سن اليأس الذي قد يعود ذلك الى انخفاض مستوى هرمون الاستروجين في هذه المرحلة والذي له دور مهم في افراز الانسولين واستقرار مستوى الكلوكوز بالدم خصوصا بالاناث اذ يعمل الاستروجين من خلال تنظيم التعبير الجيني عبر ربط مستقبل الاستروجين الفا مع بيتا (Godsland,2005)، كما انه يوفر الحماية ضد الحساسية المفرطة تجاه الكلوكوزومقاومة الانسولين وتطور داء السكري (Brown and Clegg,2010) فان اي زيادة او نقصان للاستروجين عن مستواه الطبيعي يمكن ان يتداخل مع عملية التمثيل الغذائي العادي ويمكن ان يؤدي الى مقاومة الانسولين ومرض السكري (Nadel *et al*.,2009). وقد توافقت هذه النتيجة مع ماذكره Evan and Goldfine , (2002) بان النساء في مرحلة سن الياس والمصابات بالسكري لديهن مستوى سكر في

الدم اعلى من الاصحاء وذلك لانخفاض مستوى هرمون الاستوجين والذي يجعل خلايا الجسم اكثر حساسيه تجاه الانسولين.

بالاضافة الى ارتفاع مستوى انزيم ALP للنساء المصابات بالسكري وفي مرحلة سن الياس مقارنة مع غير المصابات وربما يعود ذلك الارتفاع الى التأثيرات التثبيطيه لهرمون الاستروجين على عملية التحول العظمي Bone turnover والذي يعتمد على العمر ودليل كتلة الجسم ايضا اذ ان الاستروجين يلعب دورا مهما في نمو العظام وكذلك في تنظيم التحول العظمي في العظام البالغة لاهميته في التحام كردوس العظام لذا تحدث زيادة كبيرة في ارتشاف العظم الاسفنجي مما يؤدي الى الفقدان العظمي وتحطيم الترتيب المعماري (شكل العظم) وتقليل طول العظام مسبباً هشاشة العظام (Deepthi *et al*,2012).

وربما يعود الانخفاض في مستوى الفسفور الى ما يسببه الاصابة بالسكري من زيادة في تدهور عدد وفعالية الخلايا البانية للعظم مما يعزز نشاط الخلايا الناقضة للعظم وبالتالي الى التأثيرات على اعادة تشكل العظام حيث ان السكري يسبب خلل في وظائف الخلايا البانية مما يؤدي الى الفشل الخلوي من خلال تمكين كولاجين غير طبيعي بالاضافة الى زيادة في الأرتشاف والتسبب بخلل في تركيب العظام وفقر في كمية المعادن المترسبة بالعظم (Wonjdee & Charoenphandhu ;2015) .

وقد يكون انخفاض مستوى الكالسيوم عائدا الى التغييرات في وظائف المبايض في المرحلة السابقه لسن اليأس مما ينتج عنه انخفاض في كتلة العظام وتغير في ايض الكالسيوم (Garton *et al*.,1996) كما للاستروجين دور في انخفاض مستوى الكالسيوم من خلال تسببه بانخفاض امتصاص الكالسيوم من قبل الامعاء والكلى (Nordin *et al*.,2004) وربما يكون انخفاض مستوى الكالسيوم نتيجة الى انخفاض في مستوى المغنيسيوم اذ يتداخل امتصاص الكالسيوم مع المغنيسيوم (Suwansakri *et al*.,2005; Satyanarayana and Chakrapani,2006)

وربما يعود انخفاض مستوى الكالسيوم الى ما يسببه الاستروجين من تاثير تثبيطي لانتاج الانترلوكين ٦ والذي بدوره يسبب تقليل امتصاص المعادن من قبل العظم كما انخفاض الاستروجين ينتج عنه زيادة في عمر الخلايا الناقضة للعظم(Garneo and Delmas,2004) ومن المعروف ان نقص الاستروجين يحفز تخليق السايتوكاينات من الخلايا البانية للعظم والوحيدة والتائية مسببه ارتشافه من خلال زيادة عدد الخلايا الناقضه وفعاليتها وبالتالي التسبب بهشاشة العظام في مرحلة سن الياس فقد اشار Riggs *et al*,(1998) الى ان ارتشاف العظم يحدث بطريقتين اما من خلال انخفاض مستوى الاستروجين او من خلال ارتفاع مستوى هرمون الباراثايرود.

ولان افراز الانسولين هي عملية بايولوجية تعتمد على توفر الكالسيوم (Miazgowski andCzekalski,1998) لهذا يتطلب ارتفاع مستوى الكالسيوم لافراز الانسولين (Miazgowski *et al*.,1997) ففي حالة مرضى السكري فان الكالسيوم ينخفض بالدم ويزداد طرحه مع البول (Ziegler,1992) فقد اشار Piepkorn *et al*.,(1992) الى ارتفاع مستوى الكالسيوم الحر في العصارة الخلويه مع انخفاض ايون الكالسيوم خارج الخليه في مرضى السكري النوع ٢ .

المصادر

Alselami,N.m.;Noureldeen,A.F.H.;Al-Ghamdi,M.A khan,J.A. and Moselhy,S.S.(2015) Bone turnover biomarkers in obese postmenop-ausal Saudi women with type-ll diabetes mellitus AFr. Health ,sci.15 (1):90-96 .

Brown, LM.; Clegg, DJ(2010). Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity.J. Steroid Biochem .Mol Biol, 122: 65-73.

Compston , jE.(2001). Sex steroids and bone physiolRev.81.419-47.

Datta,H.K.;Ng,W.F.;Wallker,J.A.(2008).The cell biology of bone metabolism. j. clin. pathol.61:577-587.

Deepthi,SK.;Narayan,A.R.and.Naidu,J.N(2012). Study of Biochemical Bone turnover Markers in postmenopausal woman Leading to Osteoporosis. Iuter, J. Appl. Biol. and Pharm.tech. 3(3):301-305.

Endres ,D.B.and Rude R.k.(2006).Mineral and bone metabolism.in:Burtis cA Ashwooder ;Bruns DE .Tietz tiext book of clinical chemistry and Molecular Diagnostics 4th ed .Elsevier-saunder pubs,st louis Mis pp 1891-1965.

Evan ,JL.and Glod fine,ID(2002).Glucose Staus in Postmenopausal Women .EndocrRev 23: 599-622.

9-Garneo, P and Delmas, PD.(2004). Bone turnover markers. In:Encyclopedia of Endocrine Diseases. Eds Martin L.California: Elsevier Inc.pp.401–13.

Garton, M.; Martin, J.; New ,S.; Lee, S.; Loveridge, N. and Milne, J.(1996) . Bone mass and metabolism in women aged 45–55.J. Clin Endocrinal (Oxf). 44:563–73.

Godsland, IF.(2005). Oestrogens and insulin secretion.J. Diabetologia ,48:2213–2220.

Kind,PR.and King ,E.J(1954) .Estimation of plasm Phosphatase by determination of hydrolysed phenol withamino-antipyrine.J.clin .path 7:322-326.

LeidigBruckner,G.;Grobhok,S.;Bruckner,T.;Scheidt-Nave,C.and Nawroth,P.(2014).Prevalence and determinants of Osteoporosis in Patients with type1 and type 2 diabetes mellitus.J.Biomed Central.Endocrine Disorders.14:33.

Mastrandrea, LD.; Wactawski-Wende, J.; Donahue, RP.; Hovey, KM.; Clark, A.andQuattrin, T.(2008). Young women with type 1 diabetes have lower bone mineraldensity that persists over time. Diabetes Care, 31(9):1729–1735.

Miazgowski ,T.; Andrysiak-Mamos, E.; Pynka, S.; Gulinska, M.and Czekalski, S.(1997).The evaluation of bone mineral density and selected markers of bone turnover in patients with insulin dependent diabetes mellitus. Przegl Lek .54: 533-9.

Miazgowski, T.and Czekalski ,S.(1998). A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. Osteoporos Int,8: 399-403.

Mohammed, O. M. ; Ahmed, M. A. and Shara, K. N. (2012). "evaluation of serum, chromium, vanadium, and selenium levels in type 2 diabetic patients in Sulaimania city" the Iraqi postgraduate medical journal, 11(3): 402-410.

Nadal, A.; Alonso-Magdalena, P.; Soriano, S.; Ropero, B.and Quesada, I.(2009). The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. J Physiol. 587:5031–7

Nordin, BC.; Need, AG.; Morris, HA.; Oloughlin ,PD.and Horowitz,M.(2004). Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. Am J Clin Nut ,80:998–1002.

Piepkorn, B.; Kann, P.; Forst, T.; Andreas, J.; Pfutzner, A .and Beyer, J.(1997). Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. Horm Metab Res,29: 584-91.

Qureshi,H.J.;Hussain,G.;Jafary,.A.;Bashir,M.U.;Latif,Nand Riaz, Z. (2010). Calcium status in premenopausal and postmenopausal women. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.22(2):143-145.

Ray,S.B.C. and chauhan,U.P.S.(1967).Anal Biochem.20:155.

Riggs, B.L.; O'Fallon, W.M.; Muhs, J.; O'Connor, M. K.; Kumar, R. and Melton, L.J. (1998). 3rd. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. Journal of Bone and Mineral Research 13(2): 168-74.

Satyanarayana, U and Chakrapani ,U. (2006).Biochemistry. Books and Allied Publishers, Kolkata 2006. Chapter 18: 403-413.

Sreekantha, S.T.G.; Vinash, S.S.; Manjunatha, Goud, B.K.; Remya, S.G.K.; Rangaswamy, R. and Tey,R.V.(2011).Magnesium and Calcium Levels in Early Surgical Menopause. J. Clinical and Diagnostic Research,5(1):55-57.

Suwansakri, J.; Vattanawaha, A.and Wiwanitkit, V.(2005). Serum magnesium level in diabetic and osteoporosis risk Thai female subjects. Internet J Lab Med ,1(1):1-4.

Tiet z, N.W.(1982).Fundamental of clinic chemistry .2ed Philadelphia:saun;p240.

Varma,m.;Paneri,S.and Badi,P.(2005).Correlative Study of bone related Biochemical parameters in Normal post menopausal women and hyperglycemic Postmenopausal women .Biomed, Res,J.16(2):129-132.

Wonjdee, K. and Charoenphandhu N.(2015).Update on type2 diabetes –related osteoporisis .world.j.Diabetes 6(5);673 -678.

Ziegler, R. (1992). Diabetes mellitus and bone metabolism. Horm Metab Res Suppl , 26: 90-4.