علاقة فيتامين D2 بداء السكر من النوع الثاني في مرضى محافظة صلاح الدين

اكتفاء عبد الحميد الكميت[1] ، محمد فوزي الكتبي[2]

[1] قسم علوم الحياة ، كلية التربية للبنات ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

[2] فرع الفسلجة ، كلية الطب ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(تاريخ الاستلام: 18 / 6 /2013 ---- تاريخ القبول: 29 / 8 /2013)

الملخص

أجريت الدراسة على (123) عينة منها (103) من المرضى و(20) مجموعة سيطرة ، تضمنت(40) من الذكور المرضى و(9) من الاصحاء اما الاناث فكان عددهم (63) من المرضى و(1)من الصحاح وكانت اعمارهم تتراوح بين (20–55) سنة . وقد تضمنت هذه الدراسة قياس تركيز D2 .vit اذ سجلتنتائج انخفاضاً معنوياً في تركيز D .vit لدى المرضى الذكور والاناث مقارنة بالاصحاء عند مستوى معنوية $P \leq 0.05$ ، و بينت النتائج وجود علاقة ارتباط سلبية بين D .vit وكلوكوز الدم ، و HbA1c.

مفتاح الكلمات: فيتامين د ، الهيموغلوبين المسكر ، داء السكر من النوع الثاني

المقدمة

فيتامين د (Vitamin D) من مجموعة الفيتامينات التي تذوب في الدهون fat-soluble secosteroids ، وهو فريد من نوعه لأنه يمكن تناوله على أنه كوليكالسيفيرول Cholecalciferol (D_3 .vit) أو إركوكالسيفرول Ergocalciferol (D_2 .vit) ، ولأن الجسم يستطيع تصنيعه من الكوليسترول عند التعرض لأشعة كافية من الشمس ومن هنا لقب بفيتامين أشعة الشمس.

بالرغم من أن D .vit معروف بانه فيتامين، ألا انه ليس بالفيتامين الغذائي الأساسي بالمعنى الدقيق، اذ انه يمكن تخليقه بكميات كافية في جميع اللبائن من أشعة الشمس. يعد مركباً كيميائياً عضوياً أو مجموعة مركبات .

تم اكتشافه في محاولة لايجاد مادة غذائية جوهرية مفقودة عند مرضى الكساح الذي يُعد أحد أشكال تلين العظام في مرحلة الطفولة ، ففي البلدان المتقدمة يضاف D .vit إلى المواد الغذائية الأساسية كالحليب لتجنب الأمراض الناجمة عن نقصه. ان قياس مستواه في الدم يعكس تخليقه endogenous عند التعر ض لاشعة الشمس فضلا على تناول الغذاء.

يوجد عدة اشكال لـ D .vit هي (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5) ، اما الاشكال الرئيسةتضمن (Ergocalciferol (D_2 و Cholecalciferol (D_3) التي تعرف باسم كالسيفرول[1] .

و ان انخفاض D vit 25-OH في مصل الدم مقترن مع زيادة مستوى الكلوكوز في الدم وداء السكر ومقاومة الانسولين ومتلازمة الامراض الايضية[2].

إن ابرز دور يقوم به D .vit هو الحفاظ على مستوى الكالسيوم متوازنا في الدم عن طريق تعزيز امتصاصه في الامعاء ، والمحافظة على مستوى الكالسيوم والفوسفات في العظم ، ومساعدة الغدة جنب الدرقية على ابقاء مستوى الكالسيوم متوازناً في الدم[3] ، اذ يسبب ارتفاع مستوى D .vit السمية بعد اشهر قليلة من تناوله[4] ، ومرض ارتفاع هرمون جنب الدرقية hyperpapathyrodism ، وارتفاع الكالسيوم بالدم hypercalcemia ، والفشل الكلوي[5] ، وارتفاع مستواه عند الحوامل يسبب زيادة في حساسية الجنين ، والتخلف عند الطفل بالاضافة إلى التشوهات[6] ، أما انخفاض مستوى D .vit فيعد مؤشراً لكثير من الامراض ، منها: مرض الكساح Rickets لدى الأطفال وانخفاض الاملاح المعدنية في العظام[7،8] ، السرطان ، يرتبط انخفاض مستواه ببعض انواع السرطانات ، لكنّ الاضافات الغذائية من الفيتامين لاتنفع المصابين بسرطان البروستات[9] ، و امراض القلب cardiovascular disease[10]و ان D .vit له تأثير على الوظيفة المناعية[11] ونقصهيثبط افراز الانسولين من البنكرياس وا عادة تنظيمه مما يؤدي الى حدوث ضعف تحمل الكلوكوز glucose tolerance[12]. وفي دراسات سابقة وجد ان مستقبلات vit. D توجد في خلايا بيتا البنكرياسية التي ادت الى اجراء العديد من الابحاث لايجاد علاقة D .vit في نشأة النوعين الاول و الثاني من داء السكر، وهناك ادلة كثيرة تشير الى دور نقصان D .vit في احداث داء السكر من النوع الثاني ، واشارت دراسات اخرى الى دور فصول السنة في تشخيص داء السكر من النوع الثاني مع زيادة فرص حصول المرض في اشهر الشتاء والربيع عندما يكون D .vitقليل جداً في هذه الاشهر ، اما في دراسات اخرى فقد اثبت ان الاشخاص ذوي مستوى vit. D منخفض اكثر عرضة لانخفاض افراز الانسولين وزيادة مقاومة الانسولين[13]. وتهدف الدراسة الحالية الى دراسة علاقة vit. D بداء السكر من النوع الثاني.

المواد وطرائق العمل

جمع عينات الدم

جمعت خلال هذه الدراسة (123) عينة دم ، تضمنت (103) عينة من المرضى المصابين بداء السكر من النوع الثاني الوافدين إلى مستشفى تكريت التعليمي من كلا الجنسين أما

مجموعة الأصحّاء فقد كان عددهم (20) وبأعمار تراوحت بين (20– 55) سنة .

تحضيرعينات الدم

تم سحب 10 سم^3 من الدم الوريدي ووضع (2) سم^3 منه في أنابيب حاوية على مادة EDTA (Ethylene Diamin Tetra Acetic Acid) ، لغرض قياس تركيز الهيموكلوبين الكلوكوزي أمّا بقية كمية الدم فقد وضعت في انابيب بلاستيكية (Plain Tube) ، ووضعت في جهاز الطرد المركزي لمدة عشر دقائق ، وتم سحب الطبقة العليا السائلة التي تمثل مصل الدم لغرض إجراء فحوصات الدراسة.

تقديرتركيز الكلوكوز في مصل الدم

قُدّر تركيز الكلوكوز بمصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية المتّبعة من قبل[14] وذلك باستخدام عدة التحليل الجاهزة من قبل شركة PLASMATEC البريطانية ، والتي يتم فيها تحديد أنزيم الكلوكوز أوكسيديز وفق المعادلات الآتية :

تقدير الهيموغلوبين الكلوكوزي في الدم

إنّ الهيموغلوبين الكلوكوزي المسمى بـ HbA1 هو هيموغلوبين متّحد مع السكر وموجود في كرية الدم الحمراء ، ولان عمر الكرية الحمراء يصل الى 120يوماً لذلك فإنّ قياس الهيموغلوبين الكلوكوزي (HbA1) يعطي فكرة عن مدى فعالية العلاج والسيطرة على السكر في الدم خلال أربعة الى ست أسابيع مضت ، لذا يعد الهيموغلوبين الكلوكوزي أداة مفيدة في فحص نوع السكر وتشخيصه.

إنّ مبدأ الطريقة تحليل الدم الكلي ومن ثم مزجه مع راتنج تبادل ايوني موجب والهيموكلوبين غير الكلوكوزي (HbA°) سوف يرتبط بهذا الراتنج تاركا الهيموغلوبين (HbA1) حراً ليزال بواسطة فاصلة الراتنج من الراشح. ويتم تحديد نسبة الهيموغلوبين الكلوكوزي من الهيموغلوبين الكلي عن طريق قياس امتصاصية الهيموغلوبين الكلوكوزي والهيموغلوبين الكلي عند طول موجي 415 نانومتر[15].

تقدير 25-Hydroxy vit. D في مصل الدم

تم اعتماد طريقة ELISA في تقدير Vit.D ، اذ عدة الفحص هي اختبار مناعي أنزيمي لكمية 25-OH vit. D وبقية المتأيضات ذات الهيدروكسيل في المصل او البلازما . تخفف العينات samples ، و المعايرات calibrators ، و السيطرات controls مع 25-OH vit.D المعلم بالبايوتين. يتم احتضان العينات المخففة ضمن الحفر الدقيقة المغطاة مع الجسم المضاد 25-OH vit.D عالي الخصوصية للاغنام highly specifc sheep 25-OH vit.D بحدود ساعتين بدرجة حرارة الغرفة قبل عملية السحب والغسل. يضاف الانزيم horseradish peroxidase (HRP) المعلم بالافيدين Avidin ، ورتب بشكل انتقائي مع معقد البايوتين يليه خطوة غسل أخرى حيث يتكشف اللون باستخدام المادة الاساس الصبغية Tetramethyl benzidine (TMB) يتم قراءة الامتصاصية للخليط الذي أوقف تفاعله في حفر التعيير الدقيقة ، وأنّ كثافة اللون تتناسب عكسيا مع تركيز vit. D .

النتائج والمناقشة

يوضّح الشكل (1) تركيز الكلوكوز في مصل دم المرضى المصابين بداء السكر من النوع الثاني والاصحاء واظهرت النتائج زيادة عالية المعنوية لدى المرضى مقارنة بالاصحاء عند مستوى معنوية 0.05 ≥ P ، ان هذا الارتفاع للكلوكوز يعزى لعدم قابلية خلايا β البنكرياسية على انتاج الانسولين[16] او انخفاض حساسية الانسجة له ، اذ يعاني المصابون بداء السكر من اضطرابات ايضية لهذا ترتفع نسبة الكلوكوز في الدم ، كذلك لايستطيع الانسولين القيام بوظيفته بسبب زيادة مقاومته عن طريق تقليل مستقبلاته على سطح الخلايا الهدف[17].

و يوضح الشكل (2) النسبة المئوية للهيموغلوبين الكلوكوزي لدى مرضى السكر مقترنة بالاصحاء ، وقد اظهرت نتائج الدراسة ارتفاع النسبة المئوية لـ HbA1c لدى المرضى ، وهذه النتائج تتوافق مع الدراسات المتقدمة في هذا الباب ، ومنهم السامرائي (2010)[18] والحمداني (2012)[19] ، ويعزى سبب ذلك نتيجة التصاق سكر الدم (الكلوكوز) بجزيئات الهيموغلوبين الموجود في كريات الدم الحمر اذ يتحول عند التصاق الكلوكوز معه إلى الجلايكيت (Glycohemoglobin)، فعندما تزيد نسبة الكلوكوز في الدم فإن نسبة الهيموغلوبين المحمّل بالكلوكوز (Glycohemoglobin) ستزيد، و يبقى كذلك حتى انتهاء عمر كريات الدم الحمر و هو ثلاثة أشهر تقريباً .

يوضح الشكل (3) تركيز Vit. D في دم المصابين بداء السكر من النوع الثاني ومقارنته مع الاصحاء ، إذ بينت النتائج الاحصائية انخفاض مستوى الفيتامين عند المرضى انخفاضاً معنويا بمستوى احتمالية 0.05 ≥ P ولكلا الجنسين ، ان Vit. D يؤدي دوراً مهماً في حدوث اضطرابات الانسولين وايض الكلوكوز إذ ينخفض مستوى الكلوكوز بشكل كبير عند وجود Vit. D وتناول الكالسيوم الجاهز[20] ، ومن جانب اخر وجد ان نقصان Vit. D يسبب اختزالا لافراز الانسولين[21] وهذا يفسر نتائج دراستنا ، إذ ان تركيز Vit. D انخفض لدى المرضى المصابين بداء السكر بسبب قلة افراز الانسولين. وقد وجد ان Vit. D يؤدي دوراً مهماً ومؤثرا في استقرار مستويات الكالسيوم في الدم وفي الالتهابات الجهازية ، وافراز الانسولين ، ومقاومة الانسولين[22]. يبدو ان العديد من الافراد المصابين بالسكر من النوع الثاني لديهم نقص في Vit. D ، ويمكن ان يكون احد الاسباب هو الفترات الموسمية ، فبعض الدراسات اظهرت خلال الشتاء واشهر الربيع انخفاضا في هذا الفيتامين ،

ISSN:1813 – 1662

ويكون الانخفاض على اشده في اشهر الشتاء بسبب قلة التعرض للشمس ومنها صناعة الفيتامين[23] .

اظهرت النتائج ان علاقة الارتباط سلبية بين vit. D وتركيز كلوكوز الدم ، إذ ان قيمة معامل الارتباط (r) بينهما كانت مساوية لـ (-0.428) ، ويوضح الشكل (4) العلاقة السلبية بين vit. D و تركيز كلوكوز الدم ، نتائجنا تتفق مع ماتوصل له كل من Christakos وجماعته 1989[24] ، و Naveh-Many & Silver، 2004[25]، و Linar وجماعته 2007[26].

إذ يُعد انخفاض مستوى vit. D عامل خطورة لمقاومة الانسولين وداء السكر عند البالغين ، إذ اثبتت الدراسات الحديثة انه كلما قلّ مستوى vit. D زادت خطورة الاصابة بداء السكر من النوع الثاني . وتوجد عدة آليات تفسر تأثير حالة vit. D على تحسس الانسولين:

* ان انخفاض تركيز vit. D يؤدي الى زيادة تركيز PTH وهذا بدوره يؤثر على حساسية الانسولين عن طريق تنظيم تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلايا الهدف ، واوضحت الدراسات ان زيادة تركيز PTH مقترن بإعاقة تحمل الكلوكوز وقلة حساسية الانسولين [27،24].

ان vit. D ربما يؤثر على فعالية الانسولين عن طريق تحفيز مستقبلات الانسولين وز يادة الاستجابة له لنقل الكلوكوز [28، 29].

* انvit. D يؤثر على الجهاز المناعي للجسم فقلته تحفز حدوث استجابة للالتهابات والتي تقترن مع مقاومةالانسولين[26 ، 30] ، الا ان البحوث الحديثة لاتسند علاقة vit. D مع حدوث الالتهابات[31].

تبين من خلال النتائج ان علاقة الارتباط بين vit. D و الهيموغلوبين المسكر HbA1c سلبية كما اوضحته قيمة معامل الارتباط (r = - 0.214) ، ويوضح ذلك الشكل (5) ، وان هذه العلاقة تتفق مع Yiu وجماعته 2011[32]، و Reyu وجماعته 2012[33] ، الذين وجدوا بان ارتفاع مستويات HbA1c مقترنة مع انخفاض مستوى vit. D لدى مرضى السكر من النوع الثاني وان قلة vit. D مرتبط بارتفاع مستوى السكر بالدم.

References:

1. Holick, M.F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 81 (3): 353–73.

2. Liu, E.; Meigs, J.B.; Pittas, A.G. *et al.* (2009). Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *Journal of Nutrition*. 139: 329-34.

3. Yahav, S.; Buffenstein, R. (1993). Cholecalciferol supplementation alters gut function and improves digestibility in an underground inhabitant, the naked mole rat (Heterocephalus glaber), when fed on a carrot diet. *The British journal of nutrition*. 69 (1): 233–41.

4. Ford, L.; Graham, V.; Wall, A.; Berg, J. (2006). Vitamin D concentrations in an UK inner-city multicultural outpatient population. *Annals of Clinical Biochemistry*. 43 (6): 468–73.

5. Signorello, L.B.; Williams, S.M.; Zheng, W.; Smith, J.R.; Long, J.; Cai, Q.; Hargreaves, M.K.; Hollis, B.W.; Blot, W.J. (2010). Blood vitamin D levels in relation to genetic estimation of African ancestry. *Cancer Epidemiology, Biomarkers &Prevention*. 19 (9): 2325–31.

6. Aloia, J.F.; Chen, D.G.; Chen, H. (2010). The 25 (OH)D/ PTH Threshold in Black Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95 (11): 5069–73.

7. Tuohimaa, P. (2009). Vitamin D and aging. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 114 (1–2): 78–84.

8. Manya, H.; Akasaka - Manya, K.; Endo, T. (2010). Klotho protein deficiency and aging. *Geriatr Gerontol Int* 10 (1): S80–7.

9. Buttigliero, C.; Monagheddu, C; Petroni, P.; Saini, A.; Dogliotti,L.; Ciccone,G.; Berruti,A. (2011). Prognostic role of vitamin d status and efficacy of vitamin d supplementation in cancer patients: a systematic review. *The oncologist* 16 (9): 1215–27.

10. Wang, L.; Manson, J.E.; Song, Y.; Sesso, H.D. (2010). Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Annals of internal medicine*. 152 (5): 315–23.

11. Beard, J.A.; Bearden, A.; Striker, R. (2011). Vitamin D and the anti-viral state. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* . 50 (3): 194–200.

12. Mathieu, C. & Gysemans, C. (2006). Vitamin D and diabetes. *Av diabetol*. 22(3): 187-193.

13. Nguyen, H.L. & Achowdhury, T.(2009). The relationship between vitamin D deficiency and type2 diabetes. J. of General Practice. 000.000.

14. Young, D.S.(2001). "Effects of disease on clinical ab tests" 4th Ed., AACC.

15. Nuttall, F. Q. (1998). Comparison of Percent Total GHb With Percent HbA_{1c} in People With and Without Known Diabetes. *Diabetes care*. 21, 1475-1480.

16. Ahmed, A. M (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*; 23(4), 373 – 8.

17. Hayes , C. (2006) . Meal Provision as a Strategy for Supporting Weight Loss and Improving Metabolic Parameters in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, 24,182-185.

18. السامرائي ، زينة لفتة حسن. (2010). العلاقة بين الهيموغلوبين الكلوكوزي وعدد من المتغيرات الكيموحيوية لدى مرضى السكر من النوع الثاني لمحافظة صلاح الدين . اطروحة دكتوراه. كلية التربية/ جامعة تكريت.

19. الحمداني ، سلمى ماجد سعد . (2012). دراسة التأثير الفسلجي لداء السكر النوع الثاني على مستويات هرمونات الغدة الدرقية وبعض الكهارل ومكونات الدم. رسالة ماجستير. كلية التربية للبنات / جامعة تكريت.

20. Pittas, A. G.; Lau, J.; Hu, F. B.; Dawson-Hughes, B. (2007). The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92(6): 2017-2029.

21. Norman, A. W.; Frankel, J. B.; Heldt, A. M.; Grodsky, G. M. (1980). Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* . 209 (4458) : 823-825.

22. Danese, M. D.; Badamgarav, E.; Bauer, D. C. (2009). Effect of Adherence on Lifetime Fractures in Osteoporotic Women Treated With Daily and Weekly Bisphosphonates. *Journal of bone and mineral research*. 24(11): 1819-1826.

23. Scragg, R.; Sowers, M.; Bell, C. (2004). Serum 25-hydroxy vitamin D, diabetes and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 27: 2813-2818.

24. Christakos, S.; Gabrielides, C.; Rhoten, W.B. (1989).Vitamin D dependent calcium binding proteins. chemistry, distribution, functional considerations, and molecular biology. *Endocr. Rev*. 10:3-26.

25. Naveh-Many, T.; silver, J. (2004). "Vitamin D and parathyroid". 2nd ed. London. Elsevier.

26. Linar, M.B.; Marc, J.; Janez, A.; Pfeifer, M. (2007). Molecular mechanisms of insulin resistance and associated disease. *Clin. Chem. Acta*. 375:20-35.

27. Naveh-Many, T.; silver, J. (2004). "Vitamin D and parathyroid" . 2nd ed. London. Elsevier .

28. Maestro, B.; Campion, J.; Davila, N. & Calle, C. (2000). Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J, 47*(4), 383-391.

29. Maestro, B.; Davila, N.; Carranza, M. C. & Calle, C. (2003). Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol, 84*(2-3), 223-230.

30. Shotlson, S. E.; Herrerol, L.; Naaz, A. (2007). Obesity, inflammation , & insulin resistance. *Gastronetrology*. 132: 2169-80.

31. Shea, M.K.; Booth, S.L.; Massro, J.M.; Jacques, P. F. *et al*. (2008). Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the framinghan off spring study. *Am. J. Epidemiol*. 167:313-20.

32. Yiu, Y. F.; Chan, Y.H.; Yiu, K.H. et al. (2011). Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 96(5):E830.

33. Reyu, J.; Sang, A.H.; Lee, J. G.; Gil, M.S. *et al*. (2012). Serum vitamin D status and its relationship to metabolic parameters in patients with type2 diabetes mellitus. *Chonnan Med. J*. 48(2):108-115.

The correlation between vit. D2 and non-insulin dependent diabetes mellitus in patient Sallahdin governorate

Iktefa'a Abd Alhameed Alkumait[1], Mohammed Fawzee Al-Kotobe[2]

[1] *Biology department , College of Education for women Tikrit University , Tikrit , Iraq*

[2] *Physiology Department , College of Medicine , Tikrit University , Tikrit , Iraq*

(Received: 18 / 6 / 2012 ---- Accepted: 29 / 8 / 2013)

Abstract:

The study included 123 samples, 103 of them were diabetics & 20 of them were control. 49 samples were male, 40 of them were diabetics and 9 control, 74samples were female, 63of them were diabetics & 11samples were control. The age of the samples from 20-55 years. The present study included the measurement of vit. D concentration. In the present study there was significant decrease in vitamin D in diabetics males & females as compared to control $P \leq 0.05$. The correlation between vit. D and other variables in present study showed that, there were a negative relation between vit. D & diabetes, a negative relation between vit. D & HbA1c.

Key word: vitamin D, HbA1c, NIDDM