دراسة مستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (IGF-I) وعلاقته مع بعض المعايير في مرضى داء السكري غير المعتمد على الانسولين

حيدر كامل زيدان , رفاه سليم حسن

جامعة بابل / كلية العلوم

الخلاصة:

تهدف الدراسة الى التعرف على مستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1(IGF-I)في مرضى داء السكري غير المعتمد على الانسولين حيث تم تقيم مستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -I(IGF-I) وعلاقته مع بعض المعايير مثل (دليل كتلة الجسم، وكلوكوز مصل الدم الصيامي، والهيموغلوبين السكري HbA_{1c}، والبروتين البولي المجهري) في مرضى داء السكري النوع الثاني Typ2 DM ، وتبين ان هناك انخفاض معنوي ($p<0.05$) في مستويات عامل IGF-I في المرضى مقارنة بالاصحاء. ووجود ارتفاع معنوي ($p<0.05$) في مستويات كل من كلوكوز مصل الدم الصيامي، والهيموغلوبين السكري، والبروتين البولي المجهري مقارنة مع الاصحاء. وعدم وجود فروقات معنوية ($p<0.05$) في مستويات دليل كتلة الجسم. وعند تقيم العلاقات في ما بين المعايير وجد هنالك علاقة معنوية($P<0.05$) بين مستويات عامل النمو IGF-I والهيموغلوبين السكري HbA_{1c} للذكور والاناث وبين عامل النمو ومدد الاصابه في الاناث ، وكذلك بين مستويات عامل النمو والبروتين البولي المجهري في الذكور. وغير معنوية في مستويات عامل النمو والبروتين البولي المجهري في الاناث، وكذلك بين عامل النمو وكلوكوز مصل الدم الصيامي للذكور والاناث وغير معنويه بين عامل النمو ومدد الاصابة للذكور. نستنتج من الدراسة وجود انخفاض في مستويات عامل النمو المشابة لهرمون الانسولين -I (IGF-I) اعتمادا على مده الاصابة لدى مرضى السكري النوع الثاني ووجود علاقات مختلفة مع معايير دليل كتلة الجسم والكلوكوز وHbA1C والبروتين البولي المجهري .

Abstract

This study was performed to assessment the Insulin-like growth factor – I levels in the non insulin dependent diabetic patient and its relationship with other parameters like (body mass index, fasting blood glucose, Glycocylated hemoglobin HbA_{1c} and microalbuminuria) . In the type II diabetic patients, the results have showen Low significant ($p<0. 05$) in the levels of IGF-I in the patients compared with control groups. And there was significant elevations ($p<0.05$) in the levels of fasting blood glucose, glycated hemoglobin and microalbuminuria compared with contral groups. Body mass index appear no significant differences ($p<0.05$) . The assessment of relationship between parameters have shown significant correlation between levels of IGF-I and glycated hemoglobin HbA_{1c} in male and female and also between IGF-I levels and duration in female and microalbuminuria in male, no significant in female between IGF-I levels and microalbuminuria. And no significant between IGF-I and F.B.G. in female and male , Duration of diabetes in male.we conclude that decline in the levels of IGF-I dependent on duration of diabetes in non insuline dependent diabetic patients found different correlations among B.M.I. , F.B.G. , HBA1C and microalbuminuria .

1-المقدمة Introduction

يعرف داء السكري بانه متلازمة تتصف باضطراب الايض وارتفاع شديد في تركيز سكر الدم فوق المعدل الطبيعي نتيجة نقص في افراز هرمون الانسولين او حساسية الانسجة للانسولين او كلاهما (World Health Organization, 2011) .

هنالك نوعين من الانظمة الهرمونية المهمة المنظمة لايض الكلوكوز هي الانسولين Insulin وعامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -I (Insulin – like growth factor – I)، ويعد عامل النمو IGF-I الثاني بعد هرمون الانسولين في تاثيره الخافض لسكر الدم. (Janssen and Lamberts, 2002)

إنَّ عامل النمو IGF-I عبارة عن هرمون عديد الببتيد يتألف من 70 حامض اميني وله وزن جزئي يقدر بـ 7,649 Da (Laron, 2001) .

لـ IGF-I تاثيرات غير مباشرة على نمو العديد من خلايا وانسجة الجسم، وهو عنصر من عائلة كبيرة متشابهة جداً فيما بينها والتي تتشابه جداً مع نسبة الانسولين (Phillips *et al.*, 1990) , وقد وجد العالمان Humble Rinderknecht , سنة (1978) ان تسلسل الاحماض الامينية IGF-I مشابه بنسبة 48% لهرمون الانسولين الاولي البشري Human proinsulin hormone لذلك اطلق عليه مصطلح " شبيه الانسولين ", يفرز بصورة رئيسة من الكبد liver حيث ان المسيطر على افرازه حالة الجسم التغذوية، وبعض الهرمونات الاخرى مثل هرمون النمو GH والذي يعد الاكثر تاثيراً وهرمون الانسولين والثايروكسين والستيرويدات الجنسية(Phillips *et al.*, 1990; Bunomo and Baile, 1991)

يلعب عامل النمو IGF-I دوراً مهماً في عملية البناء والتاثير المحرض للنمو والذي يقوم به عادة هرمون النمو GH، كما ويمتلك تاثير يشبه تأثير الانسولين على الجسم (Khandwala *et al.*, 2000)

يتم نقل وتنظيم عامل النمو IGF-I من قبل مجموعة من البروتينات الرابطة له وهي (IGFBPs) IGFs Binding Proteins وهي ستة انواع، والاكثر شيوعاً من بين هذه البروتينات هو النوع الثالث (IGFBP-3) حيث ان غالبية الـ IGF-I في مجرى الدم مرتبط بهذا النوع، مكوناً معقدات غير قادرة على العبور من خلال البطانة الوعائية endothelium (Ezzat *et al.*, 2008)

في الدم، حيث يتحكم بطول مدة بقائه وفعاليته الحيوية IGF-I من 75% تقريباً (IGFBP-3)يحمل البروتين والعمر Race والعرق gender باختلاف الجنس IGF-I ,تختلف مستويات عامل النمو (Laron, 2001) age (Henderson *et al.* 2006).

ان لمستويات عامل النمو IGF-I تاثيرات على حساسية الانسولين (insulin sensitivity) فقد لوحظ بان مستويات IGF-I و IGFBP-3 ربما تتغير في حالات مقاومة الانسولين insulin resistance وداء السكري النوع الثاني (Clauson *et al.*, 1998) .

2-المواد وطرائق العمل Materials & Methods

تم اجراء الجزء العملي من هذا البحث في مستشفى مرجان التخصصية التعليمية / مركز السكري في محافظة بابل، اذ تم جمع (76) عينة دم وبول لاشخاص مصابين بالنمط الثاني من داء السكري (Type II DM) ، اشتملت (36) ذكراً، و (40) انثى، تراوحت اعمارهم بين (35 – 65) سنة وقد تم اخذ معلومات من المريض مثل الاسم، العمر، مدة الاصابة بداء السكري، وجود امراض اخرى،أيضاً تم قياس الطول والوزن للمريض.

ثم قسمت عينة الدارسة بحسب مدة الاصابة الى اقل من 5 سنوات، وفوق 5 سنوات ولغاية 10 سنوات, وفوق 10سنوات ولغاية 15 سنة، واكثر من 15 سنة/ كما تم جمع (20) عينة دم وبول لاشخاص اصحاء (10) ذكور، و (10) اناث، تتراوح اعمارهم بين (35 – 65) سنة لغرض اجراء المقارنة مع مجموعة المرضى.

جمعت عينات الدم من الاصحاء والمرضى، حيث تم سحب (6 ml) من الدم في حالة الصيام من 8 – 12 ساعة وفي وضعية الجلوس من الوريد المرفقي،و قسم الدم الى جزئين :

الجزء الاول : وضع (3ml) في أنابيب بلاستيكية معقمة وجافة، مع تركها نصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة، بعد ذلك تم فصل المصل بجهاز الطرد المركزي (centrifuge) بسرعة 3000 دورة بالدقيقة ولمدة 10 دقائق، لاجراء الفحوص المختبرية عليه.

الجزء الثاني: من الدم (3 ml) فقد وضعت في انابيب حاوية على مواد مانعة للتخثر EDTA tube لاجراء فحص الـ HbA_{1c} . شملت الفحوص المختبرية قياس مستويات السكر بالدم بطريقة

إختبار اللون الأنزيمية enzymatic color test باستخدم طقم (kit) من نوع (Rondo. United Kingdom) Laboratories, Ltd, Co. Antrim, كما تم استخدم طقم (stanbio marker mad in USA) Kit لقياس معدل الهيموغلوبين السكري HbA1c بطريقة قياس اللون الكمي (quautitative colrimetric) ايضاً قياس مستويات عامل النمو IGF-I بطريقة مناعية تعرف بـ ELISA (enzyme – linked immunosorbent assay) باستخدام طقم من شركة (Demeditec IGF-I Eazyme immunoassay kit) الالماني المنشأ، وجهاز ELISA Reader نوع (microspectrophotometer الامريكي المنشأ). كما تم حساب دليل كتلة الجسم بتقسيم الوزن (كغم) لكل شخص على مربع الطول (م) اما عينات البول الماخوذة من المصابين فقد تم تقدير مستوى البروتين البولي المجهري microalbuminuria فيها، باستخدام شرائط غمس من شركة روش الالمانية Roche Diagnostics Gmbh.

التحليل الاحصائي Statistical Analysis

تم اجراء التحليل الاحصائي باستخدام النظام الاحصائي (SPSS) النسخة الثالثة عشرة(Version 13) وذلك باستخدام جدول تحليل البيانات وحيد الاتجاه (One – Way ANOVA). لبيان المعدلات means والخطا المعياري (S.E) Stander Erorr ومقارنة مع مجموعة السيطرة تحت مستوى معنوي $p<0.05$ و $p<0.005$ و $p<0.001$ واستخراج معامل الارتباط (r) Correlation Coefficient لبيان العلاقات الخطية باستخدام اختبار الانحسار الخطي Liner Regression لكل علاقة.

3- النتائج Results

3-1 مستويات كلوكوز مصل الدم Serum Blood Glucose Levels

بينت النتائج التي تم الحصول عليها من خلال الفحوص التي اجريت على عينات دم المرضى اختلافات معنوية في مستويات كلوكوز مصل الدم مقارنة بالاشخاص الطبيعيين، فقد بينت النتائج الخاصة بالاناث المصابات وجود زيادة معنوية عند مستوى ($p<0.005$) لمدتي الاصابة اقل من 5 سنوات، واكثر من 15 سنة، ووجود زيادة معنوية عند مستوى ($p<0.001$) لمدتي الاصابة من 5 – 10 سنوات، ومن 10 – 15 سنة مقارنة بالاناث الطبيعيات جدول (1).

اما بالنسبة للذكور المصابين فقد بينت النتائج وجود زيادة معنوية للمستوى ($p<0.05$) لمدتي الاصابة اقل من 5 سنوات، ومن 10 – 15 سنة ووجود زيادة عند المستوى ($p<0.005$) و ($p<0.001$) لمدتي الاصابة من 5 – 10 سنوات، واكثر من 15 سنة على التوالي مقارنة بالذكور الاصحاء جدول (2).

3-2 دليل كتلة الجسم Body Mass Index (BMI)

أظهرت النتائج الخاصة بمعدلات دليل كتلة الجسم عدم وجود اية فروقات معنوية لكلاً من الاناث والذكور المصابين بداء السكري النوع الثاني مقارنة بالاناث الطبيعيات، والذكور الطبيعيين كما في جدول (1) ، (2) على التوالي.

3-3 معدل مستويات الهيموغلوبين السكري Glycated hemoglobin (HbA_{1c})

اوضحت النتائج الخاصة بقياس الهيموغلوبين السكري (HbA_{1c}) للاناث المصابات وجود زيادة معنوية عند مستوى ($p<0.05$) ، ($p<0.005$) لمدتي الاصابة اقل من 5 سنوات، ومن 5 – 10 سنوات على التوالي،

ووجود زيادة معنوية عند مستوى ($p<0.001$) لمدتي الاصابة من 10 – 15 سنة ، واكثر من 15 سنة مقارنة بالاناث الطبيعيات جدول (1).

اما بالنسبة للذكور المصابين فقد اوضحت النتائج عدم وجود تغيرات معنوية لمدة الاصابة اقل من 5 سنوات، ومن 10 – 15 سنة، واكثر من 15 سنة مقارنة بالذكور الطبيعيين، في حين كانت هناك زيادة معنوية عند مستوى ($p<0.005$) لمدة الاصابة من 5 – 10 سنوات مقارنة بالذكور الطبيعيين جدول (2).

3-4 عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين Insulin – like growth factor – I

بينت النتائج الخاصة بقياس مستويات عامل النمو IGF-I للاناث المصابات والذكور المصابين عدم وجود تغيرات معنوية لمدة الاصابة اقل من 5 سنوات لكلا الجنسين مقارنة بالاناث الطبيعيات والذكور الطبيعيين جدول (1) ، (2) في حين كان هناك انخفاض معنوي في مستويات عامل النمو IGF-I في كل من الاناث المصابات والذكور المصابين عند مستوى ($p<0.05$) لمدة الاصابة من 5 – 10 سنوات، ومن 10 – 15 سنة، واكثر من 15 سنة مقارنة بالاناث الطبيعيات والذكور الطبيعيين جدول (1) , (2).

3-5 مستويات البروتين البولي ألمجهري Microalbuminuria

أظهرت النتائج الخاصة بقياس مستويات البروتين البولي ألمجهري للإناث المصابات عدم وجود تغييرات معنوية لمدتي الإصابة اقل من 5 سنوات, ومن 5-10 سنوات مقارنة بالإناث الطبيعيات, في حين كان هناك زيادة معنوية عند مستوى ($p<0.05$) و ($p<0.005$) لمدتي الإصابة من 10-15 سنة, وأكثر من 15 سنة على التوالي مقارنة بالإناث الطبيعيات جدول (2).

أما فيما يخص الذكور المصابين فلم تظهر أية فروقات معنوية لمدتي الإصابة اقل من 5 سنوات, ومن5-10 سنوات مقارنة بالذكور الطبيعيين, في حين كان هناك زيادة معنوية عند مستوى ($p<0.005$) و ($p<0.001$) لمدتي الإصابة من 10-15 سنة, وأكثر من 15 سنة على التوالي مقارنة بالذكور الطبيعيين جدول (1).

(جدول1) : العلاقه بين بعض المعايير ومدد الاصابة بداء السكري النوع الثاني لدى الاناث

مدة المرض(سنه) / الدلائل	الأناث الطبيعيات N=10	5 سنوات فأقل N=10	اكثر من 5 سنوات ولغاية 10 سنوات N=10	اكثر من 10 سنوات ولغاية 15 سنه N=11	اكثر من 15 سنة N=9
معدل مستويات سكر الكلوكوز في الدم (mmol/L)	4.79±0.218	9.97±1.44**	11.2±1.23***	11.26±1.094***	13.46±1.04**
معدل مستويات دليل كتلة الجسم (kg/m^2)	30.83±2.23	31.88±0.81	30.01−±2.45	28.3±3−1.39	32.34±1.72
معدل مستويات الهيموكلوبين السكري Hba1c(%)	5.11±0.38	7.1±0.36*	8.07±0.47**	8.66±0.25***	8.29±1.08***
معدل مستويات عامل النمو المشابة لهرمون الانسولين – 1 (ng/ml)	369.8±18.34	361.8±14.84	311.63±17.56*	312.76±11.58*	309.7±9.22*
معدل مستويات البروتين البولي المجهري(mg/l)	10.0±2.67	16.0±9.68	25.6−±10.55	35.45±9.28*	57.7−±11.64**

(المعدل ±الخطأ القياسي S.E)

*فرق معنوي P<0.05

**فرق معنوي P<0.005

***فرق معنوي P<0.001

جدول (2) : العلاقه بين بعض الدلائل ومدد الاصابة بداء السكري النوع الثاني في الذكور

مدة المرض(سنه) / الدلائل	الذكور الاصحاء N=10	5 سنوات وأقل N=10	اكثر من 5 سنوات ولغاية 10 سنوات N=9	اكثر من 10 سنوات ولغاية 15 سنه N=9	اكثر من 15 سنة N=8
معدل مستويات سكر الكلوكوز في الدم (mmol/L)	4.56±0.142	8.9±1.15*	10.64±-4.69**	9.27 ±1.12*	12.27±1.36***
معدل مستويات دليل كتلة الجسم (kg/m^2)	29.02±-1.36	30.5±-1.1	29.52±1.52	28.13±-1.48	28.79±0.94
معدل مستويات الهيموكلوبين السكري (%)Hba1c	5.74±-0.37	6.48±0.48	8.12±-0.44**	6.77±0.82	7.06±0.57
معدل مستويات عامل النمو المشابة لهرمون الانسولين – 1 (ng/ml)	374.36±8.97	318.16±19.82	310.2±14.7*	308.69±18.94*	311.48±14.9*
معدل مستويات البروتين البولي المجهري(mg/l)	8.5±-3.4	21.25±11.56	37.77±9.39	30.0±15.89**	64.29±11.09**

(المعدل ±الخطأ القياسي S.E)

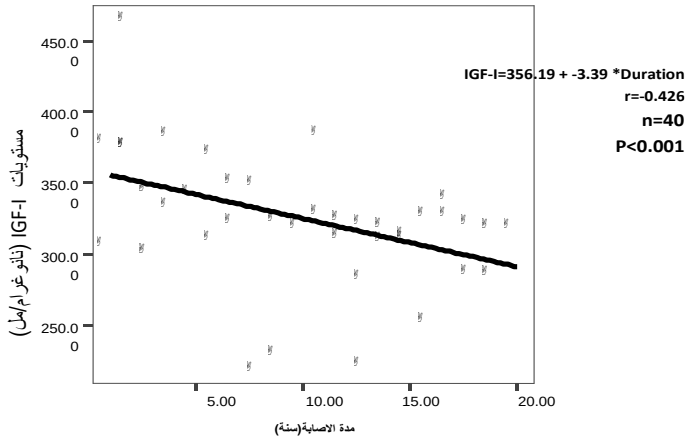
*فرق معنوي P<0.05

**فرق عالي المعنويه P<0.005

***فرق عالي المعنويه P<0.001

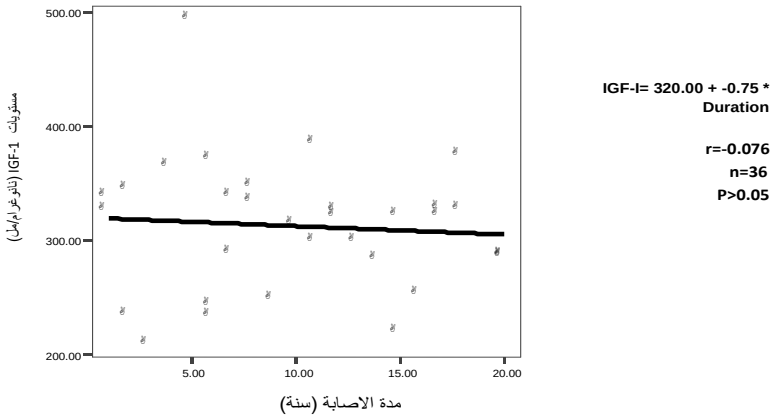
3-6 العلاقات بين المتغيرات The relationship between parameters

3-6-1 العلاقة بين مدة الإصابة Duration (سنة) ومستويات عامل النمو المشابه هرمون الأنسولين-1 (IGF-I) (ng/ml).



شكل(1-A) العلاقة بين مدة الاصابة (سنة) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) في الاناث المصابات.

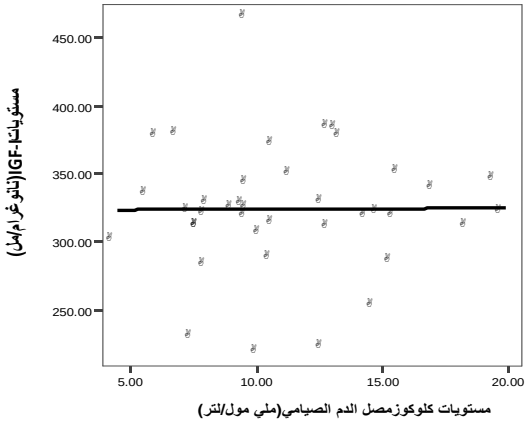
واضحت العلاقة وجود فرق معنوي سالب p<0.001 بين مدة الاصابة (سنة) وبين مستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نونوعرام / مل) لدى الاناث المصابات وكانت المعادلة الخطية فيما بينهما IGF-I=356.19+-3.39*Duration ومعامل الارتباط r=(-0.426) .



شكل(1-B) العلاقة بين مدة الاصابة Duration (سنة) وعامل النمو المشابه هرمون الانسولين 1- (نانوغرام/مل) في الذكور المصابين .

اوضحت العلاقة عدم وجود فرق معنوي P> 0.05 بين مدة الاصابة Duration (سنة) ومستويات عامل النمو المشابة لهرمون الانسولين – 1 (نانو غرام / مل) .لدى الذكور المصابين وكانت المعادلة الخطية فيما بينهما IGF-I=320.00+-0.75*Durationومعامل الارتباط r يساوي (-0.076) .

3-6-2 العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ألصيامي (ملي مول/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الأنسولين-1 IGF-I (نانوغرام/مل)

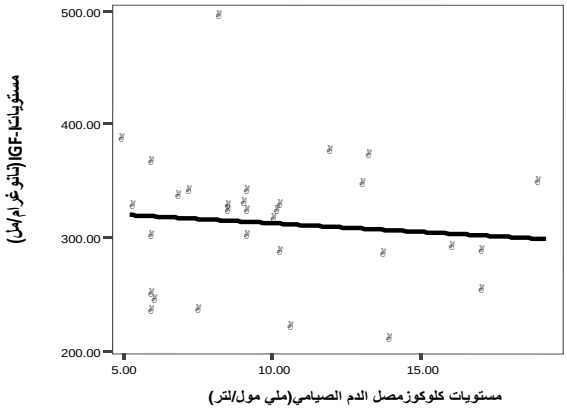


IGF-I = 323.46 +.08 * F.B.G

r=0.07
n=40
p>0.05

شكل (A-2) العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم الصيامي (ملي مول/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) في الاناث المصابات .

اوضحت العلاقة عدم وجود فرق معنوي P>0.05 بين مستويات كلوكوز مصل الدم الصيامي (ملي مول/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) لدى الاناث المصابات وكانت المعادلة الخطية فيما بينهما IGF-I=323.46+0.08*F.B.G ومعامل الارتباط r=(0.07)



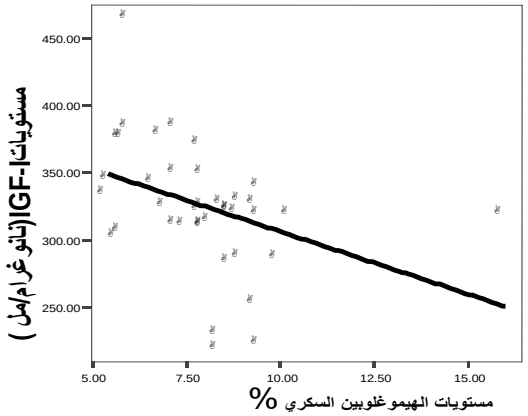
IGF-1= 328.05 + -1.53 * F.B.G

r=-0.1
n=36
p>0.05

شكل(B-2) العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم الصيامي (ملي مول/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه هرمون الانسولين 1- (نانوغرام/مل) في الذكور المصابين .

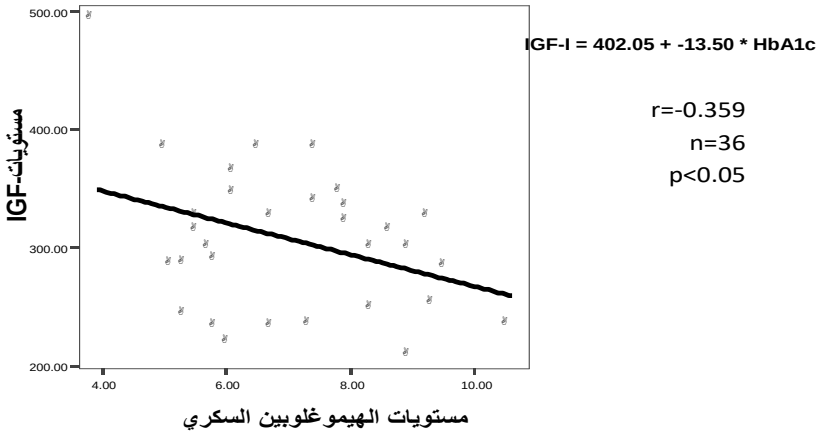
اوضحت العلاقة عدم وجود فرق معنوي P> 0.05 بين بين مستويات كلوكوز مصل الدم الصيامي (ملي مول/لتر) ومستويات عامل النمو المشابة لهرمون الانسولين – 1 (نانو غرام / مل) . لدى الذكور المصابين وكانت المعادلة الخطية فيما بينهما .F.B.G * 1.53 -+ 328.05=IGF-I ومعامل الارتباط r يساوي (0.1-) .

3-6-3 العلاقة بين مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c % ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الأنسولين-1 IGF-I (نانوغرام/مل)



شكل(A-3) العلاقة بين مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c % ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) في الاناث المصابات .

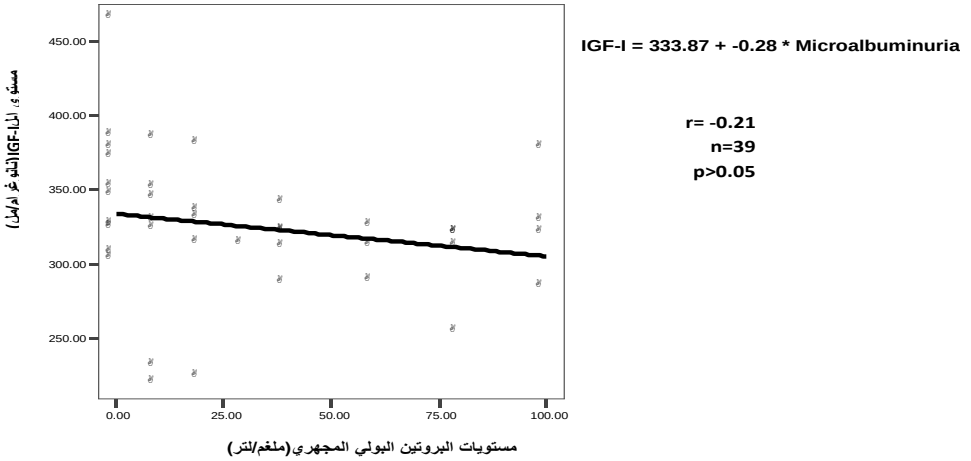
اوضحت العلاقة وجود فرق معنوي سالب P<0.05 بين مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c% ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) لدى الاناث المصابات وكانت المعادلة الخطية فيما بينهما IGF-I=305.71+2.32*HbA1c ومعامل الارتباط r يساوي (0.377-) .



شكل (B-3) العلاقة بين مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c% ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) في الذكور المصابين .

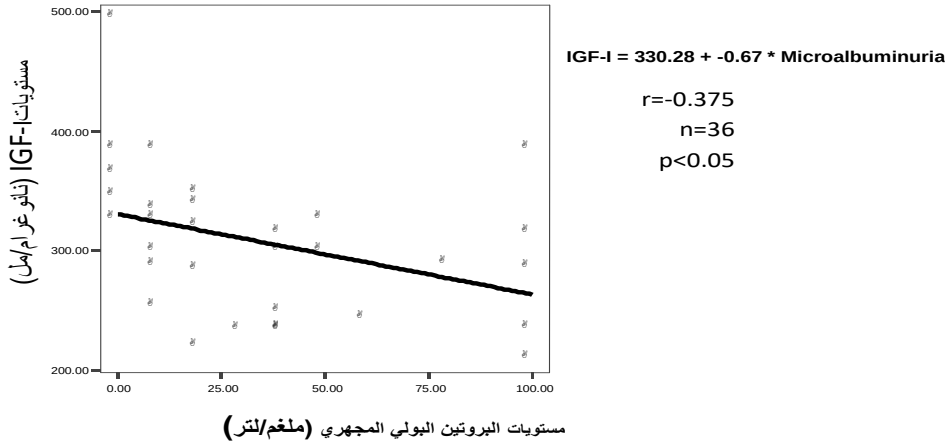
اوضحت العلاقة وجود فرق معنوي سالب P>0.05 بين مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c% ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين - 1 (نانوغرام/مل)لدى الذكورالمصابين وكانت المعادلة الخطية IGF-I=256.35+7.83*HbA1c فيما بينهما ومعامل الارتباط r = (0.359-) .

3-6-4 العلاقة بين مستويات عامل النمو المشابه لهرمون الأنسولين-1 IGF-I (نانوغرام/مل) وبين مستويات البروتين البولي ألمجهري (ملغم/لتر)



شكل(4-A) العلاقة بين مستويات البروتين البولي المجهري (ملغم/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) في الاناث المصابات .

اوضحت العلاقة عدم وجود ارتباط معنوي P>0.05 بين مستويات البروتين البولي المجهري (ملغم/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين- 1(نانوغرام/مل) لدى الاناث المصابات وكانت المعادلة الخطية فيما بينهم IGF-1=333.87+-0.28*Microalbuminuria ومعامل الارتباط r=(-0.21) .



شكل (4-B) العلاقة بين مستويات البروتين البولي المجهري (ملغم/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين -1 (نانوغرام/مل) في الذكور المصابين.

اوضحت العلاقة وجود ارتباط معنوي سالب p<0.05 بين مستويات البروتين البولي المجهري (ملغم/لتر) ومستويات عامل النمو المشابه لهرمون الانسولين-1 (نانوغرام/مل) لدى الذكور المصابين وكانت المعادلة الخطية فيما بينهم IGF-I=307.79+0.12*Microalbuminuria ومعامل الارتباط r=(-0.375)

4- المناقشة Discussion

4-1 مستويات كلوكوز الدم ألصيامي Fasting blood glucose

بينت النتائج التي تم الحصول عليها وجود ارتفاع معنوي في مستويات كلوكوز مصل الدم ألصيامي F.B.G. لكل من الإناث والذكور المصابين بداء السكري النوع الثاني (Type IIDM) جدول (1) , (2), ولمدد الإصابة كافة مقارنة بالإناث الطبيعيات والذكور الطبيعيين على التوالي.

أن المستويات الطبيعية لكلوكوز الدم ألصيامي هي اقل من 126 ملغرام/ديسيلتر أو اقل من (7.0 ملي مول/لتر) (ADA ,2012), حيث كانت مستويات كلوكوز مصل الدم ألصيامي للمرضى المصابين أعلى من هذا المستوى, ويعود سبب هذا الارتفاع ربما إلى وجود مقاومة الأنسولين (Insulin resistance) من قبل الخلايا الهدف, أو إلى قلة إفراز الأنسولين من قبل خلايا بيتا في البنكرياس(WHO and IDF ,2006). مما يؤدي إلى مستويات ارتفاع سكر الدم hyperglycemia نتيجة أنتاج الكلوكوز من الكبد وتحفيز عملية تحلل الكلايكوجين بالتالي تحصل الزيادة في مستويات السكر في الدم (Bluestone,2010 ;Michael *et at*,2000).

4-2 دليل كتلة الجسم Body Mass Index

أوضحت النتائج التي تم الحصول عليها عدم وجود أي اختلافات معنوية في معادلات دليل كتلة الجسم في كلاً من الإناث المصابات والذكور المصابين بداء السكري النوع الثاني جدول (1) , (2). مقارنة بالأشخاص الأصحاء. وهذا يتوافق مع دراسة أخرى من حيث عدم وجود فروقات معنوية بدليل كتلة الجسم بين الأصحاء والمصابين (Al-Saadi,2005). بالرغم من ان النتائج التي تم الحصول عليها تقع بين الوزن الزائد Over weight (25.0-29.9) والسمنة Obesity (30.0-34.9), حيث تعتبر زيادة الوزن والسمنة من عوامل الخطر الرئيسة للإصابة بداء السكري, إذ تؤدي السمنة المزمنة إلى زيادة مقاومة الأنسولين الذي يمكن ان يتطور إلى نشوء داء السكري من النوع الثاني (Eberhart *et al* .,2004; Camastra *et al*.,1999)

4-3 مستويات الهيموغلوبين السكري (Glycated hemoglobin levels (HbA1c)

بينت النتائج التي تم الحصول عليها وجود ارتفاع معنوي في مستويات هيوغلوبين السكري في الإناث المصابات جدول (1)ولمدد الإصابة كافة مقارنة بالإناث الطبيعيات, وكذلك الحال بالنسبة للذكور المصابين هناك ارتفاع معنوي لمدة الإصابة من 5-10 سنوات جدول (2) مقارنة بالذكور الطبيعيين.

ان جزيئات الهيموغلوبين توجد في خلايا الدم الحمراء التي تحمل الأوكسجين من الرئات إلى أنسجة الجسم, وبسبب ان الدم يدور في الجسم لذا فان جزيئات السكر ترتبط بالهيموغلوبين, وبما ان مرضى السكري توجد لديهم مستويات مرتفعة من سكر (الكلوكوز) في الدم لذا فان عدد اكبر من جزيئات الكلوكوز سوف ترتبط بالهيموغلوبين بعمليةglycation مما يؤدي إلى ارتفاع نسبة الهيموغلوبين السكري A1c في الدم (Xie *et al*.,2007).وبما ان اغلب المرضى كانت لديهم قيمة ال HbA1c اكبر أو تساوي من 6.5% فان هذا يدل على السيطرة الرديئة (bad control) على مستوى سكر الدم. هذا وقد توافقت نتائج البحث مع العديد من الدراسات التي أكدت بارتفاع مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c لدى المصابين بداء السكري النوع الثاني, إذ وجد Shahid وMahboob (2009) ارتفاع مستويات HbA1c في مرضى داء السكري النوع الثاني, إذ بلغت نسبة HbA1c للمرضى ذوي الضغط الطبيعي 7.4% وذوي الضغط المرتفع 8.15% . كذلك وجد Buyukbese وجماعته (2004) ارتفاع مستويات HbA1c في النساء البدينات المصابات بداء السكري النوع

الثاني حيث بلغت النسبة 8.08% . إما بالنسبة للذكور المصابين فلم يكن هناك اختلاف معنوي لفترة الإصابة اقل من 5 سنوات, ومن 10–15 سنة, وأكثر من 15 سنة. ويعزى ذلك السبب إلى السيطرة الجيدة على مستوى سكر الدم (good control) لدى بعض المصابين وإتباع الحمية والتزام العلاج بالأدوية ذات التأثير الخافض لسكر الدم (Larsen *et al.*,1990).

4–4 مستويات عامل النمو المشابه لهرمون الأنسولين (IGF–I)

Insulin like Growth factor-I

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها وجود انخفاض معنوي في مستويات عامل النمو المشابه لهرمون الأنسولين (IGF–I) في الإناث والذكور المصابين بداء السكري النوع الثاني جدول (1) (2). ولمدة الإصابة من 5–10 سنوات, ومن 10–15 سنة, وأكثر من 15 سنة مقارنة بالأشخاص الأصحاء, وقد كانت نتائج هذا البحث مختلفة مع النتائج التي حصل عليها الباحث Zarghami وجماعته (2009) حيث وجد ارتفاع معنوي في مستويات عامل النمو الكلي Total IGF–I ويعزى سبب ذلك إلى إن التركيز الإجمالي لل IGF–I لا يعكس بالضرورة فعاليته الحيوية. إما بالنسبة إلى نتائج البحث فربما يعود السبب في انخفاض مستويات عامل النمو IGF–I إلى تأثير بعض الهرومونات على تركيز IGF–I, فمن المعروف بان مستويات هرمون النمو GH levels تكون عالية في مرضى داء السكري بالتالي ستكون هناك مقاومة لفعل هرمون النمو GH resistance في أنسجة الكبد مما يؤدي إلى قلة إنتاج IGF–I وانخفاض مستوياته في الدم حيث ان هرمون النمو GH يعتبر من أهم الهرمونات التي تحفز الكبد لأنتاج IGF–I (Colao *et al.*,2008),ومن الهرمونات الاخرى المهمة في تنظيم إنتاج عامل النمو IGF–I هو هرمون الانسولين insulin حيث ان له دور في تنظيم تركيز IGF–I من خلال التغيرات في هرمون النمو GH المرتبط بالكبد ,كما ان للأنسولين دور في تحفيز إنتاج الأحماض الامينية amino acids الخاصة بعامل النمو IGF–I, وبما ان الأنسولين يكون إفرازه قليل أو هناك مقاومة لفعله insulin resistance بالتالي سوف يؤثر على كمية IGF–I المنتجة في الكبد, مما يعتبر عامل إضافي في انخفاض مستوياته في الدم (Houston and Neill ,1991)

ان نتائج هذه الدراسة جاءت متوافقة مع دراسة سويدية قام بها الباحث Clauson وجماعته (1998) على (151) شخص مصاب بداء السكري النوع الثاني حيث وجد ان مستويات ال IGF–I تنخفض انخفاضاً معنوياً بازدياد مدة المرض (diabetes duration) وزيادة مستويات كلوكوز مصل الدم كما وجد Livingstone وFerns (2003) زيادة في مستويات البروتينات الرابطة لعامل النمو (IGDBPs) في مرضى داء السكري النوع الثاني وهذا بالتالي يؤدي نقصان في مستويات عامل النمو IGF–I الحرة الموجودة في مصل الدم لذا سوف يقلل من تأثيره المشابه لفعل الأنسولين ويؤثر على ارتفاع سكر الدم hyperglycaemia . إما في حيوانات التجربة فقد وجد Baxter و Scott (1986) انخفاض معنوي في مستويات عامل النمو IGF–I وهرمون النمو المرتبط بالكبد في الجرذان المصابة بداء السكري التي تعاني من نقص هرمون الأنسولين, وهذا يشير إلى دور الأنسولين في تنظيم تركيز IGF–I.

5–4 مستويات البروتين البولي ألمجهري Microalbuminuria Levels

أوضحت النتائج التي تم الحصول عليها وجود ارتفاع معنوي في مستويات البروتين البولي ألمجهري في كل من الإناث المصابات والذكور, المصابين بداء السكري النوع الثاني, ولمدة الإصابة من (10–15) سنة, وأكثر من 15 سنة مقارنة بالأشخاص الأصحاء جدول (1), (2).

يعتبر البروتين البولي ألمجهري كمؤشر للاعتلال الكلية الوشيك, و يعكس سلامة وظيفة النبيب الكلوي (Gross *et al* , 2005), ويمثل علامة جيدة للاعتلال القلبي الوعائي Cardiovascular morbidity وحصول وفيات في مرضى داء السكري بكلا نوعيه (Varghese *et al.*,2005) وتوافقت نتائج هذه الدراسة مع العديد من الدراسات التي وضحت ارتفاع مستويات البروتين البولي ألمجهري لدى المصابين بداء السكري بكلا نوعيه, اذ وجد Ahmedian وجماعته (2005) ارتفاع مستويات البروتين البولي ألمجهري لدى المصابين بداء السكري النوع الثاني حيث بلغت نسبة ارتفاع البروتين البولي ألمجهري في كراتشي في باكستان 34% من المرضى وفي قطاع غزة لاحظ Altibi (2007) ان ارتفاع مستويات البروتين البولي ألمجهري تقدر ب 22.2% بين مرضى النوع الثاني, وفي الدراسة التي قام بها الباحث الياباني Yokoyama وجماعته (2007) وجد ان نسبة ارتفاع البروتين البولي ألمجهري في اليابانيين المشخص لديهم داء السكري النوع الثاني تقدر ب 32% .

إما بالنسبة للمصابين من الإناث والذكور لمدد الإصابة اقل من 5 سنوات ومن 5-10 سنوات فلم يظهر اختلاف معنوي في مستويات البروتين البولي ألمجهري وربما يعود السبب في ذلك إلى ان مدة الإصابة بداء السكري قد لا يكون لها تأثير في ظهور مستويات عالية من البروتين البولي ألمجهري, أو قد يرجع السبب إلى عوامل وراثية أو متعلقة بالجنس أو العمر أو مستويات ضغط الدم, ففي دراسة قام بها Idogun و Kasia (2011) وجد ان المصابين بداء السكري النوع الثاني ذوي ضغط الدم الطبيعي Normotensive diabetes لم تظهر لهم مستويات ارتفاع في البروتين البولي ألمجهري.

4-6 العلاقة بين كلوكوز مصل الدم الصيامي وعامل النمو المشابه هرمون الأنسولين The relationship between F.b.G. and IGF-I

بينت النتائج عدم وجود علاقة معنوية بين مستويات كلوكوز ومصل الدم الصيامي ومستويات عامل النمو IGF-I لمرضى داء السكري الفرع الثاني ولكلا الجنسين شكل(1-A) و (1-B).

وجاءت نتائج هذه الدراسة متوافقة مع الدراسة التي قام بها Janssen وLamberts (1997) حيث لم يجد علاقة معنوية بين مستويات كلوكوز مصل الدم الصيامي ومستويات ال IGF-I في مرضى داء السكري, بصورة عامة ان انخفاض مستويات عامل النمو IGF-I يزيد من ارتفاع مستويات كلوكوز الدم وذلك بسبب ان عامل النمو يعتبر الثاني بعد الأنسولين في تأثيره الخافض لسكر الدم في جسم الإنسان, حيث ان عامل النمو IGF-I يزيد من حساسية الأنسجة للأنسولين ويزيد من قابلية خلايا الجسم لاستهلاك الكلوكوز والحصول على الطاقة, ويقلل من إنتاج الكلوكوز الكبدي (Livingstone and Ferns , 2003 ; Janssen and Lamberts, 2002).

4-7 العلاقة بين مدة الإصابة ومستوياتIGF-I

Therelationship between IGF-I and Duration of Diabetes

أوضحت النتائج وجود علاقة معنوية سالبة بين مستويات عامل النمو IGF-I ومدد الإصابة بداء السكري في الاناث المصابات شكل (2-A). ان نتائج هذا البحث جاءت متوافقة مع البحث الذي قام به Payne وجماعته (2011), حيث لاحظ وجود علاقة معنوية سالبة بين مستويات عامل النمو IGF-I ومدد الإصابة بداء السكري, إن من أحد الأسباب في تفسير ذلك إنه بتقدم مرض السكري النوع الثاني ولاسيما عندما لا يكون مشخص لعدت سنوات فانه يكون هناك انحدار تدريجي في إفراز هرمون الأنسولين, والذي يعتبر في الهرمونات الرئيسة في تنظيم مستويات عامل النمو IGF-I في المصل من خلال التغيرات في هرمون النمو المرتبط بالكبد, وهذا يؤدي الى انخفاض مستويات IGF-I في الدم (Gomez *etal.*,2006;Clauson *etal.*,1998)

4-8 العلاقة بين مستويات الهيموغلوبين السكري وعامل النمو IGF-I

The relationship between IGF-I and HbA1c levels

أظهرت النتائج وجود علاقة معنوية سالبة بين مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c وبين مستويات عامل النمو IGF-I في مرضى داء السكري ولكلا الجنسين الإشكال (3-A) (3-B). وهذا يتطابق مع ما وجده Douglas وجماعته (1991) حيث لاحظ وجود علاقة معنوية سالبة بين مستويات الهيموغلوبين السكري HbA1c وعامل النمو IGF-I , ان المستويات المنخفضة من IGF-I يمكن ان تكون مؤشر على ضعف السيطرة(bad control) على سكر الدم للمرضى والمتمثلة بارتفاع مستويات الهيموغلوبين السكري (Tan and Baxter,1986) A1c.

4-9 العلاقة بين مستويات البروتين البولي ألمجهري وعامل النمو IGF-I

The relationship between IGF-I and Microalbuminuria levels.

بينت النتائج التي تم الحصول عليها عدم وجود علاقة معنوية بين مستويات البروتين البولي المجهري ومستويات عامل النموIGF-I في الإناث المصابات بداء السكري النوع الثاني شكل(4-A). في حين كانت هناك علاقة معنوية سالبة بين مستويات البروتين البولي المجهري ومستويات عامل النمو IGF-I في الذكور المصابين بداء السكري النوع الثاني شكل(4-B) .

ان للنظام GH/ IGF-I دور في نشوء اعتلال الكلية السكري, وذلك لكونه له تأثير مشابه لتأثير الأنسولين في تنظيم ايض الكلوكوز والذي عادة ما يكون غير متوازن في حالات مقاومة الأنسولين وداء السكري النوع الثاني (Type 2DM) .

هناك ارتباط بين المستويات الواطئة من عامل النمو الحر (free IGF-I) وبين حجم الكلية والبروتين البولي المجهري في الصغار والمراهقين المصابين بداء السكري اعتماداً على السيطرة الايضية (Rudberg and person,1995). وفقاً لذلك فان المستويات العالية من IGF-I في الكلية يعتقد بأنها تحمي خلايا الكلية للمرضى المصابين بالسكري من الاصابة الاقفارية ischemic injury , وتعجل إصلاح النسيج وتحسن من وظيفة الكلية. كما ان التحلل البروتيني للمعقد IGF-I /IGFBP3 يزيد من التوافر الحيوي من عامل النمو IGF-I في النسيج وبالتالي فعاليته الحيوية وتاثيره على أنسجة الكلية. لوحظ بأن الكبيبات والخلايا البينية في كلية الجرذان المصابة بالسكري زيادة مستويات IGFBP-3 , وكذلك في البشر المصابين بداء السكري هناك زيادة من مستويات IGFBP-3 . ان المستويات العالية من البروتينات الرابطة IGFBP-3 تبدو بأنها مرتبطة بالمراحل المبكرة من إعتلال الكلية السكري كزيادة البروتين البولي المجهري microalbumiuuria (Zandbergen *et al.*,2008)

References

Ahmedian, M. Y,; Hydrie, M.Z.I; Iqbal. A. et al.(2005). prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes patients in Karachi, Pakistan: Amulit – center study. J. pak. Med Assoc. *55*(9): 382 – 6.

AL-Saadi, H.K.Z. (2005) Physiological and biochemical changes of some adrenochortico and pituitary hormones in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Ph.D. Thesis College of Science, University of AL-Mustansiriyah.

Altibi, H.I.(2007). Microalbuminuria among type 2 diabetes patient in the Gasa Strip, Palestine. Thesis submitted as apart of requirement for the degree of Masters of Biological Sciences in Medical Technology in IUG.

American Diabetes Association (2012). Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus . Diabetes Care , *35* (1) :- 64-71.

Bluestone, J.A. (2010). Genetics, Pathogenesis, and clinical Intervention in Type 1 Diabetes. Nature *464*: 1293 – 1300.

Bunomo. F.C. and Baile, C.A. (1991). Influence of nutrional deprivation on insulin – like growth factors-I, Somatotropin, and metabolic hormones in swine. J. Anim . Sci. *69*: 755 – 760.

Buyukbese, M.A.; Cetinkaya, A.; Kocabas, R.; Guven, A. and Tarakcioglu. M. (2004). Leptin levels in Obese women with and without type 2 diabetes mellitus. Mediators of Inflammantion. *13* (516): 321 – 325.

Camastra, S.; Bonora, E.; Delpato, S.; Rett, K.; Weck, M.; Ferrannini, E. (1999). Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose – induced thermogensis in man. EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance). Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. *23* (12): 1307 – 13.

Clauson, P. G.; Brismar, K.; Hall, K.; Linnarsson, R. and Grill, V. (1998). Iinsulin – like growth factor – I and insulin – like growth factors binding protein – I in a representative population of type 2 diabetic patientsin Sweden. Scand, J. Clin. Lab. *58* (4): 353 – 360.

Colao, A,; Di Somma, C.; Cascell, T.; Pivonello, R.; Vitale, G. and Grasso; L.F. (2008). Relationship between serum IGF-I levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. Eur. J. Endocrinol. *159*(4): 389 – 397.

Douglas, C.; Rogers, M.D.; Lori, D.; Sherman, M.D.; Kenneth, H. and Gabbay, M.D. (1991). Effect of puberty on insulin – like growth factors – I and HbA_{1C} in Type I Diabetes. Diabetes Care. *14* (11): 1031 – 1035.

Eberhat, M.S.; Oqfen, C.; Engelgau, M.; Cadwell, B,; Hedley, A.a.; Saydan, S.H. (2004). Prevelence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes Mellitus. 53 (45): 1066 – 8.

Eberhat, M.S.; Oqgen, C.; Engelgau, M.; Cadwell, B,; Hedley, A.A. and Saydah, S.H. (2004). Prevelence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes Mellitus. *53* (45): 1066 – 8.

Ezzat, V.A.; Duncan, E.R.; Wheatcroft, S.B. and Kearney, M. T. (2008). The role of IGF-I and its binding proteins in the development of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetes Obes. Metab. *10* (3): 198-211.

Gomez -, R. G.; Hernandez, B. T.; Tene, C.E.; Huerta, M.; Trujil, X. and Asquez, C.V. (2006). Electrophysiological Abnormalities in type 2 Diabetic Patient with Reduced levels of insulin – like growth factors – I. J. Int. Med. Research. *34*: 21 – 29.

Gross, J.L.; De Azevedo, M.; Silveiro, S.; Canani, L.H.; Caramori, M. and Zelmanovitz, T. (2005).Diabetic Nephropathy:Diagnosis,Prevention and Treatment. Diabetes Care. *28*: 176 – 188.

Henderson, K.D.; Goran, M. I.; Kolonel, L. N. and Le Marchand, L. (2006). Ethic disparity in the relationship between obesity and plasma insulin – like growth factors. Multiethinic Cohort. *15* (11): 2298 – 2302.

Houston B. O.and Neill, I.E. (1991). Insulin and growth hormone act synergistically to stimulate insulin – like growth factors – I production by cultured chichen hepatocytes. J. Endocriol. *128* (3): 389 – 393.

Idogum, E. S. and Kasia, B. E. (2011). Assessment of microalbuminuria and glycated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus at a diabetes complications. Asian Pacific J. of Tropical Disease. P.P. 302 – 205.

Janssen, J.A.M.J.L. and Lamberts, S.W.J.(2002). The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible. European J. of. Endocrinology *146*: 467 – 477.

Khandawala, H. M.; Flyvbjerg, A. and Friend, K. (2000). The effect of insulin – like growth factors on tumorigensis and neoplastic growth. Endocr. Rev. *21*: 215 – 244.

Laron, Z. (2001). insulin – like growth factors – I : a growth hormone. J. Clin . Pathol: Mol Pathol. *54*:311-316.

Larsen, M. L.; Horder, M. and Mogensen, E. F. (1990). Effect of long – term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin – dependent diabetes mellitus . N. Eng. J. *15*: 5 – 1021.

Livingstone, C. and Ferns, G.A. (2003). insulin – like growth factors – related protein and diabetic complications .British Jornal of Diabetes and Vascular Disease. *3*(5): 362 – 331.

Malecki, M. T. (2009). Obesity – insulin resistanse – type 2 diabetes mellitus. Kardiologia polska. *64*: 6-61.

Michael, R.; Kulkarni, C.; postic, S.; previs, G; Shulman, M. and Magnuson, C., (2000). Loss of insulin signaling in hepatocytes lead to severe Insulin resistance and progressive hepatic dysfunction molecular cell, *6*(1): 87-97.

Payne, J.F; Tangpricha, V.; Cleveland, J.; Lyun, M.J.; Ray, R. and Srivastava, S. (2011). Serum insulin – like growth factor – I in diabetic retinopathy. Molecular vision. *17*: 2318 – 2324.

Phillips, L.S.; Harp, J.B.; Goldstein, S.; Klein, J. and Pao, C.I. (1990). Regulation and action of insulin – like growth factors at the cellular level. Proc. Nutr. Soc. *49*: 451 – 458.

Rinderknecht, E. and Humble, R.E.(1978). The amino acid sequence of human insulin – like growth factors – I and its structural homology with proinsulin. J. Bio. Chem. *253:* 2769 – 2776.

Rudberg, S. and Persson, B. (1995). Association between lipoprotein (a) and insulin – like growth factor – I during puberty and the relationship to microalbuminuria in chidren and aldoscents with IDDM. Diabetes Care . *18*: 933 – 939.

Scott, C.D. and Baxter, R.C. (1986). Production of insulin – like growth factors – I and its binding protein in rat hepatocytes cultured from diabetic and insulin – treated diabetic rats. Endocrinol. *119* (5): 2346 – 2352.

Shahid, S.M. and Mahboob, T.(2009). Diabetic and hypertension: correlation Between Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})and Serum Nitric Oxide. Australian J. of Basic and Applied Science *3* (2): 1323 – 1327.

Tan, K. and Baxter, R.C. (1986). Serum insulin – like growth factors – I levels in adult diabetic patients: the effect of age. J. Clin. Endocrinol. Metab. *63*(3): 651 – 655.

Varghese, A.; Deepa, R.; Rema, M. and Mohan, V. (2001). Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes center in Southern India. Postgraduate Medical J. *77*: 399 – 402.

WHO and IDF (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of WHO/IDF Conultation. WHO Document production Services, Geneva, Switzerland.

World Health Organization (2011). Use of Glycated Heamoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus.

Xie, J.; Gracia – Peraz, E. and Mendez, J. (2007) In vitro Glycation of hemoglobin by acetone and – hydroxibutirate. World Applied Science J. *2* (2): 099 – 106.

Yokoyama, H.; Kawai, K. and Kobayashi, M. (2007). microalbuminuria is Common in Japanese Type 2 Diabetes Patients. Diabetic Care. *30* : 989 – 992.

Zandbergen, A.A.M.; Lamberts, S.W.J.; Baggen, M. G. A.; Jassen, J.A.M.J.L.; Boersma, E. and Bootsma, A.H. (2006). The insulin – like growth factors – I (IGF-I) system and the reral haemodynamic effects of losartan in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized clinical trial. Clinical Endocrinology. *64*(2): 203 – 208.

Zarghami, N.; Zadeh, M., G. and Karimi, P. (2009). Relationship Between insulin – like growth factors – I and Leptin in Type II Diabetes Patients. Int. J. Endocrinol Metab *1* : 26 – 34.