الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع أمراض القلب الإقفاريّة ودونها

A Study of Serum Haptoglobin Levels in a Syrian Sample of Type 2 Diabetics with & without Ischemic Heart Diseases

رسالة مُقدّمة لنيل درجة الماجستير في الطّب المخبري

إعداد
الطّبيبة نوال أمين جلحة
دراسات عليا – طب مخبري

بإشراف
أ.م. د. يوسف بركات
المشرف المشارك
م.د. علي خدّام

في قسم الطّب المخبري برئاسة
أ. د. تهاني العلي

دمشق 2022م/ 1443هـ

تمت مناقشة هذه الرسالة بعنوان:

(دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع أمراض القلب الإقفاريّة ودونها)

في جلسة علنيّة بتاريخ 31 / 1 /2022 م

وأُجيزت من قبل لجنة التحكيم الآتية أسماؤهم:

أ.د. يونس قبلان

أ.م.د. يوسف بركات

م.د. أحمد رشيد السعدي

تصريح

أُصرّح بأن البحث الموصوف في الرسالة بعنوان **(دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع أمراض القلب الإقفاريّة ودونها)**، ولا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أُخذ بالكامل من عمل آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أيّ جامعة أخرى أو أيّ معهد تعليمي، وأن الأعمال والنتائج المذكورة كافةً هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف والمشرف المشارك، وأن أيّة معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نُسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الطّبيبة

نوال أمين جلحة

شهادة المشرف والمشرف المشارك

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة نتيجة عمل قامت به

الطّبيبة نوال أمين جلحة

تحت إشراف

الدكتور يوسف بركات – قسم الطّب المخبري – كلية الطّب البشري– جامعة دمشق

والدكتور علي خدّام (مشرفاً مشاركاً) – قسم الأمراض الداخلية القلبية – كلية الطّب البشري – جامعة دمشق

وأيّة مراجع أخرى بحثت في هذه الرسالة موثّقة في النص.

المشرف	المشرف المشارك
أ.م.د. يوسف بركات	م.د. علي خدّام

الإهداء

مُصاب السّكّري ليس بمريض، يستطيع عيش الحياة بسعادة مليئة بالنشاط والإنجاز بتعلم كيفيّة التعامل مع السّكّري، من علاج ونظام غذائي ومجهود بدني.

أنت كمُصاب بالسّكّري لا تجعله بنظرتك يُسيطر عليك أو على طموحك المهني، كُن صديقاً له وتعايش معه، من دون إهمال أو تجاهل، لتُصبح- يا صاحبي- حياتك أجمل وأفضل.

كُلُّ صباح هو يوم جديد لك، أقبل على الله، وثق بأنّه سيمنحك أجمل قدر، ولا تيأس من شيء، فالأقدار الجميلة تصنعها بنفسك، جمّل أيامك بالتفاؤل والإصرار لتفوز بأجمل قدر.

اجعل شعارك مع السّكّري:«نعم أستطيع».

إلى

N.A.J.

2011\05\01

02,00 AM

245

.....

رزقي من الحياة.....

سيدة قلبي.....ومعلمتي الأولى بالحياة..... والدتي

بطلي الأول.....وقدوتي وسندي في عمري..... والدي

إخوتي..... رفاق القلب ..... ريزا، رازي، نور

أطفال إخوتي..... ماريا، مراد، دانيا، أمين

شكراً لكل تعبكم وفرحتكم معي.....

فهرس المحتويات ***Contents Index***

العنوان	رقم الصفحة
فهرس الأشكال *Figures Index*	VIII
فهرس الجداول *Tables Index*	X
قائمة الاختصارات *Abbreviations list*	XII
الملخص	XVI
Abstract	XVII
الجزء التمهيدي	XVIII
الفصل الأول: الجزء النظري : مراجعة النشرات الطبية	1
أولاً: الدّاء السّكّري (DM):	2
1- المقدمة	2
2-الوبائيّات	2
3-التصنيف	3
4-الآلية الإمراضيّة للنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*	4
5-الأعراض السّريريّة	11
6-التشخيص	11
7-العلاج	12
8-الاختلاطات	13
ثانياً:أمراض القلب الإقفاريّة (IHD):	15
1-المقدمة	15
2-الوبائيّات	15
3-الآلية الإمراضيّة	15
4-التصنيف	20
أ- الأعراض السّريريّة	21
ب- التشخيص	21

العنوان	رقم الصفحة
ثالثاً: الدّاء السّكّري (DM) وأمراض القلب الإقفاريّة (IHD)	23
- الكرب الأكسدي والحالة الالتهابيّة	23
رابعاً: الهابتوغلوبين (Hp)	28
1- بنية الهابتوغلوبين *(Hp)* وتعدد أشكاله	28
2- تنظيم التّعبير عن جين الهابتوغلوبين (*Hp*)	29
3- وظائف الهابتوغلوبين *(Hp)*	29
4- التّعبير عن الهابتوغلوبين *(Hp)* وتعدد أشكاله والأمراض	34
5- الهابتوغلوبين *(Hp)* والدّاء السّكّري *(DM)* ومضاعفاته	34
الفصل الثاني: الجزء العملي:	**37**
1- الخلفيّة	38
2- الفرضية البحثيّة والهدف	38
3- الطرائق والإجراءات والأدوات	39
4- النتائج	52
5- المناقشة	78
6- الاستنتاجات	85
7-التوصيات	86
8- الملاحق	87
- الملحق (1): الموافقة المستنيرة	87
- الملحق(2): الاستبانة	88
المراجع	89

فهرس الأشكال *Figures Index*

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
1	سُبل الإشارة المتضمنة إفراز الأنسولين في الحالة الطبيعيّة و الآليات المؤدية إلى الخلل الوظيفي	5
2	تأثيرات تحفيز الأنسولين على النسيج الشّحمي السليم والمتضخم	8
3	سلسلة نقل الإلكترون وتوليد مُشتقات الأوكسجين التّفاعليّة في المتقدرات	11
4	التصّلب العصيدي في الشرايين الإكليليّة	16
5	الخلل الوظيفي البطاني وتطور الأذية الوعائيّة	19
6	دور الكرب الأكسدي في بدء التصّلب العصيدي	20
7	الأكسدة الفائقة للشّحميّات	26
8	ترسيم تخطيطي لبنية مكاثير الهابتوغلوبين المختلفة المحددة بالنّمط الظاهري	29
9	ارتباط الخضاب بالهابتوغلوبين وتقويضهما	30
10	أشكال الأذية التي يسببها الهيم الحر	32
11	حساب حجم العينة	40
12	نسب المعالجة بخافضات السّكر الفموية والأنسولين في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*	56
13	نسب المعالجة بخافضات السّكر الفموية والأنسولين في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*	57
14	النسب بين أنماط الإقفار القلبي *(IHD)*	57
15	مقارنة متوسطات العمر *Age* (سنة) بين المجموعات المدروسة	59
16	مقارنة متوسطات منسب كتلة الجسم *(BMI)* بين المجموعات المدروسة	60
17	مقارنة متوسطات ضغط الدّم الانقباضي *(SBP)* والانبساطي *(DBP)* بين المجموعات المدروسة	61
18	مقارنة متوسطات غلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)* والخضاب الغلوكوزي *(HbA1C)* بين المجموعات المدروسة	62

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
19	مقارنة متوسطات ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* بين المجموعات المدروسة	63
20	مقارنة متوسطات الكوليسترول الإجمالي *(TC)* بين المجموعات المدروسة	64
21	مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL−C)* بين المجموعات المدروسة	65
22	مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL−C)* بين المجموعات المدروسة	66
23	مقارنة متوسطات الكوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(Non−HDL−C)* ونسبة *TC\HDL−C* بين المجموعات المدروسة	67
24	مقارنة متوسطات نسب *LDL−C\HDL−C* و *Non−HDL−C\HDL−C* بين المجموعات المدروسة	68
25	مقارنة متوسطات البروتين المتّفاعل *−C(CRP)* بين المجموعات المدروسة	71
26	مقارنة متوسطات الهابتوغلوبين *(Hp)* بين المجموعات المدروسة	72

فهرس الجداول *Tables Index*

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
1	مقارنة المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا	54
2	دراسة المتغيرات بين مجموعات الدراسة	56
3	النسب المئويّة وقيمة الاعتداد للجنس في مجموعات الدراسة	58
4	مقارنة متوسطات قيم الأعمار بين المجموعات المدروسة	58
5	مقارنة متوسطات قيم منسب كتلة الجسم *(BMI)* بين المجموعات المدروسة	59
6	مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لضغط الدّم الانقباضي و *(SBP)* والانبساطي *(DBP)* بين المجموعات المدروسة	60
7	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لغلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)* والخضاب الغلوكوزي *(HbA1C)* بين المجموعات المدروسة	62
8	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* بين المجموعات المدروسة	63
9	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للكوليسترول الإجمالي *(TC)* بين المجموعات المدروسة	64
10	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لكوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL−C)* بين المجموعات المدروسة	65
11	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لكوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL−C)* بين المجموعات المدروسة	66
12	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للكوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *Non−HDL−C* ونسبة *TC\HDL−C* بين المجموعات المدروسة	67

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
13	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للنسب *LDL−C\HDL−C* و*non−HDL−C\HDL−C* بين المجموعات المدروسة	68
14	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للبولة *(Ur)* والكرياتينين *(Cr)* بين المجموعات المدروسة	69
15	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لناقلة أمين الآلانين *(ALT)* وناقلة أمين الأسبارتات *(AST)* بين المجموعات المدروسة	70
16	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للألبومين *(Alb)* بين المجموعات المدروسة	70
17	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للبروتين المُتفاعل− *C (CRP)* بين المجموعات المدروسة	71
18	مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للهابتوغلوبين *(Hp)* بين المجموعات المدروسة	72
19	قيم المتوسطات والانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الشاهد	73
20	قيم المتوسطات والانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*	74
21	قيم المتوسطات والانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*	75
22	نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والقياسات الأخرى في المجموعات المدروسة	77

قائمة الاختصارات Abbreviations list

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
DM	Diabetes Mellitus	الدّاء السّكّري
IR	Insulin Resistance	مقاومة الأنسولين
IHD	Ischemic Heart Diseases	أمراض القلب الإقفاريّة
PUFAs	Polyunsaturated Fatty Acids	الحموض الدّهنيّة عديدة اللاتشبّع
LDL	Low-Density Lipoprotein	البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة
Ox-LDL	Oxidized Low-Density Lipoprotein	البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة المؤكسدة
HDL-C	High -Density Lipoprotein Cholesterol	كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة
Hp	Haptoglobin	الهابتوغلوبين
Hb	Hemoglobin	الخضاب
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالميّة
IDF	International Diabetes Federation	الرابطة الدوليّة للسّكّري
IGT	Impaired Glucose Tolerance	عدم تحمّل الغلوكوز
ADA	American Diabetes Association	جمعية السّكّري الأمريكيّة
T1DM	Type 1Diabetes Mellitus	النّمط الأول من الدّاء السّكّري
T2DM	Type 1Diabetes Mellitus	النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري
GDM	Gestational Diabetes Mellitus	الدّاء السّكّري الحملي
ER Stress	Endoplasmic Reticulum Stress	كرب الشبكة البطانيّة الهيوليّة
FFAs	Free Fatty Acids	الحموض الدّهنيّة الحرّة
UPR	Protein Response Unfolded Pathway	سبيل استجابة البروتينات غير المتطوية
ROMs	Reactive Oxygen Metabolites	مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة
IL-1	Interleukin-1	انترلوكين -1
Glut4	Glucose Transporter 4	ناقل الغلوكوز-4
TAG	Triglycerides	ثلاثيات أسيل الغليسرول
TNF	Tissue Necrosis Factor	عامل نُخر الورم

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
VLDL	Very-Low-Density Lipoproteins	البروتينات الشّحميّة وضيعة الكثافة
CMs	Chylomicrons	الدقائق الكيلوسيّة
CRP	C-Reactive Protein	البروتين المُتفاعل-C
GSH	Glutathione	الغلوتاثيون
Mi RNA	Micro RNA	الحمض النووي الريبي الصُغري
AGEs	Advanced Glycation End Products	مُنتجات التسّكير النهائيّة المُتقدّمة
ATP	Adenosine Triphosphate	ثلاثي فوسفات الأدينوزين
O_2^{-*}	Superoxide Radical	جذر فوق الأوكسيد
ETC	Electron Transport Chain	سلسلة نقل الإلكترون
H_2O_2	Hydrogen Peroxide	الماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين)
DKA	Diabetic Ketoacidosis	الحُماض الكيتوني السّكّري
FBS	Fasting Blood Sugar	سكر الدّم الصّيامي
IFG	Impaired Fasting Glucose	اضطراب الغلوكوز الصّيامي
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	اختبار تحمّل الغلوكوز الفموي
HbA_1c	Glycosylated Hemoglobin A_1c	الخضاب الغلوكوزي
CVD	Cardiovascular Diseases	الأمراض القلبيّة الوعائية
GLP-1 RA	Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists	مُضاهئات مستقبلات الببتيد 1المُشابه للغلوكاغون
Dpp-4 Inhibitor	Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor	مثبطات ببتيداز 4 ثنائية الببتديل
SGL T_2 i	Sodium-Glucose CoTransporter 2 Inhibitor	مثبطات ناقل الصوديوم الغلوكوز2
DR	Diabetic Retinopathy	اعتلال الشّبكيّة السّكّري
CAD	Coronary Artery Disease	الدّاء القلبي الإكليلي
PLTs	Platelets	الصفيحات
NO	Nitric Oxide	أوكسيد النتريك
ROS	Reactive Oxygen Species	مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
NADPH Oxidase	Nicotinamide Adinine Di- Nucleotide Phosphate Oxidase	أوكسيداز ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُفَسفَت
e NOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase	مُخلّقة أوكسيد النتريك البطانيّة
SA	Stable Angina	خناق الصدر المستقر
ACS	Acute Coronary Syndrome	المتلازمة الإكليليّة الحادة
MI	Myocardial Infarction	احتشاء العضلة القلبيّة
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction	احتشاء العضلة القلبيّة مع ارتفاع الوصلة *(ST)* للأعلى
Non-STEMI	Non- ST-Elevation Myocardial Infarction	احتشاء العضلة القلبيّة دون ارتفاع الوصلة *(ST)* للأعلى
UA	Unstable Angina	خناق الصدري غير المستقر
ECG	Electrocardiography	التخطيط القلبي الكهربائي
c Tn	Cardiac Troponine	التروبونين القلبي
CK	Creatine Kinase	كيناز الكرياتين
CK-MB	Creatine Kinase Myocardial Band	كيناز الكرياتين الخاص بالعضلة القلبيّة
hscTn	High- Sensitivity Cardiac Troponine	التروبونين القلبي عالي الحساسيّة
SOD	Superoxide Dismutase	ديسموتاز فوق الأوكسيد
ApoE4	Apo-lipoprotein E4	النّمط الرابع في صميم البروتينات الشّحميّة *E*
OH^*	Hydrogen Radical	جذر الهيدروكسيل الحر
ROO^*	Peroxyl Radical	جذر البيروكسيل
LOO^*	Lipid- Peroxyl Radical	جذر البيروكسيل الشحمي
P450-C	Cytochrome P450-Like Enzyme	الإنزيم المشابه للسيتوكروم P450
AD	Alzheimer´s Disease	مرض الزّهايمر
PD	Parkinson´ Disease	داء باركنسون
PDR	Proliferative Diabetic Retinopathy	اعتلال الشّبكيّة المنّمي
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	عامل النمو البطاني الوعائي

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
IGF1	Insulin-Like Growth Factor-1	عامل النمو المماثل للأنسولين
BMI	Body Mass Index	منسب كتلة الجسم
EDTA	Ethylene Di-amine Tetra-acetic Acid	ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك
FBG	Fasting Blood Glucose	غلوكوز الدّم الصّيامي
TC	Total Cholesterol	الكوليسترول الإجمالي
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol	كوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة
Ur	Urea	البولة
Cr	Creatinine	الكرياتينين
ALT	Alanine Aminotransferase	ناقلة أمين الآلانين
AST	Aspartate Aminotransferase	ناقلة أمين الأسبارتات
Alb	Albumin	الألبومين
GOD	Glucose Oxidase	أوكسيداز الغلوكوز
POD	Peroxidase	بيروكسيداز
FIA	Fluorescence Immunoassay	التألق المناعي
LPL	Lipoproteins Lipase	ليباز البروتينات الشّحميّة
GK	Glycerol Kinase	كيناز الغليسرول
3-GP	3-Glycerophosphate	3- فوسفات الغليسرول
GPO	Glycerol Phosphate Oxidase	أوكسيداز فوسفات الغليسرول
NH_4^+	Ammonium Ions	شوارد الأمونيوم
GLDH	Glutamate Dehydrogenase	نازعة هيدروجين الغلوتامات
LDH	Lactate Dehydrogenase	نازعة هيدروجين اللاكتات
NAD	Nicotinamide Adenine Di- Nucleotide	ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين
MDH	Malate Dehydrogenase	نازعة هيدروجين المالات
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences	الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعيّة
SD	Standard Deviation	الانحراف المعياري

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
SBP	Systolic Blood Pressure	ضغط الدّم الانقباضي
SBD	Diastolic Blood Pressure	ضغط الدّم الانبساطي
None–HDL–C	None–High Density Lipoproteins Cholesterol	كوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة
PKC	Protein Kinase – C	كيناز البروتين – *C*
MCP1	Monocytes Chemoattractant protein1	البروتين الجاذب الكيميائي للبالعات 1–
WAT	White Adipose Tissue	النسيج الشّحمي الأبيض
MMPs	Matrix Metalloproteinase	الأنزيمات البروتينية المعدنية

ملخص البحث

الخلفية: يشترك الداء السّكّري مع أمراض القلب الإقفاريّة بآليات إمراضية عديدة كمقاومة الأنسولين والحالة الالتهابيّة والكرب الأكسدي، الذي يؤدي بدوره إلى الأكسدة الفائقة للشّحميّات (أحد أشكال التعبير عن الكرب الأكسدي)، مما قد يُسهم في الحدثية الالتهابيّة والتصّلب العصيدي. وقد تمت دراسة دور الهابتوغلوبين الذي يقوم بإنقاص تشكيل الجذور الحرّة وحدوث الكرب الأكسدي كعامل خطورة لأمراض القلب الإقفاريّة.

الهدف: استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين في النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري، وتحرّي علاقة هذه التبدلات بأمراض القلب الإقفاريّة (احتشاء العضلة القلبيّة– الداء الشرياني الإكليلي) وعوامل خطورتها الالتهابيّة و الاستقلابيّة عند عيّنة من السّوريين.

المواد والطرائق: دراسة رقابيّة من نمط الحالة–الشاهد تتضمن 70 مشاركاً تمّ توزيعهم على ثلاث مجموعات (14 فرداً ضمن المجموعة الضابطة و28 فرداً ضمن مجموعة السّكّريين دون إصابة قلبيّة إقفاريّة و28 فرداً ضمن مجموعة السّكّريين مع إصابة قلبيّة إقفاريّة). جُمعت العينات في قسم الأمراض الداخلية في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق بين 15\07\2020 و30\11\2020. تمّ تقييم مستويات الهابتوغلوبين لدى المجموعات الثلاث في قسم الطّب المخبري في المستشفى ذاته.

النتائج: كان متوسط الهابتوغلوبين المصلي في مجموعتي الدّاء السّكّري دون إقفار قلبي(45.64±23.92) ومع إقفار قلبي(73.42± 37.67) أعلى بفرق يُعتد به إحصائيّاً منه في مجموعة الشاهد (18.52 ±8.91). و كان متوسط الهابتوغلوبين في مجموعة الدّاء السّكّري مع إقفار قلبي أعلى بفرق يُعتد به إحصائيّاً منه في مجموعة الدّاء السّكّري دون إقفار قلبي. وتبيّن أنه يوجد ارتباط بين الهابتوغلوبين والبروتين المتفاعل– C لدى مجموعتي الدّاء السّكّري دون إقفار قلبي ومعه.

الخلاصة: أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة بين ارتفاع مستويات هابتوغلوبين المصل لدى مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري وتطور الإقفار القلبي، وبذلك يمكن عدّه كعامل خطورة مؤهب لتطور الإقفار القلبي لدى هؤلاء المرضى.

كلمات مفتاحية: الدّاء السّكّري، أمراض القلب الإقفاريّة، الكرب الأكسدي، الالتهاب، الهابتوغلوبين.

Abstract

Background: *DM* shares with *IHD* several pathogenic mechanisms such as insulin resistance, inflammatory state and oxidative stress, which in turn leads to lipid peroxidation (a form of oxidative stress expression) that may contribute to inflammation and atherosclerosis. The role of *Hp*, which reduces free radical formation and the occurrence of oxidative stress, was studied as a risk factor for *IHD*.

Aim: To investigate the *Hp* levels changes in type 2 diabetes, and to investigate the relationship of these changes to *IHD* (myocardial infarction – coronary arterial disease) and their inflammatory and metabolic risk factors in a Syrians sample.

Materials and Methods: An observational study of the case-control type includes 70 participants who were distributed into three groups (14 individuals within the control group, 28 individuals within the diabetic group without an *IHD*, and 28 individuals within the diabetic group with an *IHD)*. the samples were collected in the internal medicine department at Al-Mouwasat University Hospital in Damascus between 15 \ 07 \ 2020 and 30 \ 12 \ 2020. The *Hp* levels of the three groups were evaluated in the laboratory medicine department of the same hospital.

Results: The serum *Hp* mean in diabetic group without an *IHD* (45.64 ± 23.92) and with an *IHD* (73.42 ± 37.67) was significantly higher in control group (18.52 ± 8.91). *Hp* mean in diabetic group with an *IHD* was significantly higher in diabetic group without an *IHD*. There was significant correlation between *Hp* and *CRP* in both groups (without and with *IHD*).

Conclusion: the study revealed association between increased serum *Hp* levels in diabetic patients and *IHD* development. Thus, it can be considered as risk factor for *IHD* development in *T2DM*.

Keywords: Diabetes mellitus, Ischemic heart disease, Oxidative Stress, Inflammation, Haptoglobin.

الجزء التمهيدي

المقدمة:

يُعدّ الدّاء السّكّري *Diabetes Mellitus (DM)* من التّحديّات التي لا تزال تواجه البشريّة بسبب ارتفاع نسبة الإصابة به ومعدلات الوفيات الناجمة عنه، إضافةً إلى نفقات الرعاية الصّحيّة المرتفعة المترتبة عنه مما يشكل عبئاً اقتصادياً.[1] فهو اضطراب استقلابي مزمن يتميز بارتفاع غلوكوز الدّم *Hyperglycemia*؛ إضافةً إلى اضطراب في إفراز الأنسولين *Insulin*، المقاومة للأنسولين *Insulin Resistance (IR)*، والخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسيّة *β-Cell Dysfunction*.[2] وتكمن خطورته في مضاعفاته الحادة والمزمنة التي تظهر خلال ترقي المرض، ومن أكثرها شيوعاً أمراض القلب الإقفاريّة *Ischemic Heart Diseases (IHD)*[2] التي تشترك مع الدّاء السّكّري *(DM)* بعدة آليات إمراضيّة كمقاومة الأنسولين *(IR)* والكرب الأكسدي *Oxidative Stress* والحالة الالتهابيّة *Inflammatory Status* واضطراب شحميّات الدّم *Dyslipidemia*.[3] ويُسهم الارتباط الوثيق للآلية الإمراضيّة للدّاء السّكّري *(DM)* بالكرب الأكسدي في جعله أحد عوامل الاختطار لأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)*.[4] فالكرب الأكسدي يُعدُّ من أحد الآليات التي تؤدي إلى التكّون العصيدي *Atherogensis*؛[5] حيث ينجم عن الكرب الأكسدي تخرب الخلايا بسبب زيادة تعرضها للمؤكسدات أو الجذور الحرّة التي تستطيع مهاجمة الحموض الدّهنيّة عديدة اللاتشبّع *Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs)* لتبدأ سلسلة تفاعلات الأكسدة الفائقة للشّحميّات مما قد يُسهم في الحدثية الالتهابيّة والتصّلب العصيدي.[5] كما تزداد أكسدة البروتين الشّحمي منخفض الكثافة *Low Density Lipoprotein (LDL)* الذي له دور نوعي بشكله المؤكسد *Oxidized Low Density Lipoprotein (Ox-LDL)* في حدوث التصّلب العصيدي، من خلال تأثيره على جدار الأوعية الدمويّة لتحفيز إنتاج السّيتوكينات، وإحداث خلل وظيفي في البطانة الوعائيّة.

الأهمية:

البحث عن عوامل اختطار أخرى غير تقليديّة (ارتفاع مستويات كوليسترول الدّم، شحميّات الدّم، انخفاض كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C)*، ارتفاع التّوتر الشرياني، التدخين، الكحول، زيادة الوزن، قلة النشاط البدني والشدة النفسيّة) التي قد تؤهب أيضاً لتطور الاختلاطات لدى مرضى الدّاء السّكّري *(DM)*. حيث تمّ دراسة دور الهابتوغلوبين *Haptoglobin (Hp)* كعامل اختطار لتطور أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* عند مرضى الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني *(T2DM)*. فهو يقوم عادةً بإنقاص تشكيل الجذور الحرّة وحدوث الكرب الأكسدي، من خلال كنس الخضاب *Hemoglobin (Hb)* الحر المتولد من انحلال الكريات الحمراء بارتباطه المباشر مع هذا الخضاب وتشكيل معقدات ثابتة ذات ألفة عالية. يُسهم هذا الارتباط في الوقاية من الأذية الأكسدية المتولدة من قدرة الحديد الحر على توليد أصناف مؤكسدة قوية مثل جذور الهيدروكسيل. وسيؤدي غياب عمل الهابتوغلوبين *(Hp)* إلى زيادة تشكيل الجذور الحرّة والكرب الأكسدي، وهذا بدوره سيقود إلى أكسدة البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL)* وبالتالي تطور التصّلب العصيدي وحدوث أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)*.

الهدف:

استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين (Hp) في النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*، وتحرّي علاقة هذه التبدلات بأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* وعوامل اختطارها الالتهابيّة والاستقلابيّة عند عينة من السّوريين.

.

الجزء النظري
مراجعة النشرات الطّبية

أولاً : الدّاء السّكّري *Diabetes Mellitus (DM)*:

1-المقدمة:

يُعدُّ الدّاء السّكّري *(DM)* من أقدم الأمراض في التاريخ وقد شكّل تحدّياً على مر العصور، حيث كان المصريون أول من وصف أعراضه كالسُهاف *Polydipsia* والبوال *Polyuria* في عام 1552 قبل الميلاد. وفي عام 81-138 م كان أبقراط *Hippocrates* أول من اقترح مصطلح السّكّري *Diabetes*.[6] وتمّ تحديد نمطين للدّاء السّكّري *(DM)* من قبل *Sushruta* و *Charaka* عام 400-500 م، والتي عُرفت لاحقاً بالنّمط الأول *(Type 1)* والنّمط الثّاني *(Type 2)* من الدّاء السّكّري *(DM)*.[7] وفي عام 1798 م، أُطلق مصطلح *Mellitus*؛ وهي كلمة لاتينية تعني الحلو كالعسل، من قبل *John Rollo* للتمييز بين الدّاء السّكّري *(DM)* والبيلة التّفهة *Diabetes Insipidus*.[7] وحدّد *Paul Langerhans* الخلايا التي تُعرف بجزر لانغرهانس *Langerhans Islets* وذلك في عام 1869م.[7] وفي عام 1921 م، أثبت كُلٌّ من *Banting* و *Best* و *Collip* أن عوز الأنسولين هو السبب في حدوث الدّاء السّكّري *(DM)*.[7]

فالدّاء السّكّري *(DM)* هو مرض استقلابي مزمن *Metabolic Disease* يتميز بارتفاع غلوكوز الدّم ؛ إضافةً إلى اضطراب في استقلاب السّكّريّات *Carbohydrates*، الشّحميّات *Lipids* والبروتينات *Proteins*، الناجمة عن نقص في إنتاج الأنسولين أو عمله أو كليهما.[8]

2-الوبائيّات:

أصدرت منظمة الصّحة العالميّة *World Health Organization (WHO)* في عام 2016 م تقريراً حول السّكّري *(DM)* في العالم أشارت فيه إلى ارتفاع عدد المصابين به من 108 مليون شخص عام 1980 م إلى 422 مليون شخص في عام 2014م. وتتوقع المنظمة *(WHO)* أن يكون مرض

السّكّري *(DM)* هو السبب الرّئيس السابع للوفاة في عام 2030 م، وبمعدل انتشار عالمي يبلغ 10%.[9]

وتُشير تقديرات الرّابطة الدّوليّة للسّكّري *International Diabetes Federation (IDF)* إلى أنّ عدد المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* حول العالم، وبأعمار تتراوح بين 18 و99 سنة، بلغ نحو 451 مليون شخص في عام 2017 م، ومن المتوقع أن يزيد إلى 693 مليون شخص في العام 2045م. هذا بالإضافة إلى أنّ نحو نصف المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* غير مُشخّصين، فضلاً عن وجود نحو 374 مليوناً من المصابين بعدم تحمّل الغلوكوز *Impaired Glucose Tolerance (IGT)*. وفي عام 2017 م كان عدد الوفيات بسبب الدّاء السّكّري *(DM)* نحو 5 ملايين، وقُدرّت نفقات الرعاية الصّحيّة العالميّة بنحو 850 مليار دولار.[10] كما أشارت الرّابطة الدّوليّة للسّكّري *(IDF)* إلى أنّ معدل حدوث الدّاء السّكّري *(DM)* في سوريا يصل إلى 10.15%.[11] و بلغ معدل انتشار النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* وفق إحصائيات 2017 م في الوطن العربي عامةً 16.17%، أما في سوريا فكانت 15.6%.[12]

3-التصنيف:

تمّ **تصنيف الدّاء السّكّري** *(DM)* حسب الرّابطة الدّوليّة للسّكّري *(IDF)*[13] وجمعية السّكّري الأمريكيّة *American Diabetes Association (ADA)*[15,14] إلى أربعة أنماط:

- ✓ **النّمط الأول من الدّاء السّكّري** *Type 1 Diabetes Mellitus (Type 1 DM)*: ويسمى أيضاً الدّاء السّكّري المعتمد على الأنسولين *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*، وتُقدّر نسبته بنحو 5–10% من المرضى المصابين بالسّكّري.[8]
- ✓ **النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري** *Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM)*: ويسمى أيضاً الدّاء السّكّري غير المعتمد على الأنسولين *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*، وتُقدّر نسبته بنحو 90–95% من المصابين بالسّكّري.[8]
- ✓ **الدّاء السّكّري الحملي** *Gestational Diabetes Mellitus (GDM)*: يتم تشخيصه في الثلث

الثّاني أو الثّالث من الحمل. والمصابات به وأطفالهن أكثر تعرّضاً لحدوث مضاعفات الحمل والولادة والإصابة بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* . وعادةً ما يتراجع الدّاء السّكّري *(DM)* بعد الولادة.

- ✓ **الدّاء السّكّري الثّانوي** *Secondary Diabetes*: يُشكّل نحو 1-5% من حالات السّكّري.

4-الآلية الإمراضيّة للنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*:

أ- الخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسيّة *β-Cell Dysfunction*:

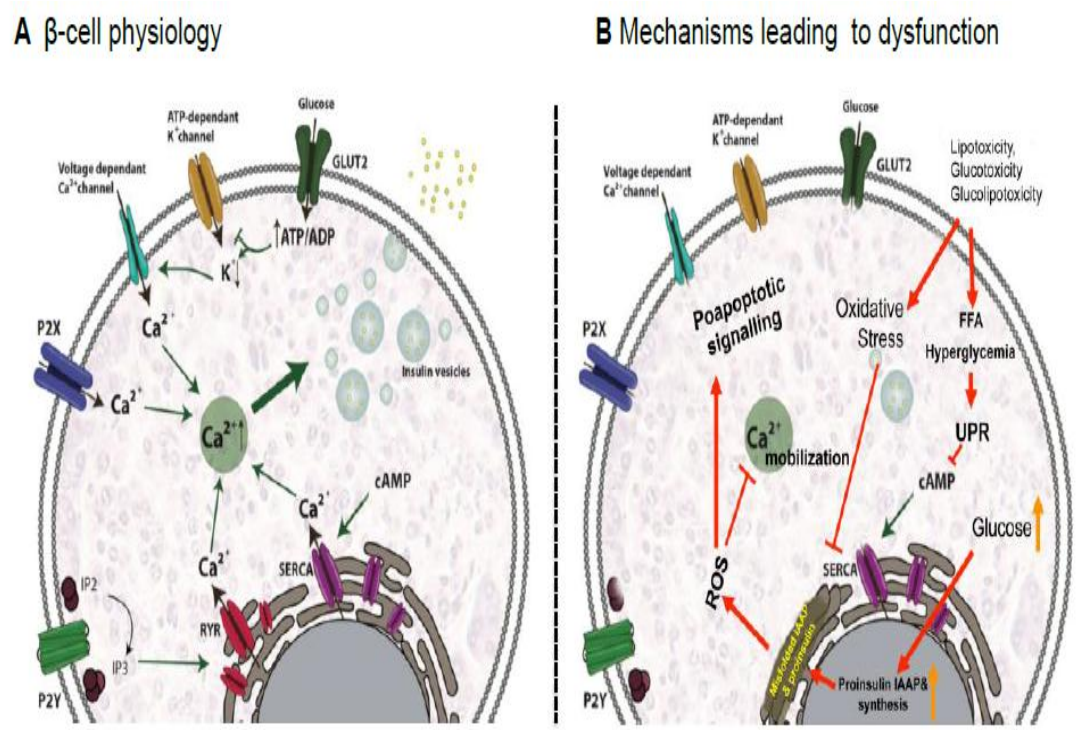
يترافق الخلل الوظيفي في خلايا بيتا مع موتها،[16] حيث في حالة الوارد الغذائي المُفرط كما في البدانة *Obesity*، يحدث فرط غلوكوز الدّم وشحوم الدّم *Hyperlipidemia*، التي تؤدي إلى مقاومة الأنسولين *(IR)* والالتهاب المزمن. وهنا فإن الخلايا بيتا نتيجة الاختلافات في التأهّب الوراثي مُعرضةً لتأثيرات سُميّة كالالتهاب *Inflammation*، كرب الشبكة البطانيّة الهيوليّة *Endoplasmic Reticulum Stress (ER)*، الكرب الأكسدي و الاستقلابي *Oxidative Stress | Metabolic*، الكرب النشواني *Amyloid Stress*، والتي تؤدي إلى خسارة هذه الخلايا.[17,16]

ويؤدي فرط غلوكوز الدّم وارتفاع الحموض الدّهنيّة الحرّة *Free Fatty Acids (FFAs)* إلى الخلل الوظيفي في خلايا بيتا والاستماتة الخلويّة *Apoptosis* لها، عبر تحريض كرب الشبكة البطانيّة الهيوليّة *Stress (ER)* من خلال تفعيل سبيل استجابة البروتينات غير المتطوية *Unfolded Protein Response (UPR)* بوساطة آليات عدة.[17] إضافةً إلى تحريض الكرب الأكسدي والاستقلابي الذي يسبب تخريب خلايا بيتا.[18]

وعلاوةً على ذلك، تزيد مستويات الغلوكوز المرتفعة باستمرار من التركيب الحيوي لطليعة الأنسولين *Proinsulin* في خلايا بيتا مؤديةً إلى تجمع الأنسولين وزيادة إنتاج مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *Reactive Oxygen Metabolites (ROMs)*. وهذه التأثيرات تُعدّل من انتقال شوارد كالسيوم Ca^{+2} الشبكة البطانيّة الهيوليّة *(ER)*، وتُحرّض تحرر انترلوكين-1 *Interleukin-1 (IL-1)*

الذي يزيد من البالعات *Macrophages* ويحفّز الالتهاب الموضعي للخلايا.[18,17]

وبالتالي فإن الخلل في تركيب أي من طلائع الأنسولين، أو الأنسولين بحد ذاته، وكذلك الخلل في آليات الإفراز يمكن أن يؤدي إلى خلل وظيفي في إفراز الأنسولين، وهو السبب الرّئيس لقصور خلية بيتا وحدوث النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*.[17] الشكل (1).



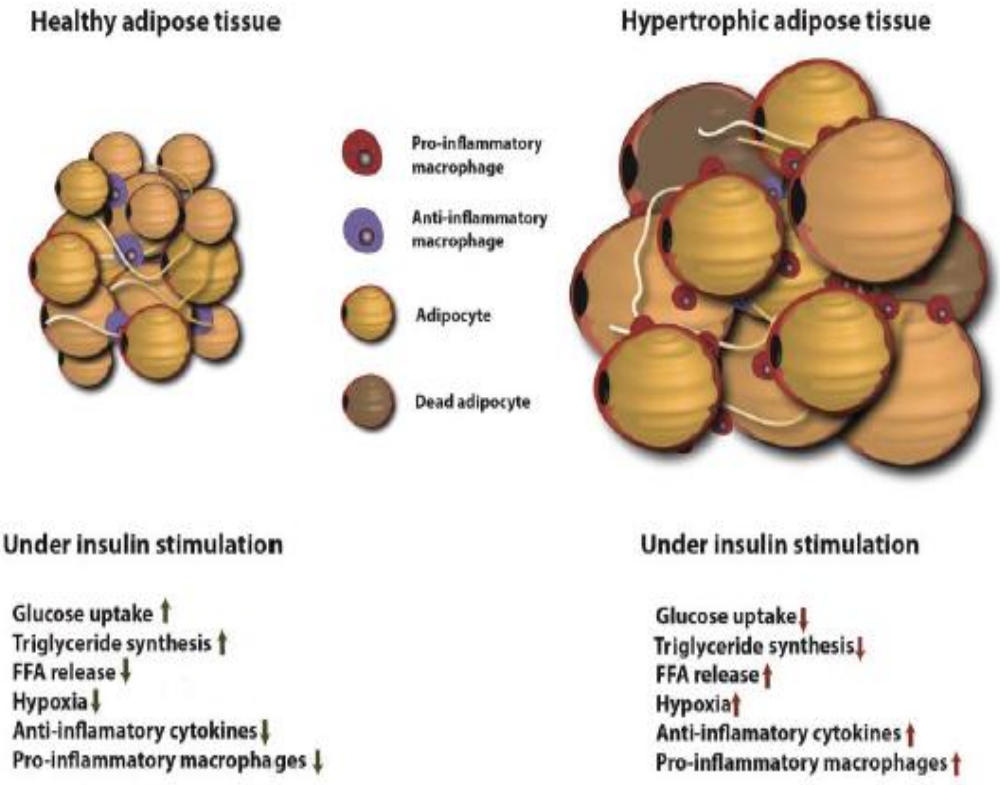
الشكل(1): سُبل الإشارة المتضمنة (A) إفراز الأنسولين من خلايا بيتا في الحالات الطبيعية (B) الآليات المؤديّة إلى الخلل الوظيفي. (A)– يُحرّض إفراز الأنسولين بشكل أساسي عبر الاستجابة لتراكيز الغلوكوز المرتفعة ويدخل الغلوكوز بشكل رئيسي إلى الخلايا من خلال ناقل الغلوكوز *Glucose Transporter 2 (GLUT2)*. يزيد تقويض الغلوكوز من نسبة *ATP\ADP*، تغلق قنوات البوتاسيوم المعتمدة على *ATP* مؤديّةً إلى إزالة استقطاب الغشاء وفتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج . تسمح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج عبور شوارد الكالسيوم محرّضةً الإفراز الخلوي للأنسولين. تُسهم قنوات الكالسيوم الإضافية ك *Purinergic Receptor X (P2X)*، *Purinergic Receptor Y (P2Y)*، *(SERCA)* و قناة مستقبلات ريانودين *Ryanodine Receptor Channel (RYR)* في انتقال شوارد الكالسيوم وإفراز الأنسولين. (B)– يُحفّز فرط غلوكوز الدّم وفرط شحوم الدّم الكرب الأكسدي مؤديّاً إلى إنتاج مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* التي تثّبط انتقال شوارد الكالسيوم وتُفعّل إشارات ما قبل الاستماتة الخلويّة *Proapoptotic Signals*. إضافةً إلى ذلك، يؤدي ارتفاع الحموض الدّهنيّة الحرّة وفرط غلوكوز الدّم إلى تفعيل سبيل البروتينات غير المتطوية *(UPR)* وتوليد كرب الشبكة البطانيّة الهيوليّة *ER Stress*. يزيد استمرار ارتفاع مستويات الغلوكوز من التركيب الحيوي لطليعة الأنسولين والجزر النشوانية عديدة الببتيد *(IAAP)*، التي تولّد مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)*.[17]

ب- مقاومة الأنسولين *Insulin Resistance (IR)*:

تُشير مقاومة الأنسولين ***(IR)*** إلى الانخفاض في الاستجابة الاستقلابيّة للخلايا الحسّاسة – للأنسولين للأنسولين، أو على المستوى الجهازي، استجابة ضعيفة للأنسولين الجائل في الدوران لمستويات غلوكوز الدّم.[17] وتُعزى هذه المقاومة إلى زيادة إنتاج الغلوكوز في الكبد وانخفاض قبط الغلوكوز من قبل العضلات، الكبد والنسيج الشّحمي، مما يدفع خلايا بيتا إلى زيادة إنتاج الأنسولين للمعاوضة. ومع استمرار إفراز الأنسولين تفقد خلايا بيتا جزءاً من وظيفتها مما يؤدي إلى نقص جزئي في إفراز الأنسولين،[8] حيث يوجد ثلاثة أنواع من مقاومة الأنسولين ***(IR)*** وهي انخفاض إفراز الأنسولين من قبل الخلايا بيتا كما ذُكر أعلاه، وجود مُضادات للأنسولين في البلازما؛ بسبب إما هرمونات مُنظّمة مُضادة أو جزيئات غير هرمونية تُضعف مستقبلات الأنسولين، إضافةً إلى ضعف الاستجابة للأنسولين في الأنسجة الهدف.[19] غالباً الخلل في عمل الأنسولين في الأنسجة الحسّاسة للأنسولين كالعضلات الهيكليّة، النسيج الشّحمي والكبد يَسبق تطور مقاومة الأنسولين ***(IR)*** الجهازي، وبذلك تؤدي تدريجياً إلى تطور الدّاء السّكّري ***(DM)***.[17]

ففي الحالة الطّبيعية، يُحرّض الأنسولين اصطناع الغليكوجين *Glycogen* العضلي عن طريق تحفيز قبط الغلوكوز من البلازما من خلال ارتباطه مع مستقبلات الأنسولين في الخلايا العضليّة كناقل الغلوكوز– 4 ***(GLUT4)*** *Glucose–Transporter 4*، وبالتالي انخفاض مستوياته في الدّم. وبناءً على ذلك، فإن الحالات التي تؤدي إلى انخفاض التّعبير عن هذه المستقبلات سوف تُنقص من قبط الغلوكوز من قبل العضلات الهيكليّة.[20,17] يمكن أن تلعب العوامل البيئيّة أيضاً دوراً مهماً في قبط الغلوكوز من قبل العضلات، كالنشاط البدني الذي يزيد من التّدفق الدّموي إلى خلايا العضلات الهيكليّة وبالتالي تحفيز استخدام الغلوكوز.[17] وتُسهم البدانة كذلك في مقاومة الأنسولين ***(IR)***، حيث افترض أنه نتيجةً للبدانة، يؤدي الارتشاح الخلوي المناعي المُفرط وإفراز الجزيئات ما قبل التهابيّة في النسيج الشّحمي ما حول العضلات إلى التهاب هذه العضلات، وحدوث خلل في الاستقلاب الخلوي العضلي، والمقاومة للأنسولين ***(IR)***.[21]

يُعدُّ النسيج الشّحمي نسيجاً حيويّاً استقلابيّاً يُشارك في العديد من العمليات البيولوجيّة كالتّخثّر *Coagulation*، التكّون الوعائي *Angiogenesis*، ضبط التّوتر الوعائي *Vascular Tone Control*، تنظيم الشّهية، استقرار الوزن، واستقلاب الغلوكوز والدّهون.[22,17] حيث يعمل الأنسولين على النسيج الشّحمي بآليتين مختلفتين وهما: تحريض قبط الغلوكوز واصطناع ثلاثيات أسيل الغليسيرول *(TAG) Triglycerides*، وكبح (تثبيط) حلمهة ثلاثيات أسيل الغليسيرول *(TAG)* وتحريض قبط الحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)* والغليسيرول *Glycerol* من الدوران.[23] تُعرف مقاومة الأنسولين الشّحمية *Adipose-IR* بأنها خلل الاستجابة لتحريض الأنسولين بوساطة النسيج الشّحمي،[17] وهي تؤدي إلى كبح انحلال الشّحوم، خلل في قبط الغلوكوز، وتحفيز تحرّر الحموض الدّهنيّة الحرّة *(FAAs)* إلى البلازما حتى بوجود مستويات مرتفعة من الأنسولين.[24] ففي حالة تراكم الحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)* في الكبد، ينتج خلل في إشارات الأنسولين التي تسمح باستحداث الغلوكوز الكبدي *Gluconeogenesis* وتُعيق استجابة الأنسولين المُحرّضة بالغلوكوز، مؤديةً بذلك إلى تطور النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*.[17] تبيّن أن زيادة كتلة النسيج الشّحمي وحجم خلاياه زيادةً غير طبيعيّة ترتبط بالتكّون الوعائي *Vascularisation* المرضي، نقص الأكسجة *Hypoxia*، التّليف *Fibrosis* والالتهاب المتواسط بالبالعات،[25] حيث تُسهم الخلايا الشّحميّة المُتضخمة، بالإضافة إلى الخلايا المناعيّة المتوضعة في النسيج الشّحمي، في ارتفاع مستويات السّيتوكينات *Cytokines* ما قبل التهابيّة في الدوران. هذا الارتفاع مع زيادة تحرّر السّيتوكينات الموضعية كعامل نُخر الورم *Tissue Necrosis Factor (TNF)* وانترلوكين- 1 بيتا *(IL- 1β)* وانترلوكين- 6 *(IL-6)* يُسهّل نشوء التهاب جهازي مزمن منخفض الشّدة، يُعرف أيضاً بالالتهاب الاستقلابي، الذي يُعدُّ جزءاً أساسياً من الآليّة الإمراضيّة لمقاومة الأنسولين *(IR)* والنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*.[17] الشكل(2).



الشكل(2): تـأثيرات تحفيز الأنسولين على النسيج الشّحمي السليم والمتضخم. في النسيج الشّحمي السليم يُحفّز الأنسولين قبط الغلوكوز واصطناع ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*، مُحرّضاً قبط الحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)* وإنقاص الالتهاب المتواسط بالبالعات. يؤدي النسيج الشّحمي المتضخم إلى إنقاص قبط الغلوكوز، واصطناع ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*و يُحفّز تحرّر الحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)*، ونقص الأكسجة، والالتهاب المتواسط بالبالعات.[17]

ج- العوامل الغذائيّة *Nutritional Factors*:

تـؤدي الحميـة الغذائيّـة الغنيّـة بكميـات كبيـرة مـن السّكّريّات والـدّهون إلـى ارتفـاع غلوكـوز الـدّم، البروتينـات الشّحميّة وضـيعة الكثافـة *(VLDL) Very- Low- Density Lipoproteins*، الدقائق الكيلوسية *(CMs) Chylomicrons* وبقاواتها الغنيّة بثلاثيات أسيل الغليسيرول *(TAG)*. وهذا يُحرّض ارتفـاع تراكيـز *مُسـتقلبات الأوكسـجين* التّفاعليّـة *(ROMs)*، التـي بـدورها تـؤدي إلـى تشـكيل الجزيئـات الالتهابيّة التي تُحرّض الكرب الأكسدي.[17]

د- النّشاط البدني *Physical Activity*:

توجد علاقة بين انخفاض النّشاط البدني والتمارين الرياضيّة مع البدانة والنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*.[26] في هذه الحالة، فإن الجزيئات ما قبل التهابيّة المُتحرّرة في الدّم و ضمن الأنسجة

مثل *(IL-6)*، البروتين المُتفاعل- *C Reactive Protein (CRP) C-*، عامل نُخر الورم -ألفا *(TNF-α) Tumor Necrosis Factor-α*، أو انترلوكين-1 *(IL-1)* تُحرّض الالتهاب.[17] يُسهم انترلوكين-1 *(IL-1)* في الاستجابة المناعيّة الذّاتيّة لخلايا بيتا البنكرياسيّة، تثبيط وظيفة هذه الخلايا، وتحفيز الاستماتة الخلويّة.[17]

تُحرّض زيادة النّشاط البدني إنتاج السّيتوكينات المّضادة للالتهاب *Anti-Inflammatory Cytokines* كمّضادات مستقبلات انترلوكين- 1 *(IL-1Ra) IL-1 Receptor Antagonist*، ومستقبلات عامل نُخر الورم *(TNF)* الذّوابة *(TNF-R) Soluble TNF Receptors*، والتي تُعدُّ مُضادات لانترلوكين-1 *(IL-1)* وعامل نُخر الورم-ألفا *(TNF-α)* على التوالي. كما تؤدي إلى انخفاض مستويات انترلوكين-6 *(IL-6)* والبروتين المُتفاعل- *C (CRP)* في الدّم. ويمكن أن تُحسّن من الكرب الأكسدي عبر تحريض تركيب مّضادات الأكسدة *Antioxidants* كالغلوتاثيون *Glutathione (GSH)* الذي يؤدي إلى إنقاص مستويات الجذور الحرّة *Free Radicals*.[17]

هـ- الذاكرة الاستقلابيّة (الأيضيّة) *Metabolic Memory*:

تُعرف الذاكرة الاستقلابيّة باستمرار اختلاطات الدّاء السّكّري *(DM)* حتى بعد ضبط مستويات الغلوكوز، وتتضمن أربع آليات إمراضيّة. من هذه الآليات الإمراضيّة التكّون العارضي *Epigenetic*، وهي تتضمن التّعديلات الوراثيّة التي لها آليات إمراضيّة عدة تُنظمها، وعدم التّوازن في هذه الآليات قد يؤدي إلى تطور الدّاء السّكّري *(DM)*،[27,17] حيث يؤثّر الخلل في التّعبير عن الحمض النووي الريبي الصُغري [(*Micro RNA miRNA*)] مباشرةً في وظيفة خلايا بيتا وحدوث الدّاء السّكّري *(DM)*.[28] وكذلك تسكير البروتينات اللاأنزيمي *Non- Enzymatic Glycation of Proteins* هو أحد الآليات الإمراضيّة للذاكرة الاستقلابيّة، الذي مع تقدّم الإصابة، يحدث تسكير بروتيني مستمر لمكونات السلسلة التّنفسيّة والذي يمكن أن يؤدي مع وجود أذية للحمض النووي *DNA* المُتقدّري إلى التآزر بين الكرب الأكسدي ومُنتجات التسكير النهائيّة المُتقدّمة *Advanced Glycation End Products (AGEs)*.

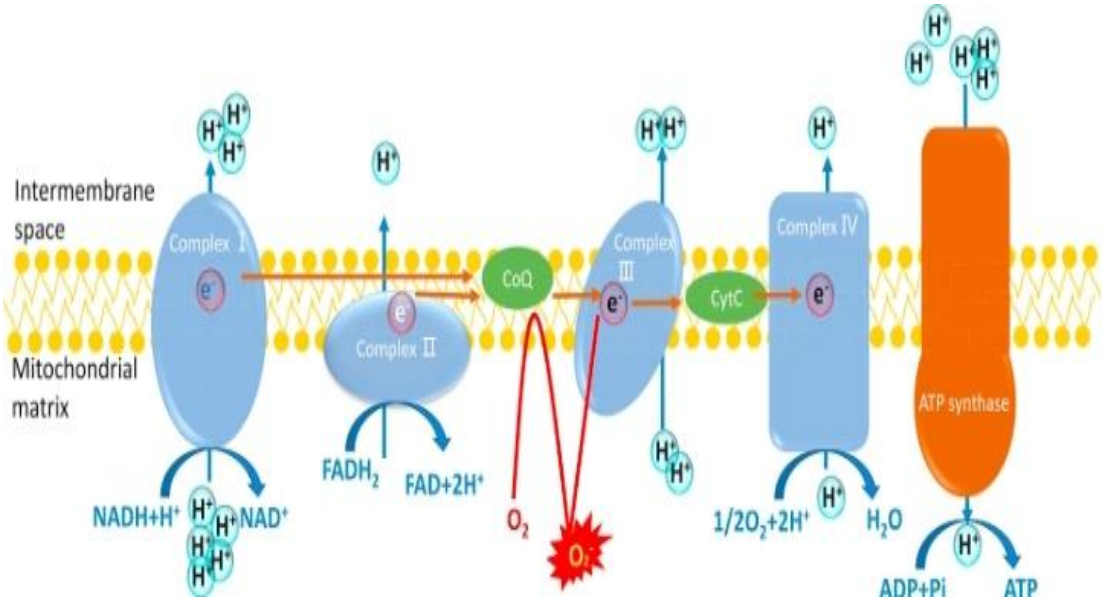
إضافةً إلى التكّون العارضي وتسكير البروتينات اللاأنزيمي، هناك أيضاً الكرب الأكسدي والالتهاب المزمن.[17]

و- الخلل الوظيفي في المُتقدرات *Mitochondrial Dysfunction*:

الوظيفة الرّئيسيّة للمُتقدرات هي إنتاج ثلاثي فوسفات الأدينوزين *(ATP) Adenosine Triphosphate* من خلال الفسفتة الأكسدية *Oxidative Phosphorylation* استجابةً للحاجة الاستقلابيّة.[29] وتؤدي المُتقدرات دوراً مهماً في تصفية مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)*، والاستجابة الكربيّة.[30] وينتج الخلل الوظيفي فيها عن عدم التّوازن بين الطّاقة الواردة والمُستهلكة في المُتقدرات، حيث تنخفض فعالية الأكسدة مؤديةً إلى انخفاض نسبة اصطناع ثلاثي فوسفات الأدينوزين *(ATP)* إلى استهلاك الأوكسجين، الذي يزيد من إنتاج جذر فوق الأوكسيد *Superoxide Radical* *(O_2^{*-})*.[17] ويُعدُّ تراكم مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)* في المُتقدرات من الآليات المُقترحة التي تربط بين الخلل الوظيفي للمتقدرات ومقاومة الأنسولين *(IR)*، حيث تنخفض القدرة الأكسدية للمُتقدرات في العضلات الهيكليّة ويضطرب استقلاب الدّهون عند البدينين والمقاومين للأنسولين مقارنةً مع الأشخاص الأصحاء.[31,17]

افترض أن تطور النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* قد يكون نتيجة مباشرة للخلل في الفسفتة الأكسدية إضافةً إلى الخلل في سلسلة نقل الإلكترون *Electron Transport Chain (ETC)* الموجودة في المُتقدرات. حيث يحدث إنتاج مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)* بشكل أساسي في المعقد الأول والثّالث من سلسة نقل الإلكترون *(ETC)*، ويزداد هذا الإنتاج عندما تكون هذه السلسلة غير قادرة على ضبط الدخول المفرط للإلكترونات إلى داخل المُتقدرات. عندما يزداد إمداد سلسلة نقل الإلكترون *(ETC)* بالإلكترونات يُنقل الإلكترون الفائض إلى الأوكسجين مُشكّلاً جذر فوق الأوكسيد *(O_2^{*-})* وفيما بعد الماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2) Hydrogen Peroxide*. الشكل(3). وتؤكسد مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)* المُتشكّلة في المُتقدرات ثُمالات السيستئين

والميثيونين *Cys and Met residues* في البروتينات، مؤديةً إلى تخّرب البنية البروتينية، والخلل الوظيفي لها، وفي النهاية تسبب الاستماتة الخلويّة.[17]



الشكل(3): سلسلة نقل الإلكترون وتوليد مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *Reactive Oxygen Species(ROS)* في المُتقدرات. يستقبل المعقد الأول والثّاني الإلكترونات من *NADH* و*$FADH_2$*، على التوالي. ثمّ تنتقل هذه الإلكترونات إلى التميم الأنزيمي*Q(CoQ)*، ومن ثمّ تنتقل إلى السّيتوكروم *C (Cyt C)* في المعقد الثّالث. وفي النهاية، يُقدّم المعقد الرابع الإلكترونات إلى الأوكسجين*O_2* لإنتاج الماء *H_2O*. في هذه العملية، تضخ جميع المعقدات البروتونات إلى خارج المطرق المتقدري لتشكل مدروج بروتوني بين الغشاء والمطرق المتقدري. تدفع طاقة المدروج البروتوني مُخّلقة ثلاثي فوسفات الأدينوزين *ATP Synthase* لتوليد *(ATP)*. يمكن أن يُحرّض فرط غلوكوز الدّم حصر انتقال الإلكترونات الطبيعي، وتأخذ *O_2* الإلكترونات لتتحول إلى *(ROS)*.[32]

5-الأعراض السّريريّة:

تتضمن الأعراض في الدّاء السّكّري *(DM)* السُهاف، البوال وزيادة الشّهية *Polyphagia*.

تكون الأعراض (السُهاف والبوال) أخف في النّمط الثّاني *(Type 2)*، فمعظم المرضى في هذا النّمط يعانون من البدانة أو لديهم توزّع دهون مفرط في منطقة البطن، وهؤلاء المرضى أكثر عُرضة لحدوث غيبوبة فرط الأوسمولية *Hyperosmolar Coma*.[15]

6-التّشخيص:

يعتمد تشخيص الدّاء السّكّري *(DM)* على الأعراض السّريريّة كما ذُكر أعلاه إضافةً إلى معايير

مخبريّة عدة وهي: [15,8]

1)- عيار سكّر الدّم الصّيامي بعد صيام 8 ساعات Test *Fasting Blood Sugar (FBS)*: وقيمته عند الشخص السّوي أقل من 100 ملغ / دل، فإذا كانت 100-125 ملغ /دل تسمى الحالة باسم اضطراب الغلوكوز الصّيامي *Impaired Fasting Glucose (IFG)*، وإذا كانت أعلى من 125 ملغ / دل فالمريض مصابٌ بالدّاء السّكّري *(DM)*.

2)- اختبار تحمّل الغلوكوز الفموي *Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)*: تتم معايرة الغلوكوز بعد ساعتين من إعطاء 75 غ من الغلوكوز المُذاب في 250 مل من الماء. ويكون أقل من 140ملغ/دل عند الشخص السّوي، و199-140 ملغ/دل في حالة اضطراب تحمّل الغلوكوز *Impaired Glucose Tolerance (IGT)*، وأكثر من 200 ملغ/دل عند مريض السّكّري.

3)- الخضاب الغلوكوزي *Glycosylated Hemoglobin A1c (HbA1c)*: وهو يدّل على قيمة غلوكوز الدّم في أثناء الأشهر الثّلاثة التي تسبق هذا التحليل ويكون عياره، حسب جمعية السّكّري الأميركية *(ADA)*، أكبر من 6.5% عند مريض السّكّري، و5.7 - 6.4% فيما يُسمى بمرحلة ما قبل السّكّري، وأقل من 5.6% عند الشخص السّوي.[33]

7-العلاج:

أ- الحمية الغذائيّة:

تمتلك الحمية الغذائيّة دوراً حاسماً في علاج الدّاء السّكّري *(DM)* وضبطه، من خلال ضبط مستويات غلوكوز الدّم، ضغط الدّم ومنع حدوث الاختلاطات. وتتضمن إنقاص الوارد من السّكّريات والإكثار من الأغذية الغنيّة بالألياف.[34]

وأيضاً فإن البروتينات تُبدي دوراً في زيادة الحسّاسية للأنسولين دون أن تؤدي إلى ارتفاع تراكيز الغلوكوز في البلازما، وذلك عند مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*.

وبالنسبة إلى الدّهون، يُعدُّ نوع الدّهون أكثر أهميّة من الكمية المُستهلكة، فالدّهون الأحاديّة والمُتعددة غير المُشبعة *Monounsaturated and Polyunsaturated Fats* يمكن أن تُحسّن من استقلاب الغلوكوز وضبط شحميّات الدّم مما يقلل من خطورة الأمراض القلبيّة الوعائيّة *Cardiovascular diseases (CVD)*. بينما يجب التخفيف من الدّهون المُشبعة. ويُنصح بتناول الأغذية الغنيّة بالحموض الدّهنيّة طويلة السلسلة *Long-Chain n-3 Fatty Acids*.[34]

ب- النشاط الفيزيائي:

يُعدُّ جزءاً مهماً في معالجة الدّاء السّكّري *(DM)* لتحسين ضبط الغلوكوز في الدّم وإنقاص عوامل الخطورة القلبيّة الوعائيّة، وبالتالي الحدّ من الاختلاطات.[34]

ج- علاج النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*:

يُعدُّ الميتفورمين *Metformin* الخط العلاجي الأول للنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*، وعندما يُصبح الخضاب الغلوكوزي *HbA1c* ≤ 1.5% من المجال المرجعي فإنه يجب تطبيق المشاركة الدوائيّة مع إحدى الأدوية التالية: سلفونيل يوريا *Sulfonylurea*، ثيازوليدنيديون*Thiazolidinedione*، مُضاهئات مستقبلات الببتيد 1 المشابه للغلوكاغون *Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1 RA)*، مثبطات ببتيداز 4 ثنائية الببتيديل *Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (Dpp-4 Inhibitor)*، مثبطات ناقل الصوديوم الغلوكوز 2 *Sodium – Glucose Co Transporter 2 Inhibitor (SGLT2 Inhibitor)* ، أو الأنسولين.[35]

8-الاختلاطات:

تأتي خطورة الدّاء السّكّري *(DM)* من مضاعفاته (اختلاطاته) التي تظهر خلال ترقي المرض، ومنها **اختلاطات حادّة** تغلب في النّمط الأول للدّاء السّكّري *(T1DM)* مثل نوب نقص سكّر الدّم

والحُماض الخلوني، **واختلاطات مزمنة طويلة الأمد** مُترقية الحدوث تزداد مع زيادة مدة الإصابة بالدّاء السّكّري *(DM)*، وترافقه بصرف النظر عن نمطه. ومن هذه الاختلاطات ارتفاع التّوتر الشرياني *Hypertention*،[36] وارتفاع كولسترول المصل والشّحوم الثّلاثيّة (ثلاثيات أسيل الغليسيرول) *TAG*،[13] **والاختلاطات الوعائيّة** التي تقسم إلى نوعين:

1) اعتلال الأوعية الدّمويّة الكبيرة *Macroangiopathy*: يؤدي الدّاء السّكّري *(DM)* إلى ازدياد خطر الإصابة بأمراض القلب واعتلال الأوعية الدماغيّة (النوبات القلبيّة والسكتات الدماغيّة) بمقدار 2-3 أضعاف،[37] وزيادة خطر الإصابة ببتر الأطراف السفليّة بمقدار 20 ضعفاً بسبب اعتلال أوعية الأطراف السفليّة.[38]

2)اعتلال الأوعية الدّمويّة الصغيرة *Microangiopathy*: يؤدي إلى زيادة معدلات الإصابة بالعمى بسبب اعتلال الشّبكيّة السّكّري *Diabetic Retinopathy (DR)*،[39] حيث تُعزى نسبة 2.6% من حالات العمى في العالم إلى الدّاء السّكّري *(DM)*.[40] كما يؤدي إلى الفشل الكلوي حيث يُعدّ من الأسباب الرّئيسة للفشل الكلوي.[41]

إذن، فإحدى الاختلاطات الشّائعة للدّاء السّكّري *(DM)* هي **أمراض القلب الإقفاريّة *Ischemic Heart Diseases(IHD)***، وهي من الأمراض الأكثر شيوعاً في المجتمع. **ويُذكر هنا أن الدّاء السّكّري *(DM)* هو أحد عوامل اختطار الأمراض القلبيّة الوعائيّة** (أمراض القلب التّاجيّة والسكتة الدماغيّة أو نوبة نقص التروية العابرة وأمراض الشرايين الطّرفيّة) فضلاً عن عوامل اختطار أخرى تترافق أيضاً مع السّكّري *(DM)*. ويمكن تصنيف عوامل الاختطار هذه إلى عوامل اختطار **غير قابلة للتعديل** (العمر والذّكورة والقصّة العائليّة)، وعوامل اختطار **قابلة للتعديل** تشمل ارتفاع مستويات كوليسترول الدّم وشحميّات الدّم مع انخفاض كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)*، ارتفاع التّوتر الشّرياني، الدّاء السّكّري *(DM)* (الذي يترافق مع العوامل السّابقة كلها)، التّدخين، زيادة الوزن، قلة النّشاط البدني، الإفراط في شرب الكحول والشّدة النّفسيّة.[42]

ثانيـاً: أمـراض القلـب الإقفاريّـة *(IHD) Ischemic Heart Diseases*

1-مقدمة :

تُعرف أمـراض القلـب الإقفاريّـة *(IHD)* بأنهـا حالـة تنـاقص إرواء يكـون فيهـا تـأمين الأوكسـجين للعضـلة القلبيّـة *Myocardium* غيـر كـافٍ لتـأمين الحاجـات الاسـتقلابيّة، ويـؤدي عـدم التّـوازن هـذا إلـى حدوث تظاهرات الدّاء القلبي الإكليلي *(CAD) Coronary Artery Disease*. وبالتالي فإنّ أيّة زيادة في حاجة العضلة القلبيّة للأوكسجين (تالياً لزيادة معدل ضربات القلب أو توتر الجدار القلبي أو القلوصية *Contractility*) يجب أن يتم تأمينها عبر زيادة متناسبة في جريان الدّم الإكليلي للعضلة القلبيّة. تحدث هذه الوظيفة التّنظيميّة الذّاتيّة عند مستوى الشُرينات *Arterioles*، معتمدةً على المُقويّة العصبيّة الذّاتيّة وعلى بطانة وعائيّة وظيفيّة سليمة، وتؤدي إلى توسّع وعائي إكليلي استجابةً لزيادة الحاجة القلبيّة.[43]

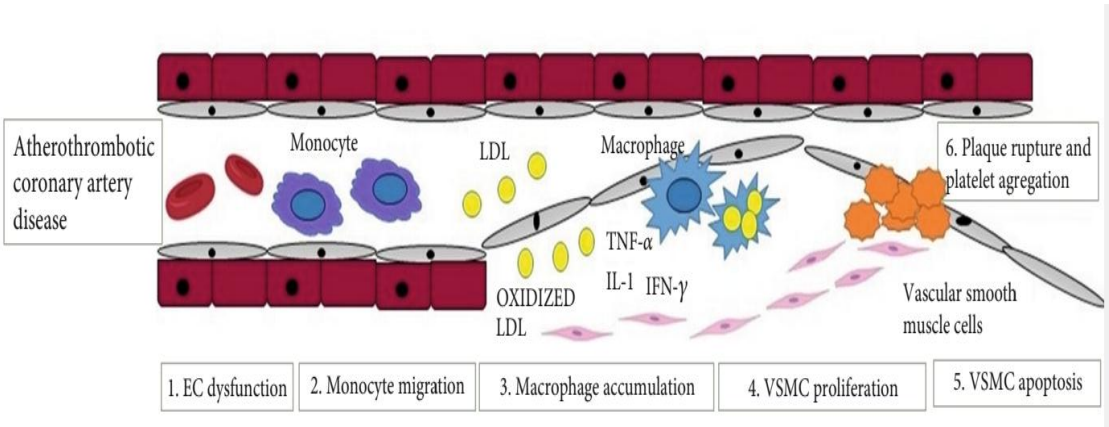
2- الوبائيّات:

لا تزال تُشكّل أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* تهديداً رئيسيّاً للصّحة العامة حول العالم، حيث بلغت نسبة الإصابة 182 مليون إصابة، وكانت نسبة الوفيات حوالي 9.14 مليون حالة وفاة، وذلك في عام 2019 م.[44]

3-الآلية الإمراضيّة:

أحد أهمّ الأسباب التي تؤدي إلى الإقفار القلبي *Cardiac Ischemia* هو التصّلب العصيدي *Atherosclerosis*، إضافةً إلى أسباب أخرى كالتّشنج الوعائي *Vasospasm*، الالتهاب، الدّاء السّكّري *(DM)*، وغيرها.[45,17]

ففي التصّلب العصيدي، تبدأ الحدثية بتراكم البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL)* ضمن بطانة الشريان، حيث تخضع لآليات كيميائيّة عدة أهمها الأكسدة *Oxidation*، مما ينتج عنها جزيئات ما قبل التهابيّة تُحفّز التّعبير عن العديد من جزيئات الالتصاق من قبل الخلايا البطانيّة مما يُسهم في هجرة الكريات البيضاء إلى الجدار الوعائي.[47,46,17] تتم إزالة البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة المؤكسدة *(ox–LDL)* المُفرطة بوساطة البالعات التي تؤدي إلى تشكيل خلايا رغويّة (بسبب تراكم البروتينات الشّحميّة الحاملة للكوليسترول المؤكسد داخلها) وبداية الطبقات الشّحميّة. هذه الخلايا تُحرّر السّيتوكينات الالتهابيّة كانترلوكين–1*(IL–1)* و انترلوكين–6 *(IL–6)*، مُحرّضةً بذلك جذباً إضافياً من الخلايا الالتهابيّة. نتيجةً لذلك، تنمو الخلايا العضليّة الملساء وتُهاجر إلى البطانة *Intima*، مما يُسهّل تشكيل العصيدة اللّيفيّة *Fibroatheroma*. وبتقدّم الإصابة، إذا حدث تقرّح أو شق في اللويحة *Plaque* تتكشف المواد المولّدة للخثرات مما يؤدي إلى التصاق الصفيحات *Platelets (PLTs)* وتجمعّها، مما يُعزّز من تشكيل الخثرات.[48,17] الشكل(4).



الشكل(4):التصّلب العصيدي في الشرايين الإكليليّة.[49]

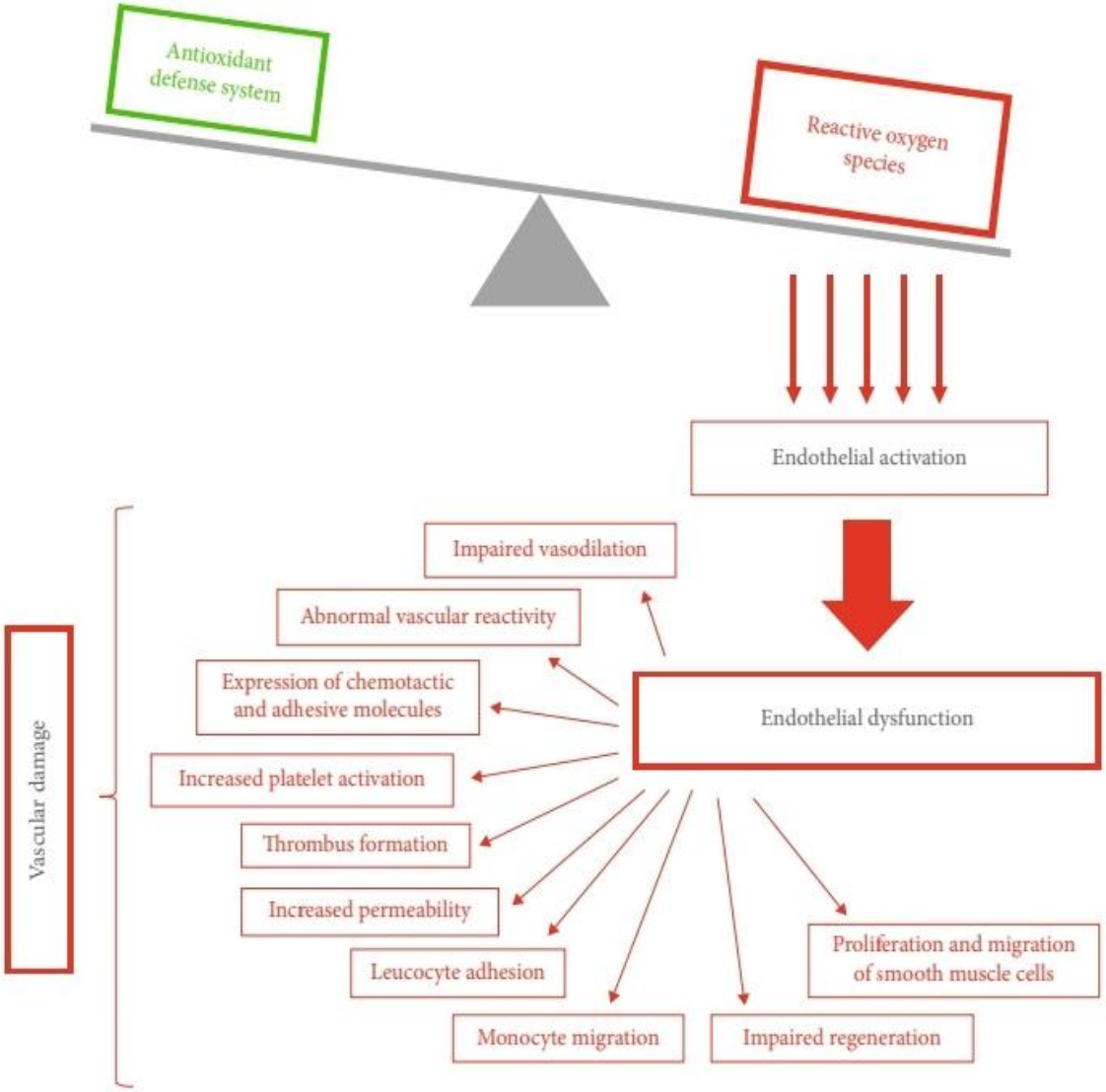
بالإضافة إلى دور البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة المؤكسدة *(ox–LDL)* في التكّون التعصُّدي *Atherogensis*، لها دور في تحفيز تشكيل مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)*، الخلل الوظيفي في البطانة الوعائيّة، تثبيط اصطناع أوكسيد النتريك *(NO) Nitric Oxide*، نُخر الخلايا البطانيّة الوعائيّة والاستماتة الخلويّة.[50]

يُحرّض الالتهاب بدء التصّلب العصيدي وتطوره ويُسهم أيضاً في الاختلاطات الخثاريّة في لويحات التصّلب العصيدي،[50] حيث يُغيّر الالتهاب التداخل بين البطانة الوعائيّة والكريات البيضاء بشدّة، مما يؤدي إلى التّعبير البطاني لجزيئات الالتصاق التي ترتبط مع الكريات البيضاء مُحرّضةً بذلك الاستجابة الالتهابيّة. علاوةً على ذلك، فإن الالتهاب الموضعي ينتج عنه بعض الأنزيمات الحالّة للبروتين *Proteolytic Enzymes* مما تجعل العصيدة التصّلبية عرضةً للتمزق.[50] فالحالة الالتهابيّة هي آلية دفاعيّة حيويّة تهدف إلى استعادة التوازن النسيجي والتخلص من المُحرضات الالتهابيّة، وتحدث نتيجةً لاستجابة الجهاز المناعي للأذيات النسيجيّة والمركبات السامّة، الذي يقوم بتحرير السّيتوكينات (الانترلوكين-1 *(IL-1)* والانترلوكين -6 *(IL-6)* وعامل نُخر الورم- ألفا *(TNF-α)*). حيث تحثُّ هذه السّيتوكينات الكبد على زيادة تخليق بروتينات الطور الحاد *Acute Reactive Proteins* وتحريرها بما فيها البروتين المُتفاعل- C *(CRP)* من أجل تقويض العوامل الضارة المُسببة للالتهاب.[51] ويؤدي ارتفاع البروتين المُتفاعل – C *(CRP)* في الدّم إلى زيادة التصاق البالعات بالبطانة الوعائيّة وانسلالها عبرها، وزيادة إدخال كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)* تحت البطانة الوعائيّة، لتُسهم البالعات وكوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)* بتشكيل اللويحة العصيدية.[52]

إذن، يؤدي عدم التّوازن بين توليد مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *Reactive Oxygen Species (ROS)* والآليات المُضادة للأكسدة إلى زيادة الكرب الأكسدي مما ينجم عنه تشكيل بروتينات شحميّة منخفضة الكثافة مؤكسدة *(ox-LDL)* والذي يُعدُّ العنصر الأساسي في تصّلب الشرايين، حيث تمتلك البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة المؤكسدة *(ox-LDL)* تأثير خلوي سام على الخلايا الوعائيّة وتزيد من فعالية أوكسيداز ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُفَسفَت *(NADPH Oxidase)* *Nicotinamide Adenine Di- Nucleotide Phosphate Oxidase* مما يؤدي إلى زيادة تركيب مُشّتقات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* وتثبيط أوكسيد النتريك *(NO)*. يمتلك أوكسيد النتريك *(NO)* دوراً أساسياً في الدّفاع الداخلي المُضاد للأكسدة بسبب قدرته الموسّعة للأوعية والخصائص المُضادة للتّخثّر

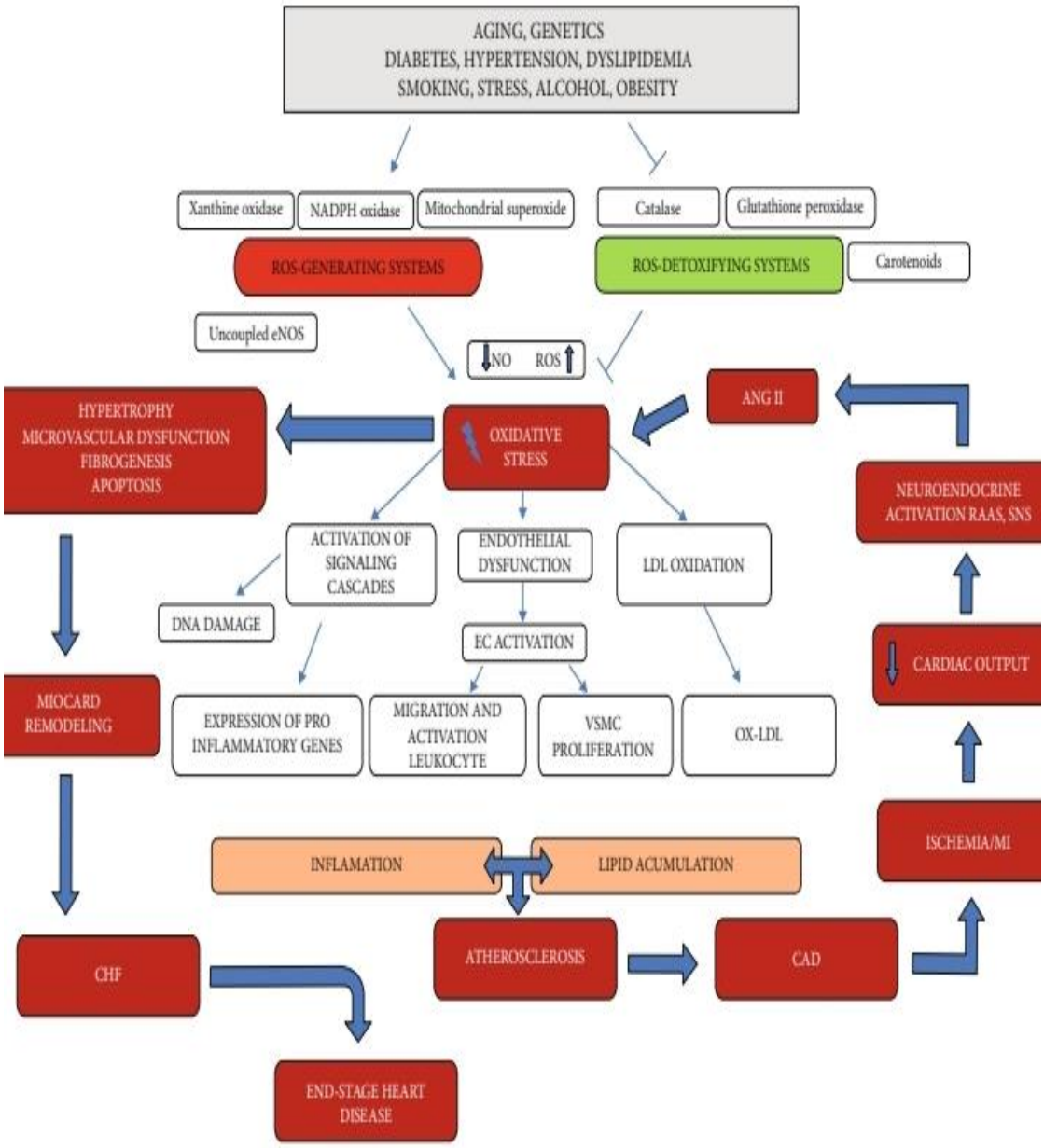
والالتهاب. ويتم إنتاج معظم أوكسيد النتريك *(NO)* الوعائي بوساطة مُخلّقة أوكسيد النتريك البطانيّة *(Endothelial nitric oxide Synthase (e NOS*.[49] و يُعدُّ أوكسيداز ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُفَسفَت *(NADPH Oxidase)* من المصادر الأنزيميّة لمُشّتقات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)*؛ وهو أنزيم يتوضع في غشاء الخلايا البطانيّة، الخلايا العضليّة الملساء والأرومات اللّيفيّة؛ وهو المصدر الأكبر لإنتاج جذر فوق الأوكسيد *(O_2^-)*، حيث أظهرت العديد من الدراسات الدور المهم لأوكسيداز ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُفَسفَت *(NADPH Oxidase)* في الخلل الوظيفي البطاني.[49]

حيث تُدعى المرحلة الأولى من الخلل الوظيفي البطاني بالتّفعيل البطاني، والتي تُمثّل التّعبير عن الخصائص ما قبل التّخثّر وما قبل الالتهاب غير الطّبيعيّة في الخلايا البطانيّة، مؤديةً إلى تغيرات مزمنة أخرى. يتضمن الخلل الوظيفي البطاني خللاً في التوسّع الوعائي، فعالية وعائيّة وتقبّض وعائي غير طبيعيين، التّعبير المُفرط عن جزيئات الالتصاق والجذب الكيميائي، زيادة تفعيل الصفيحات *(PLTs)* وتشكيل الخثرات، زيادة النفوذيّة الوعائيّة، التصاق الكريات البيضاء وهجرة الوحيدات إلى الجدار الوعائي، الخلل في تجديد الخلايا البطانيّة، ونمو الخلايا العضليّة الملساء وهجرتها مما يؤدي إلى الأذية الوعائيّة.[53,49] الشكل(5).



الشكل(5):الخلل الوظيفي البطاني وتطور الأذية الوعائيّة.[49]

ويعرض الشكل(6) عرضاً مختصراً لتداخل الآليات الإمراضيّة التي تربط الكرب الأكسدي والتصّلب العصيدي، الدّاء الإكليلي *(CAD)*.



الشكل(6): دور الكرب الأكسدي في بدء التصّلب العصيدي.[49]

4-التصنيف:

يتراوح الطّيف السّريري لمرض القلب الإقفاري *(IHD)* بين خناق الصدر المستقر *Stable Angina (SA)* والمتلازمة الإكليليّة الحادّة *Acute Coronary Syndrome (ACS)*.[54] تشمل المتلازمة الإكليليّة الحادة *(ACS)* احتشاء العضلة القلبيّة *Myocardial Infarction (MI)* بنوعيه مع ارتفاع الوصلة *(ST)* للأعلى *ST– Elevation Myocardial Infarction (STEMI)* ، ودون ارتفاع الوصلة *(ST)* للأعلى *Non – ST– Elevation Myocardial Infarction*

(Non-STEMI) ، والخُناق الصّدري غير المستقر *Unstable Angina (UA)* .[54]

أ- الأعراض السّريريّة:

يتظاهر احتشاء العضلة القلبيّة *(MI)* مع ارتفاع الوصلة *(ST)* للأعلى *(STEMI)* بألم صدري *Chest Pain* ضاغط شديد خلف القص *Sternum* يزداد تدريجياً، ينتشر إلى اليد اليسرى وقد ينتشر أيضاً إلى العنق والفك والكتف والشرسوف *Epigastrium*. ولا يخفّ بالرّاحة أو النتروغليسرين *Nitroglycerin*. بينما يتظاهر احتشاء العضلة القلبيّة *(MI)* دون ارتفاع الوصلة *(ST)* للأعلى *(Non-STEMI)* بألم صدري ضاغط يتحرّض بالجهد، وقد يكون متزايداً في الشّدة والتّواتر، أو يحدث مع جهد أقل مقارنةً بالإصابة السابقة، ويكون الألم شديداً ويحتاج جرعات عديدة من النتروغليسرين للتخفيف منه. وفي كِلا الحالتين يستمر الألم لمدة تتجاوز 20 دقيقة. أما الخناق الصّدري *Angina* فتتظاهر بألم صدري خانق *Choking* خلف القص ينتشر إلى العنق، الكتف، اليدين، الفك والشرسوف، ويستمر هذا الألم لأقل من 20 دقيقة (3-5 دقيقة) ويتحرّض بالجهد، الشّدة النفسيّة، التّعرض للبرد والتّدخين، ويخفّ الألم بالرّاحة أو النتروغليسرين تحت اللسان خلال خمسة دقائق.[55] فالخناق الصّدري المستقر *(SA)* يحدث عندما تتأذى التروية الإكليليّة بسبب لويحة عصيدية ثابتة [54]، ولا يطرأ أي تغيير في الأعراض السّريريّة لأسابيع عديدة.[55] بينما الخناق الصّدري غير المستقر *(UA)* يحدث عندما تسوء الأعراض بشكل فجائي (زيادة في التواتر والمدة)،[56,55] ومن صفاتها أيضاً أنها حديثة، وتأتي على الراحة، أو بعد حدوث الاحتشاء القلبي *(MI)*.[57]

ب- التّشخيص:

يعتمد التّشخيص على الأعراض السّريريّة كما ذُكر أعلاه، التّشخيص المخبري، والتّبدلات في التّخطيط القلبي الكهربائي *Electrocardiography (ECG)* .[55]

ويتم تشخيص احتشاء العضلة القلبية *(MI)* بنوعيه بارتفاع التروبونين القلبي *Cardiac Troponine (cTn)* في الدّم، ويتم التمييز بينهما عن طريق التّخطيط القلب الكهربائي *(ECG)* بارتفاع

الوصلة *(ST)* في احتشاء العضلة القلبيّة مع ارتفاع الوصلة *(ST)* *(STEMI)* وعدم ارتفاعها في احتشاء العضلة القلبيّة دون ارتفاع الوصلة *(ST)* *(Non-STEMI)*. ويتظاهر خناق الصدر غير المستقر *(UA)* تخطيطياً بعدم ارتفاع الوصلة *(ST)* وبغياب الواصمات الكيميائيّة كالتروبونين.[58]

حيث تضم الواصمات الكيميائيّة الحيويّة للأذية القلبيّة كيناز الكرياتين *Creatine Kinase (CK)*، كيناز الكرياتين الخاص بالعضلة القلبيّة *Creatine Kinase Myocardial Band(CK-MB)*، والتروبونين القلبي *(cTn)*. ويجب الحصول على قياسات متسلسلة لها لتحديد الارتفاع المؤقت فيها لوضع التشخيص الدقيق.

يبدأ كيناز الكرياتين *(CK)* بالارتفاع خلال 3-6 ساعات، ويبلغ الذروة خلال 18-24 ساعة، ويبقى مرتفعاً حتى 36-48 ساعة.[55] ويعتبر كيناز الكرياتين الخاص بالعضلة القلبيّة *(CK-MB)* أكثر نوعية لمرض القلب الإقفاري *(IHD)* من كيناز الكرياتين *(CK)*،[58] ويبلغ الذروة خلال 10-18 ساعة من بدء الأعراض.[55]

تبدأ المستويات المصلية للتروبونين القلبي *(cTn)* بالارتفاع خلال 3 ساعات وتبقى مرتفعة 7-14 يوماً.[58] ويمتلك التروبونين القلبي عالي الحسّاسيّة *High -Sensitivity Cardiac Troponine (hs cTn)* - القدرة على تحديد الأذيّة باكراً وبشكل دقيق. ويُعدُّ الأفضل من أجل استبعاد الإقفار القلبي بشكل سريع يعوّل عليه، بسبب القيمة التنّبؤيّة السلبيّة المرتفعة للاختبار. فإذا كانت قيمته البدئيّة سلبية، يمكن أن يُعاد قياسه خلال 1-3 ساعات. حيث يُفسّر قياسه خلال هذا الفاصل القصير قدرته على استبعاد أسرع للاحتشاء الحاد، وبالتالي انخفاض فترة الاستشفاء الإسعافيّة للمرضى الذين لديهم ألم صدري حاد.[55]

ثالثاً: الدّاء السّكّري *(DM)* وأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)*: دور الكرب الأكسدي والالتهاب

الدّاء السّكّري *(DM)* هو أحد عوامل الاختطار لأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* المستقلة.[42] وهو يترافق مع الكثير من عوامل الاختطار المذكورة أعلاه. ويشترك الدّاء السّكّري *(DM)* وأمراض القلب الوعائيّة عامةً، والإقفاريّة خاصةً، بآليات إمراضيّة عديدة كمقاومة الأنسولين *(IR)*، **والكرب الأكسدي، والحالة الالتهابيّة**، وارتفاع التّوتر الشرياني، واضطراب شحميّات الدّم (ارتفاع مستويات كوليسترول الدم وشحميّات الدم مع انخفاض كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)*. ولذا فقد تمّ استقصاء عوامل تشترك بالآلية الإمراضيّة لكل من السّكّري *(DM)* وأمراض القلب الوعائيّة على مستوى النّمط الجيني *genotype* والنّمط الظاهري *phenotype*.[59]

الكرب الأكسدي والحالة الالتهابيّة

الكرب الأكسدي هو أحد المسبّبات الرّئيسة لتشكّل العصيدة المسببة لمضاعفات مرض السّكّري *(DM)*، ولذا كان أحد المحاور التي استهدفتها الأبحاث التي شملت، على سبيل المثال، مضادات الأكسدة، ومنها البارا-أوكسوناز *Paraoxonase* الذي يعمل على حماية البروتين الشّحمي منخفض الكثافة *(LDL)* من التأثيرات الأكسدية، وديسموتاز فوق الأوكسيد *Superoxide Dismutase (SOD)* الذي يؤدي دوراً مهماً في الحماية من الجذور الحرّة ؛ والنّمط الرابع من صميم البروتينات الشّحميّة *Apo-lipoproteins E (ApoE4)*؛ وكلها ترتبط بمعدل تعرّض مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* للاختلاطات القلبيّة الوعائيّة عامةً، والإقفاريّة خاصةً.[60]

والارتباط الوثيق للآلية الإمراضيّة للدّاء السّكّري *(DM)* بالكرب الأكسدي يجعله أيضاً أحد عوامل اختطار للأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)*. فالكرب الأكسدي هو الخلل في التّوازن بين المؤكسدات

Oxidants ومُضاداتها *Antioxidants* في الجسم، وهو حالة من تأذّي الخلية أو تخربها ناجمة عن زيادة تعرضها للمؤكسدات أو الجذور الحرّة. وتعريف الأخيرة هي الأنواع الكيميائيّة التي تحمل إلكتروناً غير متزاوج أو أكثر في مدارها الخارجي.[58,57,55] وهناك العديد من الجذور الحرّة ومُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)*السّامّة التي تقود إلى الكرب الأكسدي والتي يمكن تقسيمها إلى:[63,62,61]

1-الجذور الحرّة **الأوكسجينية** مثل جذر فوق الأوكسيد *($O_2^{\bullet-}$) Superoxide Radical* وجذر الهيدروكسيل الحر *($OH^{\bullet}$) Hydroxyl Radical* وجذر البيروكسيل *($ROO^{\bullet}$) Peroxyl Radical*.

2-الجذور الحرّة **غير الأوكسجينية** مثل الجذور الحرّة الكربونيّة *($R^{\bullet}$)* (كالجذور الشّحميّة *($L^{\bullet}$)* التي تتفاعل بسرعة مع الأوكسجين لتشكّل جذر البيروكسيل الشّحمي *Lipid- Peroxyl Radical ($LOO^{\bullet}$))*؛ والجذور الحرّة الكبريتية *($RS^{\bullet}$)* التي تتشكّل من أكسدة المركبات الثيولية كالغلوتاثيون*(GSH)* **وأيونات المعادن الانتقاليّة (كالحديد** والنحاس وهي مُحفزّات مُهمة جداً في تفاعلات الجذور الحرّة).

3-المُستقلبات **الأوكسجينية السّامّة غير الجذور الحرّة** مثل الأوزون والهيدروبيروكسيدات (ومنها الماء الأوكسجيني H_2O_2 والهيدروبيروكسيد الشّحمي *LOOH*).[61]

من المعروف أن الدّاء السّكّري *(DM)* يترافق مع حالة من الكرب الأكسدي التي قد تعود إلى:[62]

1- الأكسدة الذّاتيّة للغلوكوز *Glucose Auto-oxidation* التي تزيد إنتاج الجذور الحرّة الأوكسجينية.

2-انخفاض تراكيز مُضادات الأكسدة منخفضة الوزن الجزيئي مثل الغلوتاثيون *(GSH)* والفيتامين *E*.

3-نقص فعالية الإنزيمات المُضادة للأكسدة الدّفاعيّة مثل ديسموتاز فوق الأوكسيد *(SOD)* والكاتالاز*Catalase*، وبالتالي انخفاض قدرتها على تعديل سُمّية الجذور الأوكسجينية.

4-إضافة السّكر للبروتينات (تسكير البروتينات *Protein Glycation*).

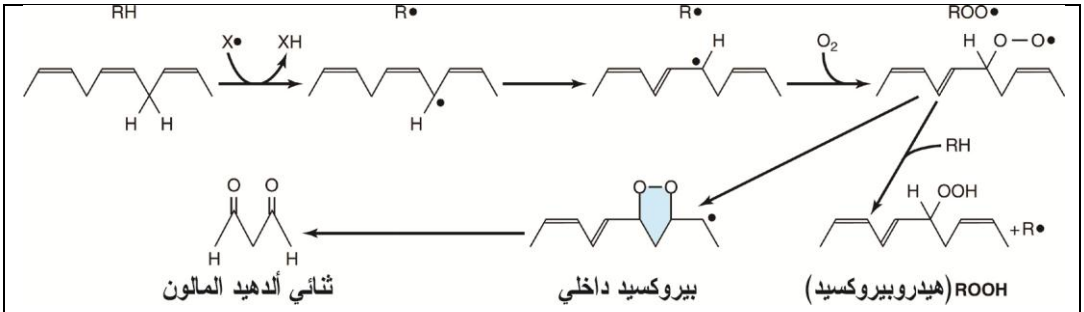
5-قد تُحفّز المستويات المصليّة المرتفعة من الغلوكوز فعالية الإنزيم المشابه للسّيتوكروم *P450 (Cytochrome P450 -like)* من خلال زيادة ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُفَسفَت *(NADPH)* الناتج عن استقلاب الغلوكوز، وبالتالي زيادة إنتاج الجذور الأوكسجينية. [62]

ومن بين الأذيات التي يُحدثها الكرب الأكسدي نذكر أنه أحد العوامل المسببة للخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسيّة والبطانة الوعائيّة، وينتج هذا الخلل في خلايا بيتا من التّعرّض المديد للمستويات المصليّة المرتفعة من الغلوكوز وارتفاع الحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)*، وتكون خلايا بيتا حسّاسة لمُشّتقات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* لأنها تكون فقيرة بالإنزيمات المُضادة للأكسدة المعدلّة لسُمّية الجذور الحرّة مثل الكاتالاز وديسموتاز فوق الأوكسيد *(SOD)* وبيروكسيداز الغلوتاثيون.[62]

وكما ذُكر سابقاً، فالجذور الحرّة تمتلك إلكترونات غير متزاوجة، ولذا فهي غير مستقرة وشديدة التّفاعليّة وتميل للتّفاعل مع مركبات أخرى لتصل إلى شكل أكثر استقراراً. وفي داخل الجسم، يمكن لهذه الجذور الحرّة ومُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة أن تُهاجم أنواع الجزيئات الحيويّة جميعها بما فيها البروتينات والحموض النوويّة والجزيئات الصغيرة (خاصة الحموض الدّهنيّة عديدة اللاتشّبع *(PUFAs)*).[61]

تستطيع الجذور الحرّة المؤكسدة مهاجمة الحموض الدّهنيّة عديدة اللاتشّبع *(PUFAs)* لتبدأ سلسلة من التفاعلات المُحفَّزة ذاتياً تُدعى مجتمعةً **الأكسدة الفائقة للشّحميّات** *Lipid Peroxidation*، والتي هي أحد أشكال التّعبير عن الكرب الأكسدي.[61] والأكسدة الفائقة هي تفاعلات تسلسليّة تنطوي على استخلاص الهيدروجين من الكربون مع إدخال الأوكسجين للشّحوم الحاوية على روابط كربونيّة مزدوجة (روابط كربون- كربون مزدوجة) بحيث تُشكّل مصدراً ثابتاً ومستمراً للجذور الحرّة، وهي تجري على ثلاث مراحل رئيسية، الشكل (7)، هي **الابتداء** (تشكيل جذر حر جديد) الذي قد تكون المعادن الانتقاليّة،

وخاصةً الحديد، أحد أسبابه، **والانتشار الذّاتيّ** (تفاعل الجذر الحر الناتج مع الأوكسجين لتشكيل جذر البيروكسيل)، **والإنهاء** (بمساعدة أحد مضادات الأكسدة كالفيتامين *E* و*C*).[63,61]



الشكل(7): الأكسدة الفائقة للشّحميات. يعملُ جذرٌ حرٌّ موجودٌ (X•) أو الأشعة أو أيونات المعادن الانتقاليّة على ابتداء التّفاعل. يتشكّل ثنائي ألدهيد المالون *MDA* فقط من الحموض الدّهنيّة التي تحوي ثلاثة روابط مضاعفة أو أكثر، وهو يُستخدم لقياس درجة الأكسدة الفائقة للشّحميّات إلى جانب الإيثان، المتشكّل من آخر ذرتي كربون من الحموض الدّهنيّة من سلسلة الأوميغا-3 (ω_3)، والبنتان المتشكّل من آخر خمس ذرات كربونية من الحموض الدّهنيّة من سلسلة الأوميغا-6 (ω_6).[61]

تزداد الأكسدة الفائقة في الدّاء السّكّري *(DM)* الذي يترافق أيضاً باضطراب على مستوى الشّحميّات مما يُسهم في زيادة حدوث التصّلب العصيدي والتّليف والخلل الوظيفي في البطانة الوعائيّة مما يؤدي إلى حدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة لدى مرضى السّكّري، وهو ما يتفاقم بسبب كون نواتج الأكسدة الفائقة، كالألدهيدات غير المُشبعة؛ الشكل (7)، تمتلك تأثيرات سامّة خلوياً.[62] كما تزداد أكسدة البروتين الشّحمي منخفض الكثافة *(LDL)* لدى السّكّريين مقارنةً مع الأسّوياء ظاهرياً، وهي تؤثّر على الوظيفة الخلويّة من خلال تراكمها في غشاء الخلية وتأثيرها على وظيفة المستقبلات الغشّائيّة. والبروتين الشّحمي منخفض الكثافة المؤكسد *(OX-LDL)* بحد ذاته له دور نوعي في الآلية الإمراضيّة للتصّلب العصيدي، من خلال تأثيره على جدار الأوعية الدمويّة لتحفيز إنتاج السّيتوكينات *Cytokines* وعوامل النمو *Growth Factors*، وإحداث خلل وظيفي في البطانة الوعائيّة الذي يشمل بدوره تثبيط الوظيفة الموسّعة الوعائية لخلايا البطانة الوعائيّة.[62]

ومن المعروف أيضاً أن الدّاء السّكّري *(DM)* يترافق مع **حالة التهابيّة مزمنة** تتجلى في زيادة السّيتوكينات الالتهابيّة مثل البروتين المُتفاعل- *C(CRP)* والإنترلوكين- 6 *(IL-6)* والإنترلوكين-10 *(IL-10)* وغيرها. وتترافق هذه الحالة الالتهابيّة مع زيادة مقاومة الأنسولين *(IR)* والتّبدلات الاستقلابيّة المُحدثة للعصيدة.[64]

يتضّح مما سبق أن ارتفاع سكر الدّم هو أحد العوامل التي تحثّ على إنتاج الجذور الحرّة، ومن ناحية أخرى يؤدي إلى ضعف النظام الدّفاعي الدّاخلي لمُضادات الأكسدة التي تؤدي دور الحماية من سُمّية المُشّتقات التّفاعليّة الأوكسجينية *(ROS)*. هذا كله يقود إلى الكرب الأكسدي بنتائجه المؤذية للأنسجة مما قد يُسهم بالحدثية الالتهابيّة والسرطان والتصّلب العصيدي والتشيّخ *Aging*.

بالرغم من أن مدة الإصابة بالدّاء السّكّري *(DM)* هو عامل الاختطار الرّئيسي لتطور الاختلاطات الوعائيّة سواء كانت اختلاطات الأوعية الكبيرة أو اختلاطات الأوعية الدّقيقة، إلا أن الضبط الجيد لكل من غلوكوز الدّم وضغط الدّم وعوامل الاختطار الأخرى تكون معدّلة لسير المرض.[13]

ورغم محاولات ضبط عوامل الاختطار المذكورة سابقاً للوقاية من اختلاطات الدّاء السّكّري *(DM)* عامةً والأمراض القلبيّة الإقفاريّة *(IHD)* خاصةً، لا تزال هذه الاختلاطات واسعة الانتشار وتهدد حياة الكثيرين ونوعيتها. ولذا تتابع البحوث والدراسات البحث في مجالات أخرى مُرتبطة بعوامل اختطار أخرى قد تؤهب لتطور هذه الاختلاطات، ومن هذه المجالات الدور المحتمل لتبدلات مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* في المصل، سيما بعد معرفة وظائفه المتنوعة (كما سيرد لاحقاً) وخاصةً في **التخفيف من تشكيل الجذور الحرّة والحالة الالتهابيّة وحالة الكرب الأكسدي.**

رابعاً: الهابتوغلوبين *Haptoglobin (Hp)*

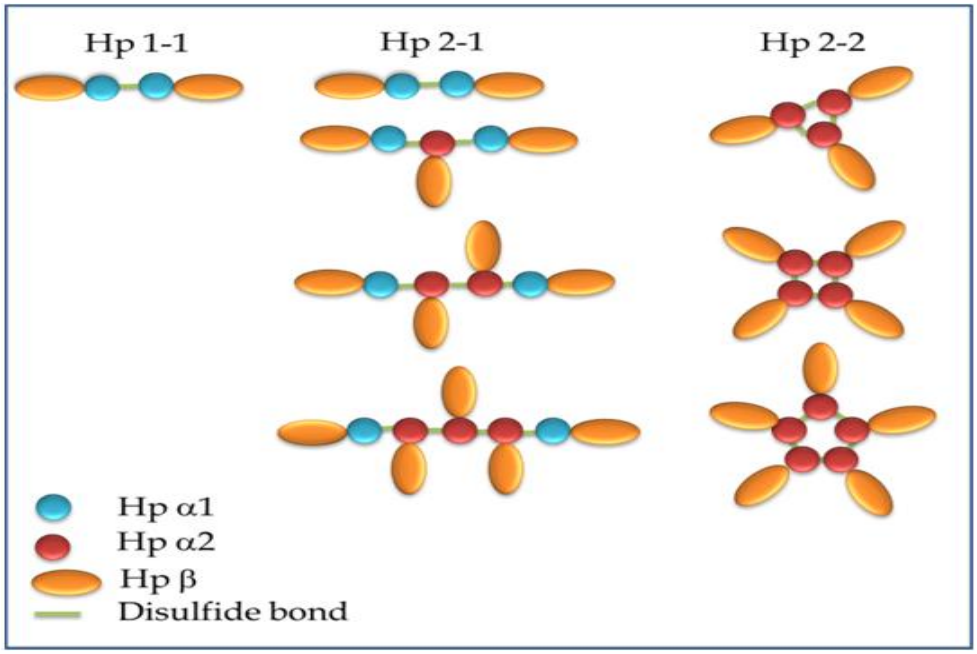
الهابتوغلوبين *(Hp)* هو بروتين سكّري ينضوي تحت بروتينات الطّور الحاد، وهو من غلوبولينات البلازما ألفا– 2 الذي وُصف لأول مرة في العام 1938 م من قبل *Polonovski* و*Jayle*؛ ويتم تخليقه بشكل أساسي في الكبد، وبشكل ثانوي في الرّئة والجلد والطحال والكلية والنسيج الشّحمي.[66,65] يبلغ مجاله المرجعي في بلازما الإنسان 0.3 – 3مغ/مل، ويزداد أضعاف عدة عند حدوث التهاب موضعي أو جهازي في الجسم. وتحدث هذه الزيادة نتيجة تفعيل عامل انتساخ جين الهابتوغلوبين *(Hp)* بوساطة السّيتوكينات المُحرّضة للالتهاب *pro–cytokines* مثل الإنترلوكين– 6 *(IL–6)* وعامل نُخر الورم *(TNF)*.[67]

1-بنية الهابتوغلوبين *(Hp)* وتعدد أشكاله *polymorphism*

تتّكون جزيئة الهابتوغلوبين *(Hp)* من أربع سلاسل: سلسلتا ألفا *(α)* وسلسلتا بيتا *(β)*. تتوضع مورثة الهابتوغلوبين *(Hp)* على الصبغي السادس عشر (16q22.1)، وهي ترمز للسلاسل ألفا وبيتا معاً، ويتم التّعبير عنها على شكل سلسلة ببتيدية واحدة يتم شطرها لاحقاً بالحلّ البروتيني إلى سلسلة ألفا قصيرة وسلسلة بيتا طويلة، وتبقى السلسلتان مرتبطتين بروابط ثنائية السلفيد *Disulfids Bonds*، ثم ترتبط وحدة ألفا–بيتا مع وحدة ألفا–بيتا أخرى من خلال نوع الرابطة ذاته ليتشكّل المثنوي المتجانس *homodimers* (أو النّمط 1–1).[68,67]

يتميّز الهابتوغلوبين *(Hp)* البشري بتعدد الأشكال الذي ينجم عن الاختلاف في نوع السلسلة ألفا، أما السلسلة بيتا فهي متماثلة في مختلف الأنماط. ويوجد أليلان *alleles* من جين الهابتوغلوبين *(Hp)* عند البشر *(Hp1* و*Hp2)* يقود التّعبير عنهما إلى ثلاثة أنماط ظاهريّة *phenotypes* رئيسيّة؛ الشكل(8)، هي ***Hp1-1*** (تواتره نحو 15–18% وينجم عن التّعبير عن الأليل *Hp1* عند متماثلي الأليل

Hp1) و***Hp_{2-1}***(تواتره نحو 46%، وينجم عن التّعبير عن الأليلين *Hp1* و*Hp2* عند متخالفي الأليل) و ***Hp_{2-2}***(تواتره نحو38%، وينجم عن التّعبير عن الأليل *Hp2* عند متماثلي الأليل *Hp2*). ويمكن فصل هذه الأنماط بالرّحلان الكهربائي بالهلام حسب الوزن الجزيئي لكل منها.[70,69-67,65]



الشكل (8): ترسيم تخطيطي لبنية مكاثير الهابتوغلوبين *(Hp)*المختلفة المحددة بالنّمط الظاهري. تختلف بنى هذه المكاثير بعدد السلاسل وتهايؤها الشكلي ونوع السلسلة ألفا لكن نوع السلسلة بيتا واحدٌ في كل الأشكال.[67]

2-تنظيم التعبير عن جين الهابتوغلوبين *(Hp)*

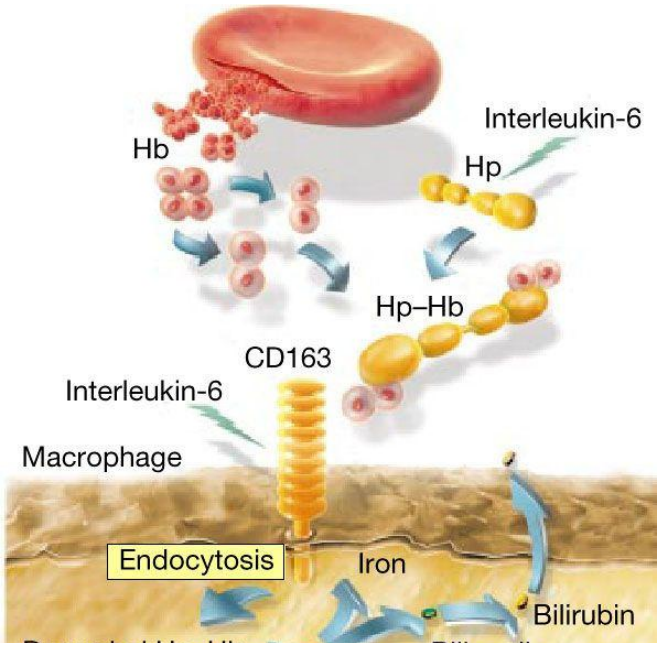
كغيره من بروتينات الطّور الحاد، يمكن أن يزداد التّعبير عن الهابتوغلوبين *(Hp)* بالسّيتوكينات الالتهابيّة مثل الانترلوكينات-1-بيتا و6 و2 و10 وعامل نُخر الورم-ألفا *(TNF-α)*، كما يزداد هذا التّعبير بفعل هرمون النّمو والأنسولين والذّيفانات الدّاخليّة الجرثوميّة والكاتكولامينات والقشّرانيات السّكّريّة ونقص الأكسجة.[72,71 ,65,64]

3-وظائف الهابتوغلوبين *(Hp)*

أ- كنس الخضاب ***Hemoglobin (Hb)*** الحر والوقاية من الكرب الأكسدي

يقوم الهابتوغلوبين *(Hp)* بكنس الخضاب الحر *(Hb)* المتولّد في أثناء انحلال الكريات الحمر

داخل الأوعية وخارجها أو في أثناء تقلّب الكريات الحمر السّوي (تخربها بعد انتهاء عمرها). وفي البلازما يرتبط الخضاب الحر *(Hb)* مباشرةً مع الهابتوغلوبين *(Hp)* بألفة عالية جداً ومعدل تفارق منخفض جداً وبنسبة مولية 1 إلى 1 لتشكيل معقد ثابت من الخضاب والهابتوغلوبين *1Hb–1Hp Complex* كبير الحجم (مما يمنع إطراحه في الكلية وخسارة الحديد).



الشكل(9):ارتباط الخضاب بالهابتوغلوبين وتقويضهما.[73]

وتتم تصفية هذه المعقدات المتشكّلة سريعاً من الدوران وتقويضها بوساطة البالعات بالالتقام الخلوي المتواسط بالمستقبلات CD_{163}، الشكل (9). توجد هذه المستقبلات في الوحيدات والبالعات النسيجيّة الناضجة في الكبد وفي خلايا كوبفر *Kupffer*. وبمجرد التقامها، يتم تقويض هذه المعقدات في الجسيمات الحالّة ليتم تحويل الهيم بوساطة أوكسجيناز الهيم إلى البيليروبين و*CO2* والحديد.[74,65,64]

يوجد الهابتوغلوبين *(Hp)* في الدوران بكميات كافية للارتباط مع 3 غ من الخضاب الحر *(Hb)* ليمنعه من الدوران في الدّم، وعندما لا يرتبط الهابتوغلوبين *(Hp)* مع الخضاب *(Hb)* يتم التّخلص من الأول من البلازما خلال 3-5 أيام، أما عند ارتباطهما فإن الزمن الوسطي لإزالة المعقد هو نحو 20 دقيقة.[65]

كيف يقود كنس الخضاب *(Hb)* بالهابتوغلوبين *(Hp)* إلى الحماية من الكرب الأكسدي؟

يقود تشكيل معقدات ذات ألفة عالية بين الخضاب *(Hb)* والهابتوغلوبين *(Hp)* إلى الوقاية من الأذية الأكسدية التي قد يُحدثها الخضاب الحر *(Hb)* السّام جداً بسبب محتواه من الهيم (الحديد)، الشكل

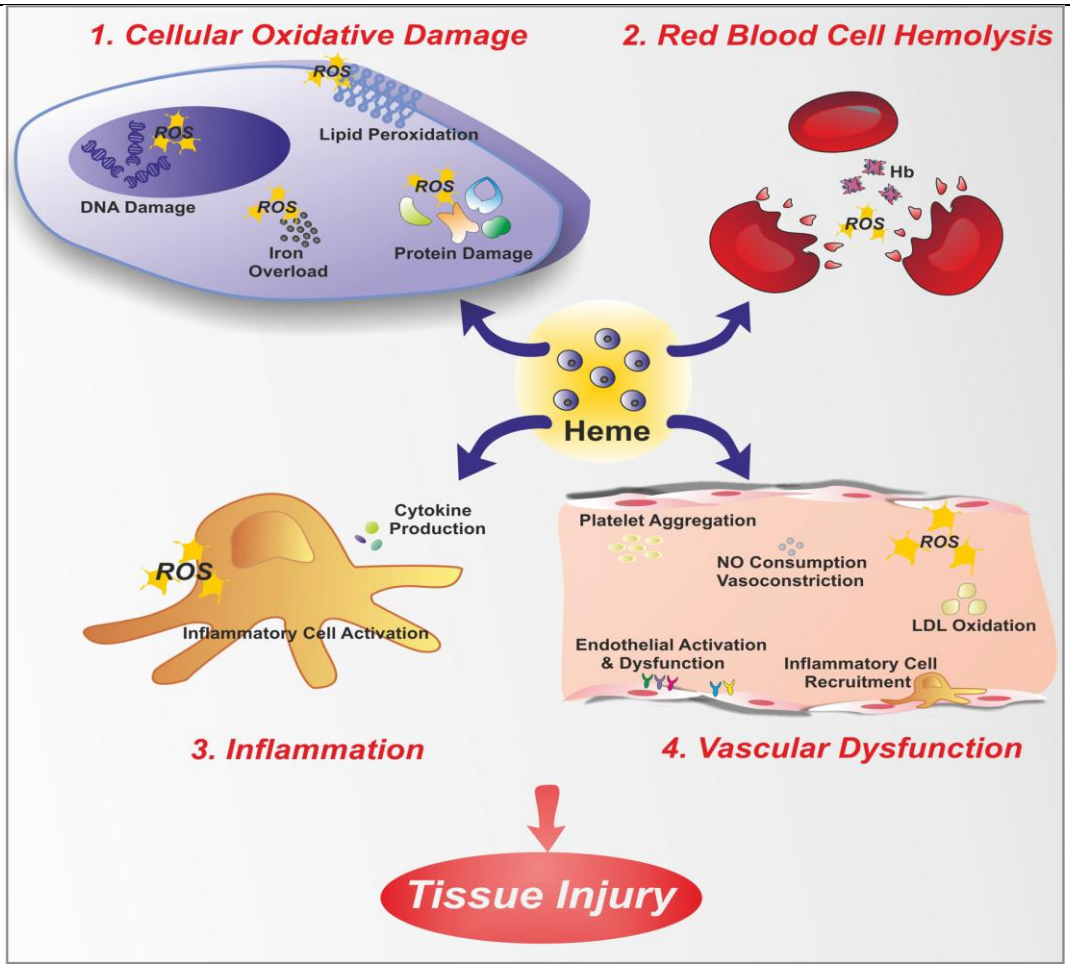
:(10)

أ) يملك الخضاب الحر *(Hb)* قدرة كبيرة على توليد مواد كيميائيّة مؤكسدة قويّة من خلال تفاعل هابر- ويس *Haber- Weiss* المُحفّز بالحديد (أو تفاعل فينتون) والذي يحوّل المُستقلبات الأوكسجينية التّفاعليّة *(ROMs)*، كجذر فوق الأوكسيد *(O_2^{-*})*، وبوجود الماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)* إلى جذر الهيدروكسيل الحر *(OH^*)*. ينتج الماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H2O2)* عن إرجاع الأوكسجين بإلكترونين، أو يتشكّل في الجمل البيولوجية من الأوكسجين الجزيئي *(O_2^*)* تلقائياً أو بوساطة إنزيم ديسموتاز فوق الأوكسيد *(SOD)*.[75,63,61]

ب) يمكن أن يكون الحديد الحر عاملاً مساعداً في تفعيل عملية الأكسدة الفائقة وتضخيمها من خلال تحريض خطوة الابتداء اعتماداً على جذر الهيدروكسيل الحر *(OH^*)* (شديد التخريب والفعاليّة).[65]

ت) يعمل الخضاب الحر *(Hb)* ومعقد الهابتوغلوبين مع الخضاب، ولكن ليس الهابتوغلوبين *(Hp)* الحر، على كنس أوكسيد النتريك *(NO)*، والأخير يتم إنتاجه من عدة أنواع من الخلايا كالخلايا البطانيّة الوعائيّة، وله دور في المقويّة العضليّة وتعديل وظيفة النقل العصبي ويُسهم في الدّفاع الخلوي وتجمع الصفيحات *(PLTs)*.

وبناءً عليه فإن ارتفاع مستويات الخضاب الحر *(Hb)* والمعقدات سيؤدي إلى انخفاض أوكسيد النتريك *(NO)* أو نضوبه والذي يقود إلى تقبُّض الأوعية وفرط الضغط الجهازي والرّئوي والخُثار وتجمع الصفيحات *(PLTs)*؛ وكل ذلك يُسهم في حدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة.[78,77,65]



الشكل (10): أشكال الأذية التي يسببها الهيم الحر.[76]

وبعيداً عن قدرته على ربط الخضاب الحر*(Hb)*، فالهابتوغلوبين *(Hp)* مركبٌ فعّال ضد الأكسدة التي تُحدثها أيونات النّحاس وأكسدة البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL)*. وهو يؤدي أيضاً دوراً في المقاومة الخلويّة للكرب الأكسدي لأن التّعبير عنه يجعل الخلية أكثر مقاومة للأذية بالماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)*.[79]

إذن، فغياب عمل الهابتوغلوبين *(Hp)* سيقود إلى قيام الخضاب الحر*(Hb)* بتشكيل الجذور الحرّة وتحفيز الأكسدة الفائقة والكرب الأكسدي، وزيادة الأكسدة الناجمة عن النّحاس، وبالتالي تحفيز أكسدة البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL)* وبروتينات أخرى ضمن جدار الوعاء الدموي.[80,65]

ب- وظائف أخرى

إلى جانب قدرة الهابتوغلوبين *(Hp)* المُضادة للأكسدة، أثبتت الدراسات أنه يمارس دوراً مباشراً على **التكّون الوعائي** وإعادة هيكلية الشرايين.[67] فهو ضروري من أجل نمو الخلايا البطانيّة الوعائيّة وتمايزها، وارتفاعه في الحالات الالتهابيّة المزمنة قد يؤدي دوراً مهماً في ترميم الأنسجة، وهو ما قد يحدث بعد الإقفار *Ischemia* لتحفيز تكّون أوعية جانبيّة. ويحرّض التّكون الوعائي المرضي تطور مرض السّكّري *(DM)* ويزيد الارتشاح بالبالعات وثخانة جدار الوعاء الدّموي مؤديّاً إلى نقص الأكسجة وتمزق العصيدة التصّلبية.[81,78,65]

ويؤدي الهابتوغلوبين *(Hp)* أيضاً دوراً مهماً في **الفعاليّة المناعيّة والالتهابيّة وتنظيمها**، فكونه من بروتينات الطّور الحاد يُسلّط الضوء على قدرته في تنظيم الفعاليّة المناعيّة وزيادتها، بالإضافة إلى الفعاليّة المُثبّطة في تركيب البروستاغلاندينات *Prostaglandins* وبالنتيجة خصائص مُضادة للالتهاب:[65]

- يُشكّل الهابتوغلوبين *(Hp)* جزءاً من الدّفاع غير النّوعي الأولي ضد البكتريا، حيث يوقف نموها من خلال حرمانها من الحديد الذي تحتاجه ويمكن أن تقتنصه من الخضاب الحر *(Hb)*.[82]
- يرتبط الهابتوغلوبين *Hp2-2* بالمستضد *T4* على سطح المكورات العِقديّة فيمنع نموها.[83]
- يزداد إفراز الهابتوغلوبين *(Hp)* في الحالات الالتهابيّة لكنه يملك أيضاً خصائص مُضادة للالتهاب قد تكون ناجمة عن تثبيط تخليق البروستاغلاندينات بالأوكسجيناز الحلقية.[84]
- يُثبّط الهابتوغلوبين *(Hp)* نوعيّاً إنزيم الكاثيبسين *Cathepsin B* الحال للبروتين والذي يُسهم في عمليات إمراضيّة عدة مثل الالتهاب والعدوى الطفيلية والسرطان.[85] هذا يعني أن الهابتوغلوبين *(Hp)* قد يؤدي دوراً في تنظيم الحلّ البروتيني النسيجي المرافق للحدثيّة الالتهابيّة.[67]
- يُسهم الهابتوغلوبين *(Hp)* المُفرز في موقع الالتهاب في الحدّ من انتشار الأذيّة أو الالتهاب وإبقائه موضعياً من خلال تثبيط الأوكسجيناز الحلقية للعدلات والانجذاب الكيميائي للمُحبّبات، وكذلك البلعمة في موقع الأذيّة أو الالتهاب.[87,86]

- من خلال كنسه، يُنقص الهابتوغلوبين *(Hp)* الخصائص المُضادة للالتهاب التي يملكُها أوكسيد النتريك *(NO)*، حيث يُسهم الأخير في تنظيم الفاعليّة الوظيفيّة للعديد من أنواع الخلايا الالتهابيّة والمناعيّة ونموها وموتها.[88]

4-التّعبير عن الهابتوغلوبين *(Hp)* وتعدد أشكاله والأمراض

هناك العديد من الدراسات التي تربط التّعبير عن الهابتوغلوبين *(Hp)* وتعدد أشكاله بالعديد من الأمراض وتُقدِّمه على أنه واصمٌ لنشاط بعضها. تُشير مراجعة النشرات الطبية إلى ارتباطه بالعديد من الأمراض المناعيّة والالتهابيّة[67] ومنها العداوى[89] وعدة أنواع من السرطانات[91,90] والتهاب المفاصل[92] والصدفيّة[93] وغيرها.[65]

وقد أظهرت دراسات عدة ارتباط النّمط الجيني *Hp2-2* مع زيادة خطورة **التصّلب العصيدي واحتشاء العضلة القلبيّة *(MI)*.**[67] وربما يكون السبب في ذلك نقص القدرة المُضادة للأكسدة لهذا النّمط الظاهري من الهابتوغلوبين *(Hp)*، وكذلك نقص قدرته على تنشيط البالعات على إفراز السّيتوكينات المّضادة للالتهاب بعد الارتباط بالمستقبلات *CD163*.[95,94]

5-الهابتوغلوبين *(HP)* والدّاء السّكّري *(DM)* ومضاعفاته

رغم أنها ليست واضحة بعد تماماً، لكن كثيراً من الدراسات تُشير إلى وجود علاقة بين مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* وبعض المضاعفات المُرافقة للدّاء السّكّري *(DM)*. وفيما يأتي استعراض لنتائج هذه الدراسات:

- العداوى والسّكّري *(DM)* : مرضى الدّاء السّكّري *(DM)* مؤهبون للإصابة بالعداوى بمعدل ضعفين إلى أربعة أضعاف مقارنةً مع الأشخاص الأسّوياء.[97,96] التّنوع الجيني للهابتوغلوبين *(Hp)* له دور أيضاً في المساهمة في حدوث الوفيّات الحاصلة بسبب كُلٍّ من العوامل المُمرضة داخل الخلويّة وخارجها.[65] فالعوامل المُمرضة كالوتديّات الخُنّاقيّة *Dipheriae* *Corynebacterium* والعنقوديات المُذهّبة

Staphlococcus Aureus تحتاج الحديد لنموها، لذلك قد يسمح انخفاض فعالية الهابتوغلوبين *(Hp)* بتصفية الخضاب الحر *(Hb)* لهذه الجراثيم باستخدام الحديد كمصدر نمو لها، وبهذا تزداد نسبة الإصابة بإنتانات الطرق البولية والتّنفسيّة والأنسجة الرّخوة لديهم.[99,98] فالعنقوديات المُذهّبة تُسبب كُلاً من إنتانات الطرق التّنفسيّة، البولية التي يمكن أن تؤدي إلى التهاب الكلية الجرثومي *Bacterial Nephritis*. إضافةً إلى كونها العامل المسبب الأكثر شيوعاً لإنتانات الأنسجة الرّخوة عند مرضى الدّاء السّكّري *(DM)*.[101,100,96] وعامةً فإن آليات المناعة الطبيعية (الفطريّة *innate*)، بما فيها الهابتوغلوبين *(Hp)*، تُقيّد إمكانية وصول الحديد إلى العوامل المُمرضة فتنقص مُتطلبات النمو الجرثوميّة المُهمة.[102]

- المضاعفات العصبيّة: يترافق الدّاء السّكّري *(DM)* مع الخرف *Dementia* واضطرابات التّنكُّس العصبي *Neurodegenerative Disorders* كمرض الزّهايمر *Alzheimer´s Disease (AD)* وداء باركنسون *Parkinson´ Disease (PD)*.[104,103] بالرغم من أنَّ الآليات ما زالت غير واضحة إلى الآن، إلا أنه يمكن للدّاء السّكّري النّمط الثّاني *(T2DM)* أن يتفاقم ويؤدي إلى تطور الآلية التّنكُّسية العصبيّة. وإحدى الآليات الشّائعة المُحتملة هي الكرب الأكسدي.[105] واستناداً إلى ارتباط الكرب الأكسدي ودور الهابتوغلوبين *(Hp)* في تفاعلات الأكسدة، أظهرت دراسات عدة علاقة الهابتوغلوبين *(Hp)* بإمراضية التّنكُّس العصبي.[107,106] والآلية الإمراضيّة الأهم لداء الزّهايمر هي تراكم الأميلويد–بيتا – β *Amyloid* في الدّماغ. وقد أثبتت الدراسات وجود علاقة بين تشكيل معقدات بين الأميلويد–بيتا وصميم البروتينات الشّحميّة *(EApo–E)* والتي يُحفزّها الهابتوغلوبين *(Hp)*، ومدى تطور داء الزّهايمر *(AD)*.[108]

- الأمراض القلبيّة: تُشير الدراسات إلى أن المرضى ذوي النّمط Hp_{2-2} لديهم خطورة أعلى لحدوث احتشاء العضلة القلبيّة *(MI)* [109] ، وأُمّهات الدّم، والتصّلب العصيدي الإكليلي، وتضيق الشريان السُّباتي غير المستقر سواء كان لوحده أو مترافقاً مع عوامل اختطار تقليدية، بما فيها اضطراب الشّحميّات، ارتفاع التّوتر الشرياني، السّكّري *(DM)*، التّدخين، وفرط هوموسيستيئن الدّم.[112,111,110] وأشارت إحدى

الدراسات على ذكور مصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* إلى ارتفاع مستويات هوموسيستئين المصل والحديد في السُّدادات التصّلبية العصيدية لدى المرضى ذوي النّمط الجيني *Hp_{2-2}*، وبذلك افترض بأن زيادة ترسّب الحديد داخل السُّدادات قد يكون مسؤولاً عن زيادة الكرب الأكسدي.[113]

- مضاعفات السّكّري *(DM)* الأخرى: قد يُشارك الكرب الأكسدي في الآلية الإمراضيّة لاعتلال الكلية السّكّري *Diabetic Nephropathy*. حيث تمتلك الكلية طرق عدة لتوليد مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)*.[114] يُطرح الخضاب الحر من الكريات الحمراء المنحلّة بوساطة التّصفية الكُبيبية وهذا قد يؤدي إلى حدوث أذية كلوية. يُقلّل الهابتوغلوبين *(Hp)* من خسارة الخضاب والحديد لأنه لا يتم ارتشاح معقدات الخضاب- الهابتوغلوبين عن طريق الكُبيبات الكلوية.[78] كما لُوحظ بعض الزيادة في تعبير *mRNA* الهابتوغلوبين *(Hp)* في الكُبب الكلويّة وبشكل أقل في الخِلال الأنبوبي لدى مرضى اعتلال الكلية السّكّري.[115] كما أظهرت بعض الدراسات ارتباط اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* بالهابتوغلوبين *(Hp)*. وتتميز المرحلة المتقدّمة منه (اعتلال الشّبكيّة المنّمي *Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR))* بالتكّون الوعائي.[116] وقد افترضت سُبل كيميائيّة حيويّة عدة كروابط قويّة بين فرط غلوكوز الدّم واعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)*؛ وهي الكرب الأكسدي وزيادة التّعبير عن عوامل النّمو مثل عامل النّمو البطاني الوعائي *Vascular Endothelial growth factor (VEGF)* وعامل النّمو المُماثل للأنسولين *Insulin-like growth factor 1 (IGF1)* وغيرها.[117] ترتفع مستويات فوق الأوكسيد *($O_2^{-\bullet}$)* في الشّبكيّة لدى السّكّريين، وكذلك الأكسدة الفائقة والأذيّة الأكسدية للحمض النووي *DNA*(نتيجةً للأذية المُحرّضة بالمُشتقّات الأوكسجينية التّفاعليّة *(ROS)*).[117]

وقد أظهرت دراسة لتبدلات الهابتوغلوبين *(Hp)* في مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* مع أمراض القلب الإكليلية ودونها ارتفاع مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* والبروتين المُتّفاعل- *C (CRP)* في المصل عند مجموعة المرضى السّكّريين مع إصابة إكليلية. كما أظهرت ارتباط هذه الإصابة بالنّمط الظاهري *Hp2-2* ومنسب كتلة الجسم *Body mass index (BMI)* والخضاب الغلوكوزي *(HbA_1c)*.[95]

الجزء العملي

1-الخلفية:

يشترك الدّاء السّكّري *(DM)* مع أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* آليات إمراضيّة عدة كمقاومة الأنسولين *(IR)* والحالة الالتهابيّة والكرب الأكسدي، الذي يؤدي بدوره إلى الأكسدة الفائقة للشّحميّات (أحد أشكال التعبير عن الكرب الأكسدي) مما قد يُسهم في الحدثية الالتهابيّة والتصّلب العصيدي. وتمّ دراسة دور الهابتوغلوبين *(Hp)* الذي يقوم بإنقاص تشكيل الجذور الحرّة وحدوث الكرب الأكسدي، كعامل اختطار لأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)*.

2-الفرضية البحثيّة والهدف:

يوحي العرض السابق للنشرات الطبية باحتمال وجود علاقة بين مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* والمضاعفات القلبيّة الوعائيّة عند مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*. وعلى حد علمنا لا توجد دراسة لمستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* في مصل المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* من السّوريّين.

يترافق الدّاء السّكّري *(DM)* بحالة التهابيّة مترافقة مع الكرب الأكسدي وتشكيل الجذور الحرّة؛ وهذا يؤدي دوراً مهماً في تطور اختلاطات الدّاء السّكّري *(DM)*. وتوحي وظائف الهابتوغلوبين *(Hp)* بإسهامه في الوقاية من الأذية الأكسدية المتولّدة من قدرة الحديد الحر على توليد أصناف مؤكسدة قوية مثل جذور الهيدروكسيل.

يهدف البحث الحالي إلى:

1- استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* في النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*.

2- تحرّي العلاقة بين مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* وأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* (احتشاء العضلة القلبيّة *(MI)*، الدّاء الشّرياني الإكليلي *(CAD)*) وعوامل اختطاره (الالتهابيّة والاستقلابيّة)؛عند عيّنة من

السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* مع أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* ودونها.

3-الطرائق والإجراءات والأدوات

أ-تصميم البحث: دراسة رقابيّة من نمط الحالة-الشاهد *Case-control study*.

ب-مدة الدراسة: عام كامل ، تشرين الثّاني *2019*- تشرين الثّاني *2020*.

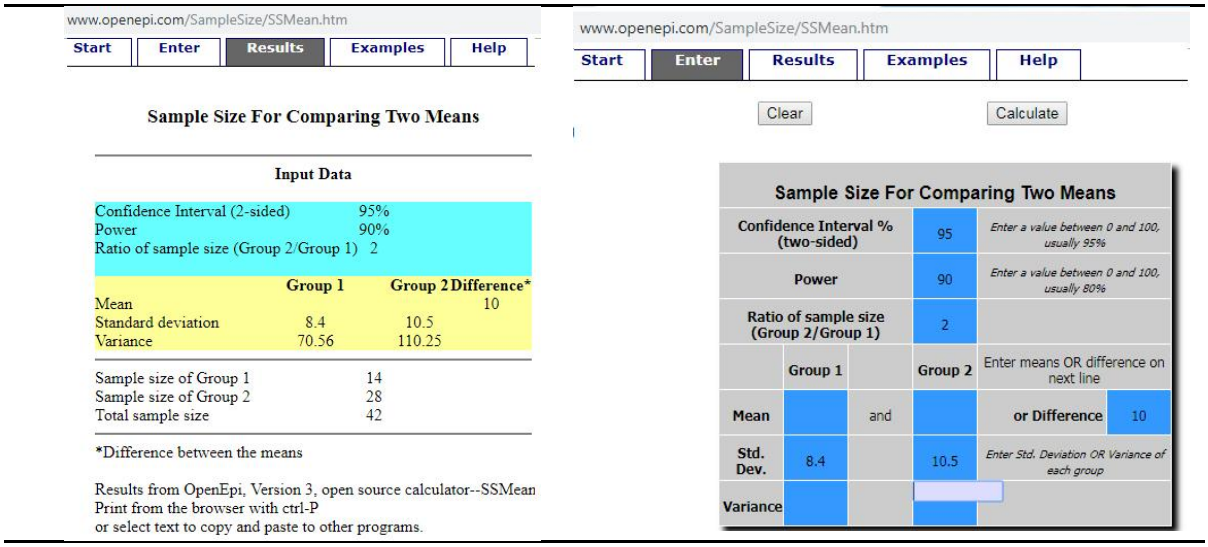
ج-مكان الدراسة وحجم العينة: كلية الطّب بجامعة دمشق. وتمّ الحصول على العينات من المرضى المراجعين لعيادات مشفى المواساة وشعبه والمصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* مع قصة إصابة بمرض قلبي إقفاري *(IHD)* أو دونه.

ولحساب حجم العينة تمّ اللجوء إلى موقع برمجيات *OpenEpi* لإدخال البيانات المطلوبة لهذا الحساب (مجال الموثوقيّة والقوة الإحصائيّة ومتوسطي المجموعتين مع الانحراف المعياري) وهو الموقع الآتي: http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm.

وبالعودة إلى دراسة أجريت في عام 2014 عن تبدلات الهابتوغلوبين *(Hp)* في السّكّري *(DM)* مع أمراض القلب الإكليلية ودونها،[95] بلغ متوسط قيم الهابتوغلوبين *(Hp)* في المجموعة القياسيّة الضابطة 78.2 مغ/دل، والانحراف المعياري 11.2، بينما كان متوسط قيم الهابتوغلوبين *(Hp)* في مجموعة مرضى السّكّري 126.1 مغ/دل، والانحراف المعياري 10.5؛ وكان متوسط قيم الهابتوغلوبين *(Hp)* في مجموعة مرضى السّكّري مع اختلاطات وعائيّة إكليلية 149.1 مغ/دل، والانحراف المعياري 8.4.

كان متوسط الفرق في متوسطات قيم الهابتوغلوبين *(Hp)* بين المجموعات عالياً (47.9 و23) فكان حجم العيّنة المطلوب صغيراً جداً، ولذلك توجهنا نحو إنقاص الفرق إلى أقل من نصف الفرق الأصغر (الفرق بين السّكّريّين دون اختلاطات قلبيّة والسّكّريّين مع اختلاطات قلبيّة) مع قيم الانحراف

المعياري ذاتها وزيادة القوة الإحصائيّة ومضاعفة عيّنة المرضى مقابل الأسّوياء لإظهار مدى الأهميّة الإحصائيّة لأي فرق صغير بين المجموعتين فأدخلنا البيانات التالية الشكل (11): مجال الموثوقيّة: 95%؛ القوة الإحصائيّة: 90%؛ مقدار الفرق بين المتوسطين: 10؛ الانحراف المعياري: 10.5 و 8.4 ، فكان حجم العيّنة المطلوب على الأقل 14 شخصاً في المجموعة القياسيّة الضابطة و28 شخصاً في كل من مجموعتي المرضى (المجموع 70) الشكل (11).



الشكل (11): حساب حجم العيّنة (موقع OpenEpi).

وتمّ توزيع الأفراد وفق ما يلي:

1- المجموعة الشاهد (الضابطة – القياسيّة) وضمّت 14 شخصاً من الأسّوياء ظاهريّاً والمقاربين من ناحية الجنس والعمر للمجموعتين الآتيتين.

2. مجموعة المرضى الأولى وضمّت 28 مريضاً من المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري ***(T2DM)* دون وجود إصابة قلبية إقفاريّة *(IHD)***.

3. مجموعة المرضى الثانية وضمّت 28 مريضاً من المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري ***(T2DM)* مع وجود إصابة قلبية إقفاريّة *(IHD)***.

د-معايير الاشتمال

المرضى المصابون بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* منذ أكثر من 5 سنوات على الأقل.

ه-معايير الاستبعاد (الأمراض التالية المُشخّصة مسبقاً):

1-انحلال الدّم.

2- الأمراض الكبديّة المزمنة.

3-إصابة التهابيّة فعالة و/أو إنتانات جهازيّة أو موضعيّة.

4- المتلازمة النفروزيّة.

5- استخدام الستيروئيدات.

و-الاعتبارات الأخلاقيّة

1- تمّ الحصول على موافقة المجالس من قسم الطّب المخبري وكلية الطّب البشري وجامعة دمشق.

2- تمّ الحصول على الموافقة على الاعتيان من مشفى المواساة الجامعي.

3-تمّ الحصول على موافقة المشاركين بتوقيعهم على الموافقة المستنيرة (مرفق نموذج الموافقة المستنيرة).

(الملحق: 1 ص: 87).

ز-الإجراءات والأدوات

1-الاستبانة: لمعرفة العمر والجنس والتاريخ المرضي والدوائي. (الملحق:2 ص: 88).

2-القصة المرضيّة لتحرّي مدة الإصابة بالسّكّري وقصة وجود قصور كلوي أو كبدي أو أمراض ومعالجات أخرى قد تؤثر في الدراسة لأخذها بالحسبان.

3-قصة وجود اضطرابات قلبيّة وعائيّة.

4-القياسات البشريّة والسّريريّة: الطول والوزن (وحساب منسب كتلة الجسم *BMI* بتقسيم الوزن (كغ) على

مربع الطول (م2)) وضغط الدّم (تمّ القياس صباحاً مرتين بفاصل 10 دقائق وتمّ أخذ متوسط القياسين).

5-التحاليل المخبرية:

بعد صيام 14 ساعة تمّ سحب عيّنة دم وريدي من المشاركين، وقُسّمت إلى جزئين: تمّ معايرة الخضاب الغلوكوزي (*HbA1C*) في أحدهما؛ المسحوب على أنابيب مُخلاة من الهواء تحوي مانع التّخثّر ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك *Ethylene Di-amine Tetra-acetic Acid (EDTA)*، وفصل المصل من الجزء الثّاني المسحوب على أنابيب جافة مُخلاة من الهواء *Vaculated Tubes* مباشرةً وتخزينه في درجة حرارة 20 تحت الصفر حتى موعد إجراء الاختبارات الأخرى والتي تضمنت:

- اختبارات السّكّري: غلوكوز الدّم الصّيامي *Fasting blood glucose (FBG)* (فضلاً عن الخضاب الغلوكوزي (*HbA1C*)).
- بروفيل الشّحميّات: ثلاثيات أسيل الغليسيرول *(TAG)*، والكوليسترول الإجمالي *Total Cholesterol (TC)*، وكوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *Low density lipoprotein (LDL-C)*، وكوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *High density lipoprotein (HDL-C)*.
- وظائف الكلية: البولة *Urea (Ur)* والكرياتينين *Creatinine (Cr)*.
- وظائف الكبد: ناقلة أمين الآلانين: *Alanine Aminotransferase (ALT)*، وناقلة أمين الأسبارتات *Aspartate Aminotransferase (AST)*، والألبومين *Albumin (Alb)*.
- أحد الواصمات الالتهابيّة: البروتين المُتفاعل- *C (CRP)*.
- الهابتوغلوبين *(Hp)*.

ن-العمل المخبري

أُجريت التحاليل باستخدام الأجهزة التالية :

- جهاز (*Ichroma TM | Boditech biotechnology | Korea*) لمعايرة الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)*.
- جهاز تحليل كيمياء سريريّة آلي (*Olympus AU-400 | Olympus corporation | America*) لمعايرة الغلوكوز الصّيامي *(FBG)*، ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*، الكوليسترول الإجمالي *(TC)*، كوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)*، كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)*، البولة *(Ur)*، الكرياتينين *(Cr)*، ناقلة أمين الآلانين *(ALT)*، ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)*، الألبومين *(Alb)*.
- جهاز تحليل كيمياء سريريّة آلي لمعايرة البروتين المُتفاعل *C (CRP)*: *Mindray B5-800M ,2019,Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co, China.*
- جهاز تحليل كيمياء سريريّة آلي لمعايرة الهابتوغلوبين *(Hp)*: *Vitalab Flexor E , Vital Scientific, Netherlands*.

وكانت القياسات المخبرية كالآتي:

-اختبارات السكري:

1- غلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)*:

❖ تم استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يتأكسد الغلوكوز بفعل إنزيم أوكسيداز الغلوكوز *(Glucose Oxidase (GOD* إلى حمض الغلوكوروني *Glucoronic acid* والماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين)

*(H2O2)*الذي يتفاعل بوجود إنزيم البيروكسيداز *Peroxidase (POD)* مع مركب 4 أمينو أنتي بايرين *aminoantipyrine* -4 ويتكاثف مع الفينول *phenol* ليعطي صباغاً ملوناً معقد كينوني محمر *(p-bezoquinone-mono-imino phenazone)* يُقاس عند طول موجة 500نانومتر تتناسب شدة لون هذا المعقد مع تركيز الغلوكوز في العينة.[119,118]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $Glucose + O_2 + H_2O \rightarrow Glucoronic\ Acid + H_2O_2$

2)- $H_2O_2 + 4\text{-}aminoantipyrine + Phenol \rightarrow 4\ (P\text{-}\ benzoquinone\text{-}mono\text{-}imino)\ Phenazone + 4\ H_2O$

2-الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Boditech, Korea)* حيث استخدمت طريقة التألق المناعي *Fluorescence Immunoassay (FIA)*، ثم تمّت قراءة النتائج باستخدام جهاز *Ichroma TM*.

❖ مبدأ الطريقة: ترتبط أضداد الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c –Anti-body)* المتقارنة بالتألق الموجودة بوقاء التحري مع الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)* في العينة مُشكلةً معقدات مناعيّة تُهاجر عبر مادة السيللوز في شريط الاختبار الموجود في الخرطوشة إذ يتم أسرها من قبل أضداد الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c –Anti-body)* المُثبتة في خط الاختبار ويتم مسح التألق وقياس تركيز الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)* بالقراءة على الجهاز.[120]

-**اختبارات بروفيل الشحميات:** لتحري اضطراب شحميات الدّم وتشمل:

1-ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يتم حلمهة ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* إلى حموض دهنيّة حرّة *(FFAs)* وغليسرول *Glycerol* بوجود ليباز البروتينات الشحميّة *Lipoproteins Lipase (LPL)*، ثم بوجود ثلاثي فوسفات الأدينوزين *(ATP)* وكيناز الغليسرول *Glycerol Kinase (GK)* يتم فسفرة الغليسرول الناتج ليتحول إلى 3- فوسفات الغليسرول *3-Glycerophosphate (3-GP)* الذي يتفاعل مع الأوكسجين O_2 بوجود أوكسيداز فوسفات الغليسرول *Glycerol Phosphate Oxidase (GPO)* ليعطي ثنائي هيدروكسي فوسفات الأسيتون *Dihydroxyacetone Phosphate* و الماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)*. يتفاعل الماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)* مع 4- أمينو أنتي بيرين *4-Amino-Antipyrine* ومع لون الأنيلين *Aniline Colour* للمادة الأصلية بوجود البيروكسيداز *(POD)* ليعطي الماء *(H_2O)* وصبغة الكينون إيمين *Quinone Imine* التي يتناسب شدة لونها مع تركيز ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* في العينة حيث يُقاس شدة اللون على طول موجة 520-560 نانومتر ثم يتم حساب تركيز ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*.[121,118]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $Triglycerides + H_2O \rightarrow Glycerol + Free\ Fatty\ Acid$

2)- $Glycerol + ATP \rightarrow 3\text{-}Phosphoglyceride + ADP$

3)- $3\text{-}Phosphoglyceride + O_2 \rightarrow Dihydroxyacetone\ Phosphate + H_2O_2$

4)- $H_2O_2 + 4\text{-}Aminoantipyrine + Aniline\ Colour \rightarrow Quinone\ imine\ pigment + H_2O$

2- الكوليسترول الإجمالي *(TC)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: تتم حلمة إسترات الكوليسترول *Cholesterol Esters* بوساطة ليباز البروتينات الشحميّة *(LPL)* إلى الكوليسترول والحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)*، ثم يؤكسد الكوليسترول بإنزيم أوكسيداز الكوليسترول *Cholesterol Oxidase* لينتج الكوليستينون *Cholest-4-ene-3-Ketone* والماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)* الذي يتفاعل بوجود البيروكسيداز *(POD)* مع 4- أمينو أنتي بيرين *4-Amino-Antipyrin* وبارا هيدروكسي حمض البنزويك لتشكيل معقد كينوني ملون (صبغة الكينون إيمين *Quinone Imine*). تُقاس شدة اللون على طول موجة 500-520 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز الكوليسترول الإجمالي *(TC)* في العينة.[122,118]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $Cholesterol\ Esters + H_2O \rightarrow Cholesterol + Free\ Fatty\ Acid$

2)- $Cholesterol + O_2 \rightarrow Cholest\text{-}4\text{-}ene\text{-}3\text{-}Ketone + H_2O_2$

3)- $H_2O_2 + 4\text{-}Amino\text{-}Antipyrine + ParaHydroxybenzoic\ Acid \rightarrow Quinone\ Imine\ pigment + H_2O$

3- <u>كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)*</u>:

تمّ حسابه وفق معادلة فريدوالد Friedewald وفق الآتي:[123,118]

$$LDL\text{-}C = TC - (HDL\text{-}C + TAG \mid 5)$$

4- <u>كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)*</u>:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يتحلمه كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)* الموجود في العينة بتأثير ليباز البروتينات الشحميّة *(LPL)*؛ بشكل انتقائي تحت تأثير العامل السطحي الموجود في الكاشف، إلى كولسيترول وحموض دهنيّة حرّة *(FFAs)*. ثم يتأكسد الكوليسترول الناتج بوجود أوكسيداز الكوليسترول *Cholesterol Oxidase* مُعطياً الكوليستينون *Cholest-4-ene-3-Ketone* والماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)* الذي يتفاعل مع 4- أمينو أنتي بايرين *4-Amino-Antipyrine* ومع لون الأنيلين *Aniline Colour* بوجود البيروكسيداز *(POD)* ليعطي الماء *(H_2O)* وصبغة الكينون إيمين *Quinone Imine pigment*. تُقاس على طول موجة 540-570 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)*.[124,118]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $HDL\text{-}C + H_2O \rightarrow Cholesterol + Free\ Fatty\ Acid$

2)- $Cholesterol + O_2 \rightarrow Cholest\text{-}4\text{-}ene\text{-}3\text{-}Ketone + H_2O_2$

3)- $H_2O_2 + 4\text{-}Amino\text{-}Antipyrine + Aniline\ Colour \rightarrow Quinone\ Imine\ pigment + H_2O$

5- <u>كوليسترول خارج البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(Non-HDL-C)*</u>:

تمّ حسابه من المعادلة الآتية: [125,118]

$$Non\text{-}HDL\text{-}C = TC - HDL\text{-}C$$

-**اختبارات وظائف الكلية**: لتحري القصور الكلوي والمتلازمة النفروزية وتشمل:

1- <u>البولة *(Ur)*</u>:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: تتم حلمهة البولة *(Ur)* بوساطة أنزيم اليوريـاز *Urease*، فينتج عنه شوارد الأمونيوم *(NH_4^+) Ammonium Ions* و *CO_2*. يتفاعل الأمونيوم *(NH_4^+)* مع 2- *Oxoglutamate* بوجود نازعة هيدروجين الغلوتامات *Glutamate Dehydrogenase (GLDH)* ليعطي الغلوتامات *Glutamate* والماء *(H_2O)*، بالتزامن مع أكسدة ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُفَسفَت *(NADPH)* إلى ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين *(NAD^+) Nicotinamide Adenine Di- Nucleotide*. تُقاس على طول موجة 340 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز البولة *(Ur)* في العينة.[118]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $Urea + 2H_2O \rightarrow 2NH_4^+ + CO_3^{-2}$

2)- $NH_4^+ + 2-Oxoglutamate \rightarrow Glutamate + H_2O$

2- <u>الكرياتينين *(Cr)*:</u>

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة حركيّة غير إنزيمية، تفاعل جافيه *Jaffe method*.

❖ مبدأ الطريقة: يتفاعل الكرياتينين *(Cr)* في العينة مع حمض المر *Picric Acid* لينتج معقداً أحمر اللون، الذي يُقاس على طول موجة 500 نانومتر. تتناسب شدة اللون مع تركيز الكرياتينين *(Cr)* في العينة.[126,118]

-**اختبارات وظائف الكبد:** لتحري القصور الكبدي وتشمل:

1-<u>ناقلة أمين الآلانين *(ALT)*:</u>

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة حركيّة إنزيمية.

❖ مبدأ الطريقة: عبارة عن تفاعلين أنزيمين. في التفاعل الأول يتم نقل زمرة الأمين من الآلانين *Alanine* إلى *Alpha-ketoglutarate* لينتج البيروفات *Pyruvate* والغلوتامات *Glutamate*. وفي التفاعل الثاني، وبوجود نازعة هيدروجين اللاكتات *Lactate Dehydrogenase (LDH)* الذي يعتبر كمشعر إنزيمي، يحفز إرجاع البيروفات *Pyruvate* إلى اللاكتات *Lactate* بالتزامن مع أكسدة ثنائي نكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُختزَل *Reduced Nicotinamide Adenine Di-nucleotide (NADH)* إلى ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين *(NAD)*. يُقاس على طول موجة 430 نانومتر.[118]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- *Alanine + Alpha-ketoglutarate → Pyruvate + Glutamate*

2)- $Pyruvate + NADH + H \rightarrow Lactate + NAD^{+}$

2-ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة حركيّة إنزيمية.

❖ مبدأ الطريقة: عبارة عن تفاعلين أنزيمين. في التفاعل الأول يتم نقل زمرة الأمين من الأسبارتات *Aspartate* إلى *Alpha-ketoglutarate* لينتج أوكزالوأسيتات *Oxaloactetate* والغلوتامات *Glutamate*. وفي التفاعل الثاني، وبوجود نازعة هيدروجين المالات *Malate Dehydrogenase (MDH)* الذي يعتبر كمشعر إنزيمي، يحفز إرجاع أوكزالوأسيتات *Oxaloactetate* إلى المالات *Malate* بالتزامن مع أكسدة ثنائي نكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُختزَل *(NADH)* إلى ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين *(NAD)*. يُقاس على طول موجة 430 نانومتر.[118]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- *Aspartate + Alpha-ketoglutarate → Oxaloacetate + Glutamate*

2)-*Oxaloacetate + NADH + H → Malate + NAD^+*

3-الألبومين *(Alb)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيمية لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يرتبط الألبومين *(Alb)* مع صبغة أخضر البروموكريزول *Bromocresol Green Dye* في وسط حمضي (*PH* = 4-4.2) لينتج معقداً لونيّاً أزرق مُخضراً، تُقاس شدة اللون على طول موجة 630 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز الألبومين *(Alb)* في العينة.[127]

-الواصمات الالتهابيّة:

1-البروتين المُتفاعل – *C (CRP)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بالطريقة المناعيّة العكريّة المُعززة باللاتكس *Latex Enhanced Immunoturbidimetric Assay*.

❖ مبدأ الطريقة: ترتبط أضداد البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* المُغلّفة لجزيئات اللاتكس في الكاشف مع البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* الموجود في العينة مؤدياً إلى تشكيل معقدات مناعيّة تسبب عكراً يمنع انتشار الضوء (أي يزداد امتصاص الضوء)، حيث تتناسب شدة العكر مع تركيز البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* في العينة. تمّ قياس فرق الامتصاص على طول موجة 546 نانومتر بفارق زمني 276 ثانية، وقورنت النتائج مع منحنى عياري لحساب تركيز البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* في العينة.[128]

2- الهابتوغلوبين *(Hp)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Spinreact, Spain)* وتمّت المعايرة بالطريقة العكريّة.

❖ مبدأ الطريقة: ترتبط أضداد الهابتوغلوبين *(Hp)* في الكاشف مع الهابتوغلوبين *(Hp)* الموجود في العينة مما يؤدي إلى تشكيل معقدات غير ذوابة تسبب عكراً يمنع انتشار الضوء، حيث تتناسب شدة العكر مع تركيز الهابتوغلوبين *(Hp)* في العينة. تمّ قياس فرق الامتصاص على طول موجة 340 نانومتر بفارق زمني 2 دقيقة، وتمّ مقارنة النتائج مع منحنى عياري لحساب تركيز الهابتوغلوبين (Hp) في العينة.[129]

ع-الدراسة الإحصائيّة:

أُدخلت البيانات باستخدام برنامج *Excel* ذي الإصدار 2007 م. واستُخدم برنامج الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعية *(Statistical Package For The Social Sciences (SPSS* الإحصائيّ *(Chicago, Illinois)*؛ ذو الإصدار 22، لتقييم نتائج البحث بعرض قيمها على شكل متوسط *Mean* ± انحراف معياري *(Standard Deviation (SD (mean ± SD)*، ومن ثم أُجري اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا *ANOVA*) لتقييم الاختلاف بين قيم متوسطات الهابتوغلوبين *(Hp)* في مجموعات الدراسة (الضابطة ومجموعتي المرضى). ثم قُيِّمت علاقة الارتباط *correlation*بين الهابتوغلوبين *(Hp)* وكل من عوامل الاختطار القلبيّة الوعائيّة الأخرى باستخدام تقنية بيرسون *(Pearson's correlation technique)*.

وتمّ اعتبار قيم الاحتماليّة *(P)* الأقل من 0.05 ذات دلالةٍ إحصائيّة.

النتائج

نتائج الدراسة *Study results*

أولاً: المشاركون في الدراسة ومجموعاتها *Study Participants & Groups*

ضمّت هذه الدراسة 70 شخصاً (28 أنثى و 42 ذكراً) . وقد تمّ توزيع هؤلاء المشاركين على ثلاث مجموعات:

- **المجموعة الأولى: وهي المجموعة القياسيّة أو مجموعة الشواهد *Control***، وقد ضمّت 14 شخصاً من الأسّوياء ظاهريّاً (أربعة إناث و 10 ذكور). يعرض الجدول (1) المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة الإجماليّة لهذه المجموعة.
- **المجموعة الثّانية: وهي مجموعة مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري غير المصابين بمرض القلب الإقفاري *T2DM Without IHD***، وتألّفت هذه المجموعة من (15 أنثى و 13 ذكراً) ليصبح مجموع المشاركين فيها 28 مريضاً. يعرض الجدول (1) المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة الإجماليّة لهذه المجموعة.
- **المجموعة الثّالثة: وهي مجموعة مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري والمصابين بمرض القلب الإقفاري *T2DM With IHD***، و قد تكّونت من 28 مريضاً (تسعة إناث و 19 ذكراً). يعرض الجدول(1) المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة الإجماليّة لهذه المجموعة.

الجدول (1): مقارنة المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا.

القياس	المجموعة 1 (الشاهد)		المجموعة 2 (*DM* دون *IHD*)		المجموعة 3 (*DM* مع *IHD*)		الاعتداد *p*
العدد	14		28		28		
الجنس	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	
	4 (%28.6)	10 (%71.4)	15 (%53.6)	13 (%46.4)	9 (%32.1)	19 (%67.9)	*Ns*
	متوسط ± انحراف معياري		متوسط ± انحراف معياري		متوسط± انحراف معياري		
العمر (سنة)	6.21 ± 51.36		6.12 ± 54.75		3.25 ± 55.29		*Ns*
الوزن (كغ)	4.03 ± 69.07		7.64 ± 75.14		12.15 ± 76.89		*
الطول (م)	0.08 ± 1.72		0.07 ± 1.63		0.08 ± 1.67		*
BMI(كغ/م²)	1.40 ± 23.39		3.22 ± 28.27		4.56 ± 27.63		*
SBP (ملم/زئبقي)	6.79 ± 120		14.33 ± 134.64		16.86 ± 147.14		*
DBP (ملم/زئبقي)	3.63 ± 78.57		7.01 ± 87.50		9.81 ± 94.63		*
مدة الإصابة (سنة)	-		4.25 ± 9.39		5.84 ± 13.71		*
FBG(ملغ/دل)	6.73 ± 87.36		87.83 ± 170.32		112.13 ±261.39		*
HbA1C (%)	0.48 ± 5.40		2.11± 8.06		2.28± 10.51		*
TAG(ملغ/دل)	13.36±84.79		81.33±148.61		74.18± 157.11		*
TC (ملغ/دل)	10.87±147.57		22.51 ± 168.18		21.10 ± 185.93		*
LDL-C (ملغ/دل)	10.56 ±81.19		18.63 ± 98.46		15.86± 119.36		*
HDL-C(ملغ/دل)	4.40± 49.43		8.05± 40		7.13± 35.14		*
Non-HDL-C (ملغ/دل)	9.95± 98.14		21.59±128.18		21.73± 150.79		*
TC\HDL	0.27±3		0.96±4.35		1.28± 5.50		*
LDL\HDL	0.25±1.65		0.68±2.55		0.95± 3.56		*
Non-HDL\HDL	0.27±2		0.96 ±3.35		1.28± 4.50		*
Ur(ملغ/دل)	5.70 ±23.93		9.57 ±29.89		8.52 ±33.54		*
Cr(ملغ/دل)	0.14±0.83		0.32±0.94		0.27±1.08		*
ALT (IU\L)	8.07±16.14		9.32±16.46		12.41±20.50		*Ns*
AST (IU\L)	5.30±17.07		5.27±17.11		10.29±23.82		*
Alb (غ/دل)	0.43±4.09		0.52±4.18		0.38±3.87		*
CRP (ملغ/ل)	1.24±1.39		2.66±4.64		5.42±9.88		*
Hp(ملغ/دل)	8.91±18.52		23.92±45.64		37.67±73.42		*

قيمة *P*: *ns*: أكثر من 0.05 (غير مهمة إحصائياً)؛ * : أقل من 0.05. *IHD*: *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة. *BMI*: *Body Mass Index* منسب كتلة الجسم. *SBP*: *Systolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانقباضي. *DBP*: *Diastolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانبساطي. *FBG*: *Fasting Blood Glucose* غلوكوز الدّم الصّيامي. HbA_1c: *Glycosylated Hemoglobin* الخضاب الغلوكوزي. *TAG* : *Triglycerides* ثلاثيات أسيل الغليسرول. *TC* : *Total Cholesterol* الكوليسترول الإجمالي. *LDL-C*: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة. *HDL-C* : *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة. *Ur*: *Urea* البولة. *Cr*: *Creatinine* الكرياتينين. *ALT*: *Alanine Aminotransferase* ناقلة أمين الآلانين. *AST*: *Aspartate Aminotransferase* ناقلة أمين الأسبارتات. *Alb*: *Albumin* الألبومين. *CRP*: *C-Reactive Protein* البروتين المُتفاعل –*C*. *Hp*: *Haptoglobin* الهابتوغلوبين.

تبيّن من الجدول (1) السابق أنه يوجد فرق معتد به إحصائيّاً في البولة *(Ur)*، والكرياتينين *(Cr)*، والوزن بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد. ويوجد فرق معتد به إحصائيّاً في الضغط الانقباضي *(SBP) Systolic Blood Pressure*، الضغط الانبساطي *(DBP) Diastolic Blood Pressure* ، الغلوكوز الصّيامي *(FBG)*، الخضاب الغلوكوزي *(HbA_1c)*، الكوليسترول الإجمالي *(TC)*، كوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL−C)*، الكوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(Non−HDL−C)*، والنسب *(HDL−C | TC*، *HDL−C | LDL−C*، *HDL−C| Non−HDL− C)*، والبروتين المُتفاعل−*C (CRP)*، والهابتوغلوبين *(Hp)* بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعتي الشاهد والدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. وبالنسبة لمنسب كتلة الجسم *(BMI)* وثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* فإنه يوجد فرق معتد به إحصائيّاً بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد.

يعرض الجدول (2) مدة الإصابة في مجموعتي مرضى السّكّري *(DM)* دون/ ومع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*، التي تراوحت بين 5− 30 سنة.

وكانت نسبة المرضى المعالجين بخافضات السّكّر الفمويّة في مجموعة المرضى السّكّريّين دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* 78.6% (22 مصاباً)، بينما الأنسولين 21.4%(ستة مصابين). الشكل (12). وفي مجموعة المرضى السّكّريّين مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* كانت نسبة المرضى المعالجين بخافضات السّكّر الفموية 100% (28 مصاباً). الشكل (13).

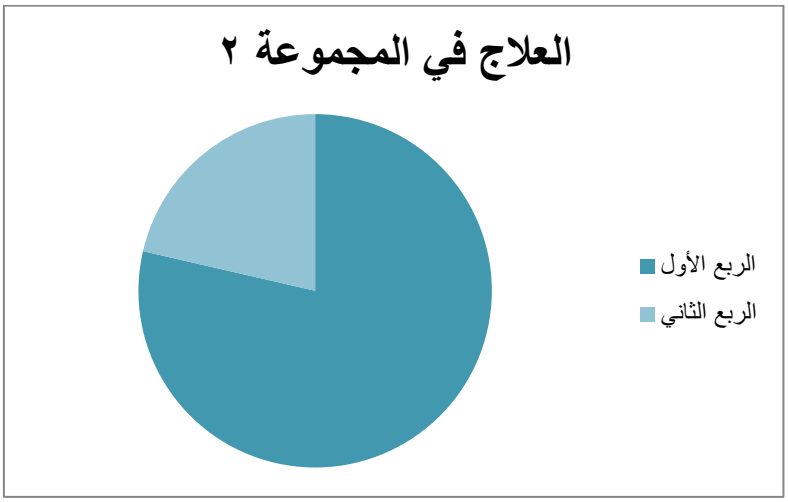
في مجموعة المرضى المصابين بمرض القلب الإقفاري *(IHD)*؛ كانت نسبة المصابين بالذبحة الصّدريّة 14.3(أربعة مصابين)، ونسبة المصابين باحتشاء العضلة القلبيّة *(MI)* مع ارتفاع الوصلة

(ST) للأعلى *(STEMI)* 35.6% (15 مصاباً)، ونسبة المصابين باحتشاء العضلة القلبيّة *(MI)* دون ارتفاع الوصلة *(ST)* للأعلى *(NSTEMI)* 32.1% (تسعة مصابين). الشكل (14).

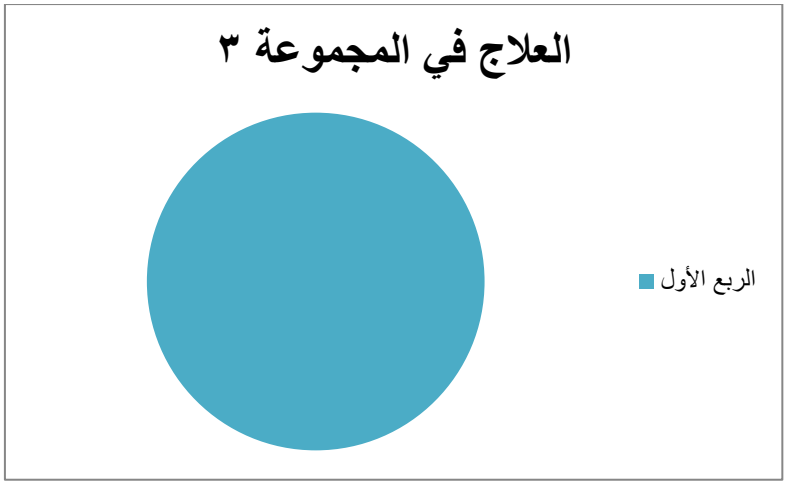
الجدول (2) دراسة المتغيرات بين المجموعات المدروسة

المتغيرات	المجموعة 1 (الشاهد)	المجموعة 2 (DM دون *IHD*)			المجموعة 3 (DM مع *IHD*)		
T2DM	0	28			28		
T2DM Duration	-	30-5			30-5		
T2DM Treatment	-	*Diet*	*OHD*	*Insulin*	*Diet*	*OHD*	*Insulin*
		0	22 %78.6	6 %21.4	0	28 %100	0
IHD	-	-			(%100)28		
Type of IHD	-	-			*Angina*	*STEMI*	*NSTEMI*
					4 %14.3	15 %35.6	9 %32.1

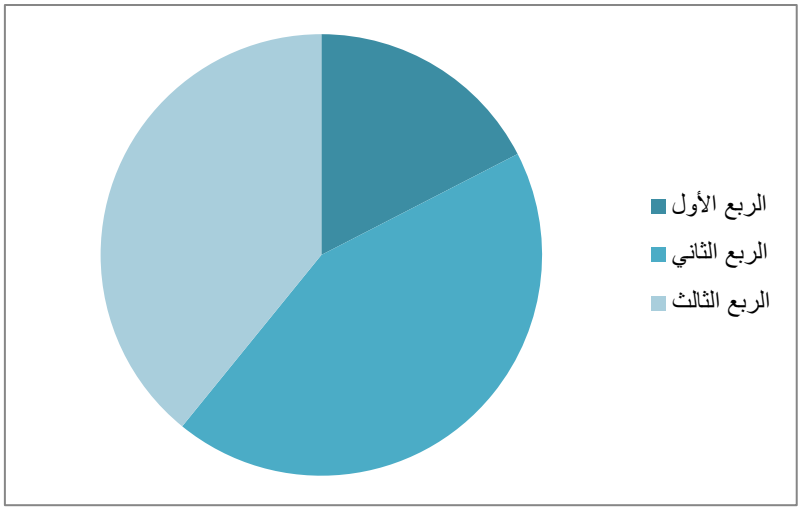
IHD: *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النمط الثاني للدّاء السّكّري. *OHD*: *Oral Hypoglycemic Drugs* الأدوية الخافضة لسكر الدم الفمويّة. *STEMI*: *ST Elevation Myocardial Infaraction* احتشاء العضلة القلبيّة مع ارتفاع الوصلة *ST* للأعلى. *NSTEMI*: *None-ST Elevation Myocardial Infaraction* احتشاء العضلة القلبيّة دون ارتفاع الوصلة *ST* للأعلى.



الشكل (12): نسب المعالجة بخافضات السّكّر الفمويّة والأنسولين في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*



الشكل (13): نسب المعالجة بخافضات السّكّر الفمويّة والأنسولين في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*



الشكل (14):النسب بين أنماط الإقفار القلبي *(IHD)*

ثانيـاً: عـرض المعطيـات الأنثروبومتريّـة والسّـريريّة *Anthropometric & Clinical Data*

1. الجنس *Gender*

دلـت الدراسـة الإحصـائيّة علـى توافـق المجموعـات الـثلاث مـن حيـث الجـنس (قيمـة *P* أكبـر مـن 0.05)، حيث تقاربت نسبة الإناث إلى الذكور بين المجموعات (4/ 10 في مجموعة الشواهد و 13/15 في مجموعة مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* غير المصابين بمرض القلب الإقفاري

(IHD) و 9/ 19 في مجموعة مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* والمصابين بمرض القلب الإقفاري *(IHD)*. الجدول(3).

الجدول(3): النسب المئويّة وقيمة الاعتداد للجنس في مجموعات الدراسة.

القياس	المجموعة 1 (الشاهد)		المجموعة 2 (سّكّري دون *IHD*)		المجموعة 3 (سّكّري مع *IHD*)	
العدد	14		28		28	
الجنس	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)
	4 %28.6	10 %71.4	15 %53.6	13 %46.4	9 %32.1	19 %67.9
اعتداد الفرق	*Ns*					

IHD: *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة. *NS* غير مهم إحصائياً أقل من 0.05.

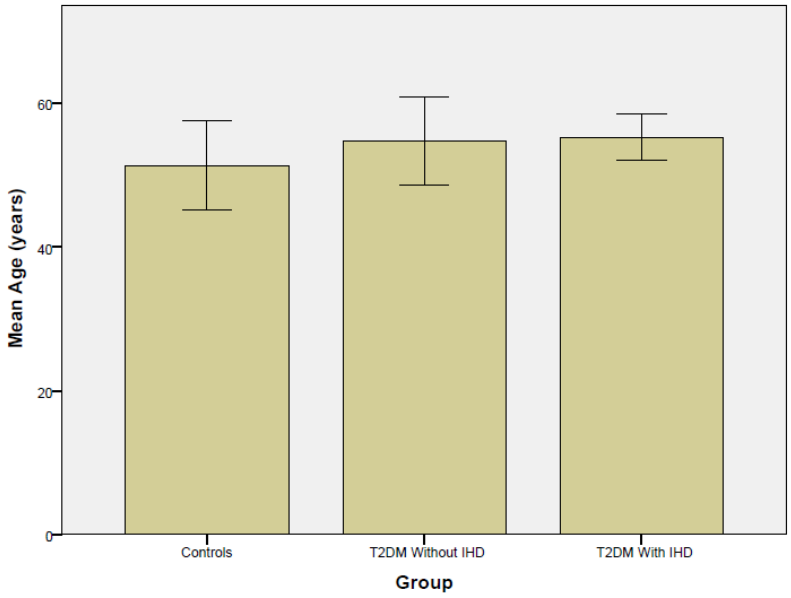
2. العمر *Age*

يعرض الجدول (4) والشكل (15) معطيات العمر، ويظهر منهما توافق المجموعات من حيث العمر، حيث أظهر تحليل الأنوفا عدم وجود فرق يُعتد به إحصائيّاً بين متوسطات أعمار المجموعات المدروسة.

الجدول(4): مقارنة متوسطات قيم الأعمار بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	العمر (بالسنوات)		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	51.36	6.21	63-44
2: *T2DM* دون *IHD*	54.75	6.12	60-41
3: *T2DM* مع *IHD*	55.29	3.25	58-46
اعتداد الفرق (قيمةP)	غير معتد به (أكبر من 0.05)		

SD: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. T2DM: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (15): مقارنة متوسطات العمر *Age* (سنة) بين المجموعات المدروسة.

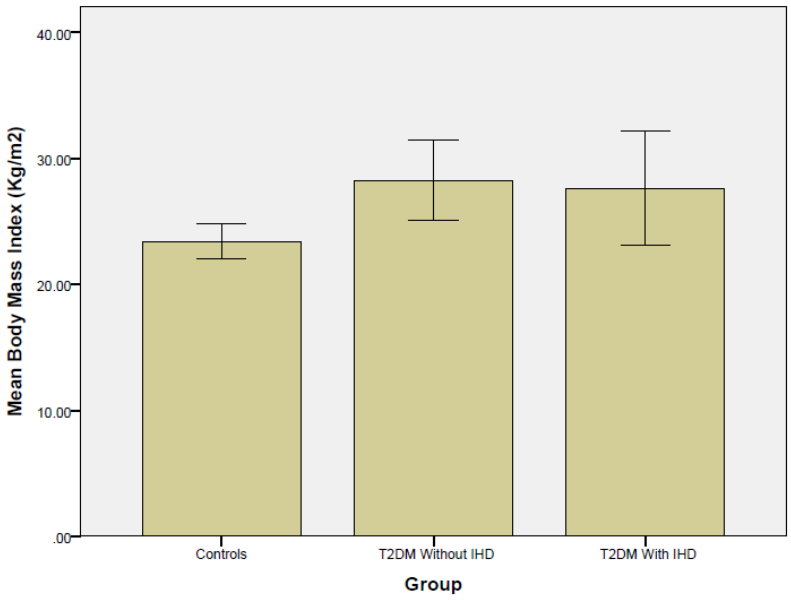
3.منسب كتلة الجسم *Body Mass Index (BMI)*

يعرض الجدول (5) والشكل (16) معطيات منسب كتلة الجسم *(BMI)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت قيم هذا المنسب (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثانية (28.27 ±3.22) تلتها المجموعة الثالثة (27.63 ± 4.56) ثم المجموعة الأولى (23.39 ± 1.40).

الجدول (5): مقارنة متوسطات قيم منسب كتلة الجسم *(BMI)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	منسب كتلة الجسم *(BMI)*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	23.39	1.40	25.26-21.43
2: *T2DM* دون *IHD*	28.27	3.22	40.16-23.24
3: *T2DM* مع *IHD*	27.63	4.56	40.63-21.15
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

BMI: *Body Mass Index* منسب كتلة الجسم. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (16): مقارنة متوسطات منسب كتلة الجسم *(BMI)* بين المجموعات المدروسة.

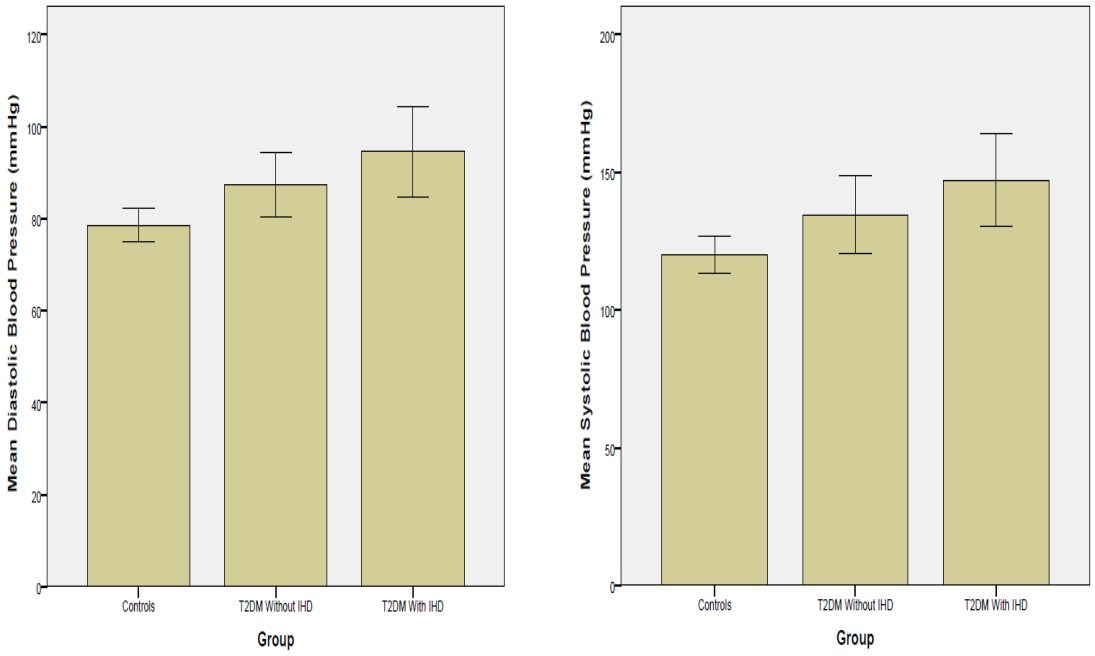
4.ضغط الدّم الانقباضي *(SBP)* والانبساطي *(DBP) Systolic & Diastolic Blood Pressure*

يعرض الجدول (6) والشكل (17) قيم المتوسطات والانحرافات المعيارية والمجالات لضغط الدّم الانقباضي *(SBP)* والانبساطي *(DBP)* في المجموعات المدروسة. و قد أظهر اختبار الأنوفا وجود فرق معتدٍّ به إحصائيّاً بين كلٍّ من المجموعات المدروسة والشاهد (P<0.05).

الجدول(6): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لضغط الدّم الانقباضي *(SBP)* والانبساطي *(DBP)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*SBP*			*DBP*		
	المتوسط	*SD*	المجال	المتوسط	*SD*	المجال
1:الشواهد	120	6.79	130-110	78.57	3.63	80-70
T2DM:2 دون *IHD*	134.64	14.33	170-110	87.50	7.01	100-70
T2DM :3 مع *IHD*	147.14	16.86	190-125	94.64	9.81	115-75
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

SBP: *Systolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانقباضي. *DBP*: *Diastolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانبساطي. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (17): مقارنة متوسطات ضغط الدّم الانقباضي *(SBP)* و الانبساطي *(DBP)* بين المجموعات المدروسة.

5. غلوكوز الدّم الصيامي و الخضاب الغلوكوزي *Fasting Blood Glucose FBG & Glycosylated Hemoglobin HbA1c*

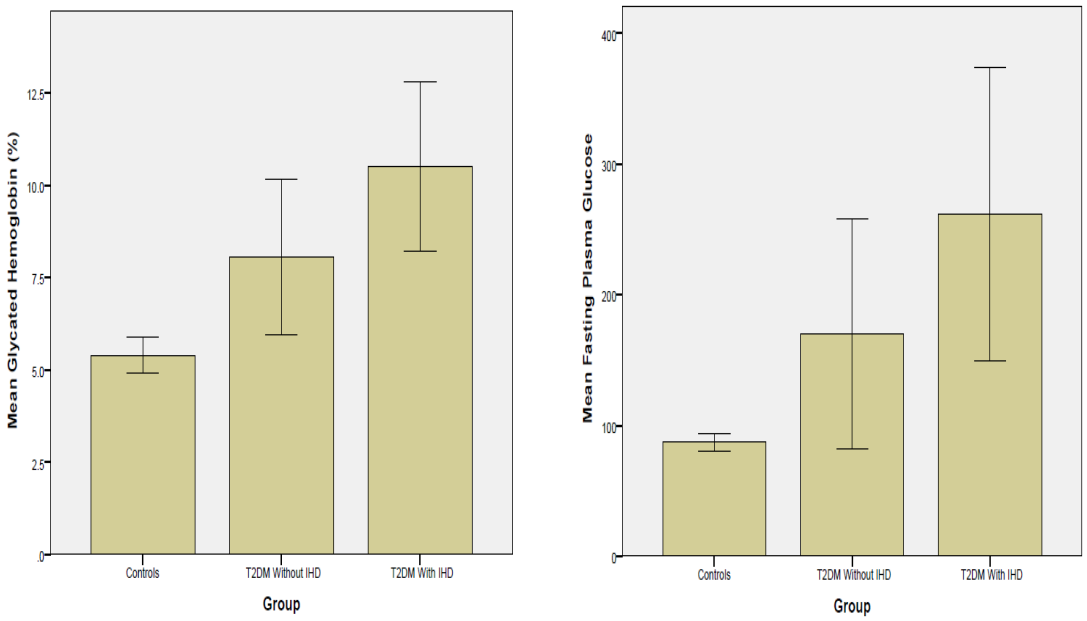
يعرض الجدول (7) والشكل (18) معطيات غلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)* والخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)*. بالنسبة إلى غلوكوز الدّم الصّيامي*(FBG)* يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (261.39± 112.13) تلتها المجموعة الثانية (170.32 ± 87.83) ثم المجموعة الأولى (87.36 ± 6.73).

وكذلك يُظهر الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)* تبايناً بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (10.51± 2.28) تلتها المجموعة الثانية (8.06 ± 2.11) ثم المجموعة الأولى (5.40 ± 0.48).

الجدول (7): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لغلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)* و الخضاب الغلوكوزي *(HbA1C)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*FBG*			*HbA1c*		
	المتوسط	*SD*	المجال	المتوسط	*SD*	المجال
1:الشواهد	87.36	6.73	95-72	5.40	0.48	6.1-4.8
2:*T2DM* دون *IHD*	170.32	87.83	446-88	8.06	2.11	13-5.5
3: *T2DM* مع *IHD*	261.39	112.13	512-138	10.51	2.28	14.6-7.4
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

FBG: *Fasting Blood Glucose* غلوكوز الدّم الصّيامي. *HbA1C*: *Glycosylated Hemoglobin* الخضاب الغلوكوزي. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (18): مقارنة متوسطات غلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)* و الخضاب الغلوكوزي *(HbA1C)* بين المجموعات المدروسة.

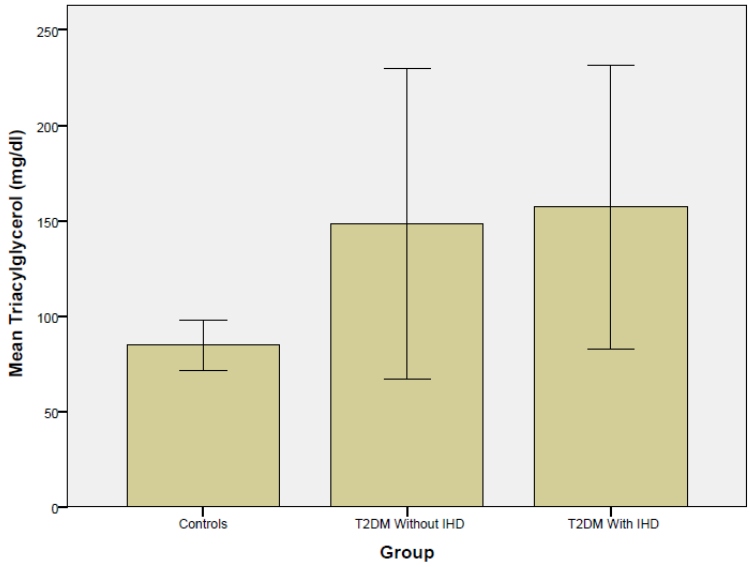
6. ثلاثيات أسيل الغليسرول (الشّحوم الثلاثيّة) ***Triacylglycerol (TAG)***

يعرض الجدول (8) والشكل (19) معطيات ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (157.11 ±74.18) تلتها المجموعة الثانية (148.61 ± 81.33) ثم المجموعة الأولى (84.79 ± 13.36).

الجدول (8): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*TAG*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	84.79	13.36	100-60
2: *T2DM* دون *IHD*	148.61	81.33	362-60
3: *T2DM* مع *IHD*	157.11	74.18	369-61
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

TAG: *Triglycerides* ثلاثيات أسيل الغليسرول. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (19): مقارنة متوسطات ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* بين المجموعات المدروسة.

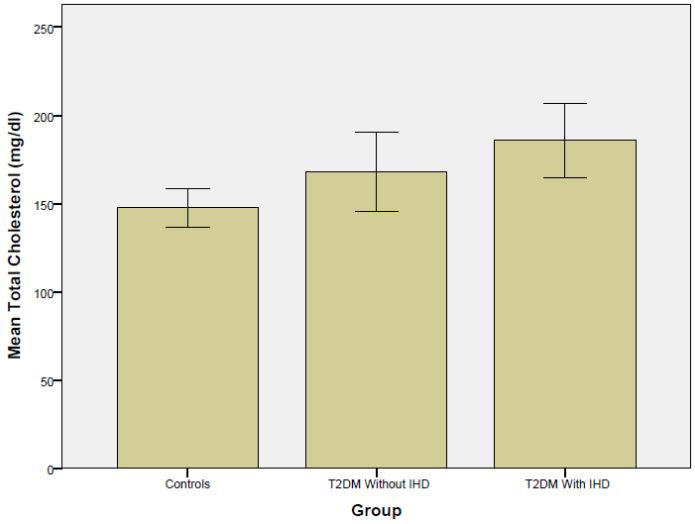
7.الكوليسترول الإجمالي *Total Cholesterol (TC)*

يعرض الجدول (9) والشكل (20) معطيات الكوليسترول الإجمالي*(TC)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (185.93± 21.10) تلتها المجموعة الثانية (168.18 ± 22.51) ثم المجموعة الأولى (147.57 ± 10.87).

الجدول (9): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للكوليسترول الإجمالي *(TC)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*TC*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	147.57	10.87	161-125
2: *T2DM* دون *IHD*	168.18	22.51	212-132
3: *T2DM* مع *IHD*	185.93	21.10	231-158
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

TC: *Total Cholesterol* الكوليسترول الإجمالي. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل(20): مقارنة متوسطات الكوليسترول الإجمالي *(TC)* بين المجموعات المدروسة.

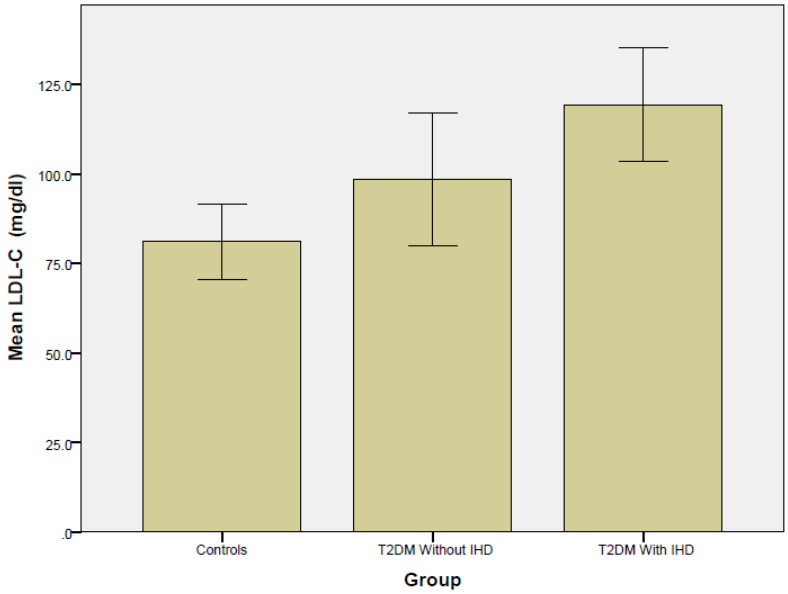
8.كوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *Low Density Lipoprotein (LDL-C)*

يعرض الجدول (10) والشكل (21) معطيات كوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (119.36± 15.86) تلتها المجموعة الثانية (98.46 ± 18.63) ثم المجموعة الأولى (81.19 ± 10.56).

الجدول (10): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لكوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*LDL-C*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	81.19	10.56	96.4-60
2: *T2DM* دون *IHD*	98.46	18.63	128-60.2
3: *T2DM* مع *IHD*	119.36	15.86	143.8-87. 6
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

LDL-C: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (21): مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)* بين المجموعات المدروسة.

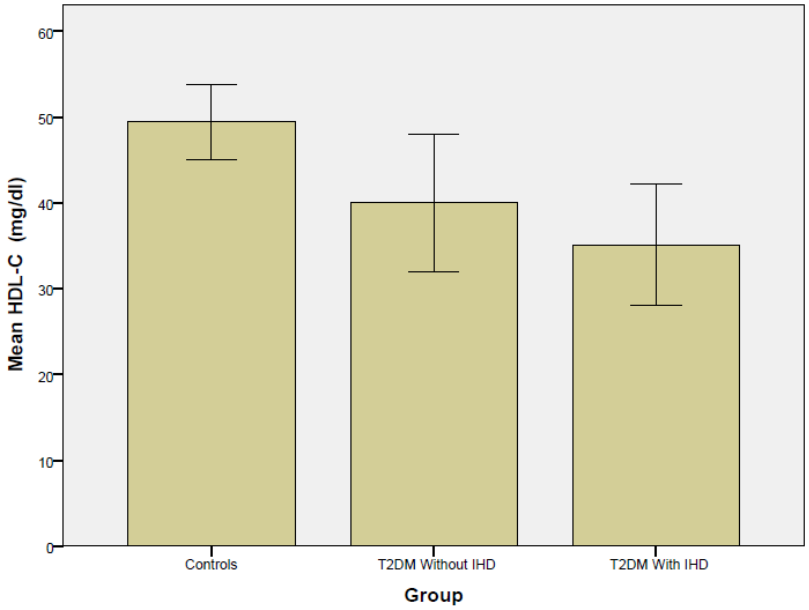
9. كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *High Density Lipoprotein(HDL-C)*

يعرض الجدول (11) والشكل (22) معطيات كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الأولى (49.43± 4.40) تلتها المجموعة الثانية (40 ± 8.05) ثم المجموعة الثالثة (35.14 ± 7.13).

الجدول(11): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لكوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*HDL-C*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	49.43	4.40	58-46
2: *T2DM* دون *IHD*	40	8.05	52-27
3: *T2DM* مع *IHD*	35.14	7.13	53-23
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

HDL-C: *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (22): مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)* بين المجموعات المدروسة.

10. الكوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(Non-HDL-C)* و نسبة الكوليسترول الإجمالي إلى البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *TC\HDL-C*

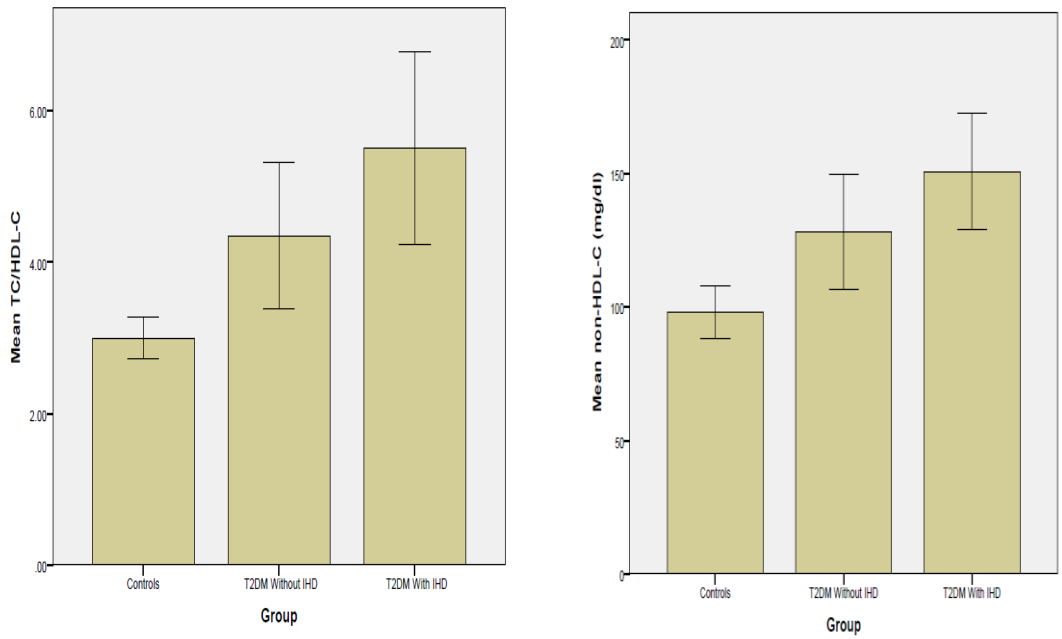
يعرض الجدول (12) والشكل (23) معطيات الكوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(Non-HDL-C)* ونسبة *TC\HDL-C* . بالنسبة إلى كولسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(Non-HDL-C)* يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (150.79± 21.73) تلتها المجموعة الثانية (128.18 ± 21.59) ثم المجموعة الأولى (98.14 ± 9.95).

أما *TC\HDL-C* فإنه يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (5.50± 1.28) تلتها المجموعة الثانية (4.35 ± 0.96) ثم المجموعة الأولى (3 ± 0.27).

الجدول(12): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للكوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(Non-HDL-C)* ونسبة *TC\HDL-C* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*Non-HDL-C*			*TC\HDL-C*		
	المتوسط	*SD*	المجال	المتوسط	*SD*	المجال
1:الشواهد	98.14	9.95	114-79	3	0.27	-2.69 3.48
2:*T2DM* دون *IHD*	128.18	21.59	167-90	4.35	0.96	-3.14 6.27
3: *T2DM* مع *IHD*	150.79	21.73	192-116	5.50	1.28	-3.26 8.57
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

HDL-C: *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة. *TC*: *Total Cholesterol* الكوليسترول الإجمالي.*SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري.
IHD : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (23): مقارنة متوسطات كوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(Non-HDL-C)* ونسبة *TC\HDL-C* بين المجموعات المدروسة.

11. نسبة البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة إلى البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *LDL-C\HDL-C* ونسبة *Non-HDL-C \ HDL-C*

يعرض الجدول (13) والشكل (24) معطيات نسبة *LDL-C* إلى *HDL-C* ونسبة *Non-HDL-C* إلى *HDL-C*. بالنسبة إلى *LDL-C\HDL-C* يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به

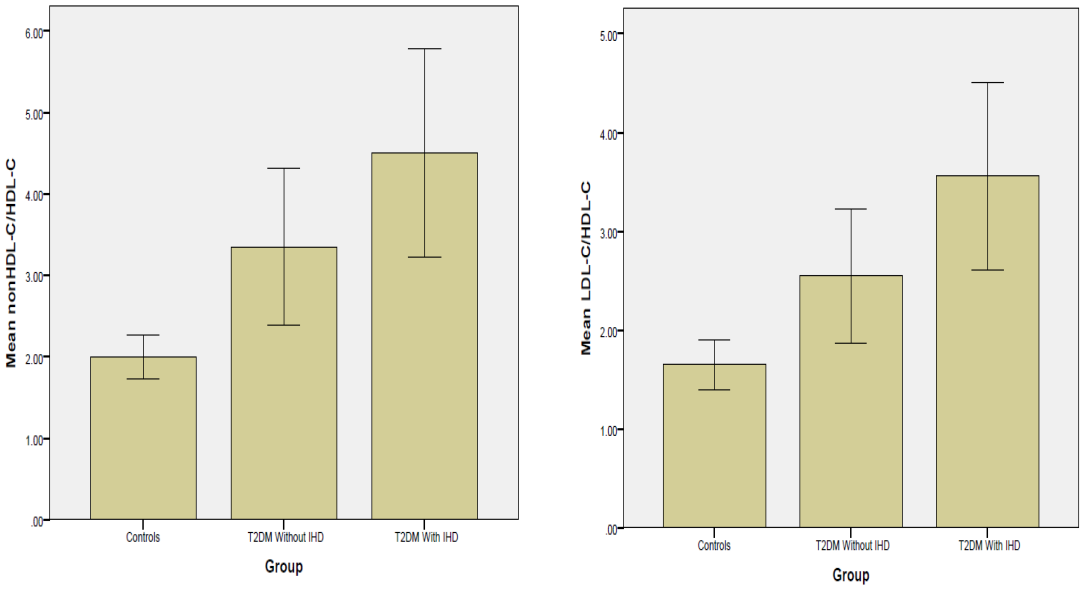
إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (3.56 ±0.95) تلتها المجموعة الثانية (2.55 ± 0.68) ثم المجموعة الأولى (1.65 ± 0.25).

وكذلك يُظهر *Non-HDL-C\HDL-C* تبايناً بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (4.50 ±1.28) تلتها المجموعة الثانية (3.35 ± 0.96) ثم المجموعة الأولى (2 ± 0.27).

الجدول (13): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للنسب *LDL-C\HDL-C* و*Non-HDL-C\ HDL-C* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*LDL-C\HDL-C*			*Non-HDL-C\ HDL-C*		
	المتوسط	*SD*	المجال	المتوسط	*SD*	المجال
1:الشواهد	1.65	0.25	-1.30 2.10	2	0.27	-1.69 2.48
2:*T2DM* دون *IHD*	2.55	0.68	-1.56 4.13	3.35	0.96	-2.14 5.27
3: *T2DM* مع *IHD*	3.56	0.95	-1.69 5.90	4.50	1.28	-2.26 7.57
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

HDL-C: *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة. *LDL-C*: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (24): مقارنة متوسطات نسب *LDL-C\HDL-C* و*Non-HDL-C\ HDL-C* بين المجموعات المدروسة.

12. البولة و الكرياتينين *Urea Blood (Ur) & Serum Creatinine (Cr)*

يعرض الجدول (14) معطيات البولة *(Ur)* والكرياتينين *(Cr)*. بالنسبة إلى البولة *(Ur)* يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (33.54± 8.52) تلتها المجموعة الثانية (29.89 ± 9.57) ثم المجموعة الأولى (23.93 ± 5.70).

وكذلك يُظهر الكرياتينين *(Cr)* تبايناً بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (1.08± 0.27) تلتها المجموعة الثانية (0.94 ± 0.32) ثم المجموعة الأولى (0.83 ± 0.14).

الجدول(14): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للبولة *(Ur)* والكرياتينين *(Cr)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*Ur*			*Cr*		
	المتوسط	*SD*	المجال	المتوسط	*SD*	المجال
1:الشواهد	23.93	5.70	35-16	0.83	0.14	-0.59 0.99
2:*T2DM* دون *IHD*	29.89	9.57	50-8	0.94	0.32	-0.50 1.50
3: *T2DM* مع *IHD*	33.54	8.52	50-12	1.08	0.27	-0.60 1.50
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

Ur: *Urea* البولة. *Cr*: *Creatinine* الكرياتينين. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.

13.ناقلة أمين الآلانين و ناقلة أمين الأسبارتات *Alanine Aminotransferase (AST) & Aspartate Aminotransferase (AST)*

يعرض الجدول (15) معطيات ناقلة أمين الآلانين *(ALT)* و ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)*. بالنسبة إلى ناقلة أمين الآلانين *(ALT)* أظهر تحليل الأنوفا عدم وجود فرق يُعتد به إحصائيّاً بين قيم المتوسطات في المجموعات المدروسة.

بينما أبدت ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)* تبايناً بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في

المجموعة الثالثة (20.50± 12.41) تلتها المجموعة الثانية (16.46 ± 9.32) ثم المجموعة الأولى (16.14 ± 8.07).

الجدول (15): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة لناقلة أمين الآلانين *(ALT)* و ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*ALT*			*AST*		
	المتوسط	*SD*	المجال	المتوسط	*SD*	المجال
1:الشواهد	16.14	8.07	33-8	17.07	5.30	29-8
2:*T2DM* دون *IHD*	16.46	9.32	41-2	17.11	5.27	27-7
3: *T2DM* مع *IHD*	20.50	12.41	50-1	23.82	10.29	43-10
اعتداد الفرق	غيرمعتد به (أكبر من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

AST: *Alanine Aminotransferase* ناقلة أمين الآلانين. *ALT*: *Aspartate Aminotransferase* ناقلة أمين الأسبارتات. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.

14. الألبومين *Albumin(Alb)*

يعرض الجدول (16) معطيات الألبومين *(Alb)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05).

الجدول(16): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للألبومين *(Alb)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*Alb*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	4.09	0.43	4.60-3.01
2: *T2DM* دون *IHD*	4.18	0.52	5.10-2.08
3: *T2DM* مع *IHD*	3.87	0.38	4.80-3.10
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

Alb: *Albumin* الألبومين. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.

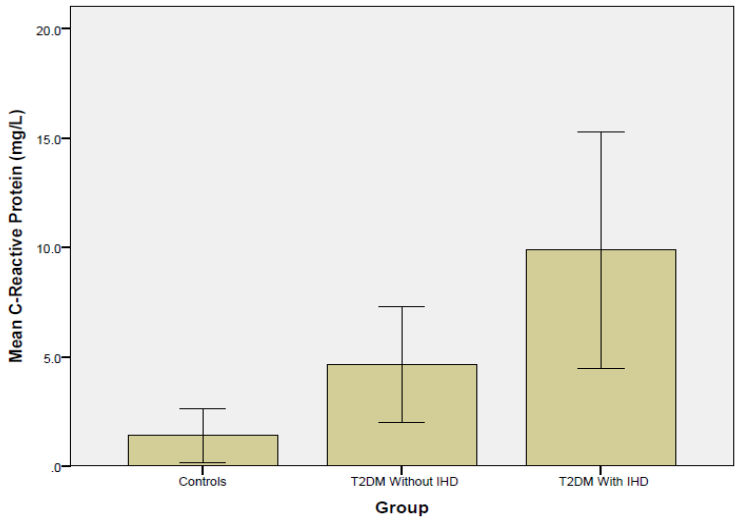
15. البروتين المُتفاعل C *C-Reactive Protein (CRP)*

يعرض الجدول (17) و الشكل (25) معطيات البروتين المُتفاعل- *C (CRP)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (9.88± 5.42) تلتها المجموعة الثانية (4.64 ± 2.66) ثم المجموعة الأولى (1.39 ± 1.24).

الجدول (17): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية للبروتين المُتفاعل – *C(CRP)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*CRP*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	1.39	1.24	4-0.5
2: *T2DM* دون *IHD*	4.64	2.66	10.8-2
3: *T2DM* مع *IHD*	9.88	5.42	19.7-3.5
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

CRP: *C-Reactive Protein* البروتين المتفاعل - *C*. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (25): مقارنة متوسطات البروتين المُتفاعل– *C(CRP)* بين المجموعات المدروسة.

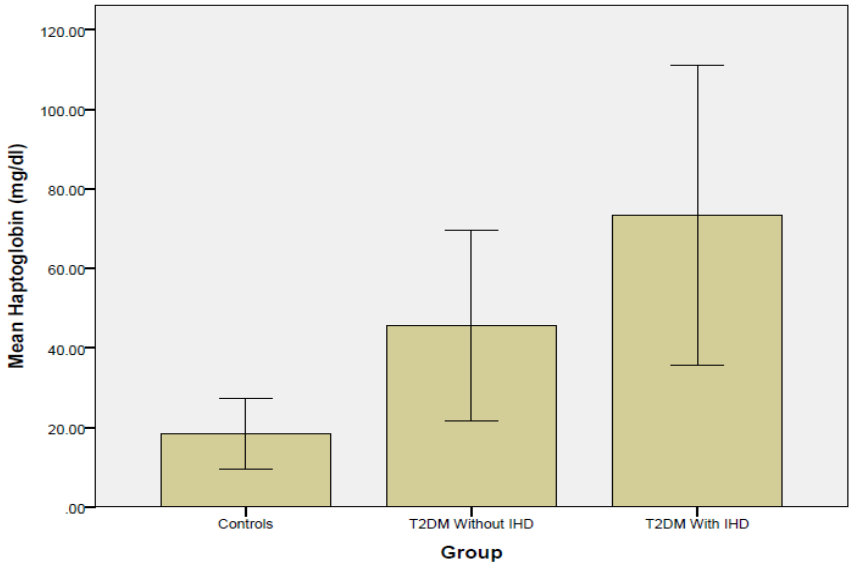
15. هابتوغلوبين المصل *Haptoglobin (Hp)*

يعرض الجدول (18) والشكل (26) معطيات الهابتوغلوبين *(Hp)*، حيث يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائيّاً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05)، حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (73.42 ±37.67) تلتها المجموعة الثانية (45.64 ± 23.92) ثم المجموعة الأولى (18.52 ± 8.91).

الجدول(18): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعياريّة للهابتوغلوبين *(Hp)* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	*Hp*		
	المتوسط	*SD*	المجال
1: الشواهد	18.52	8.91	32.25-8.10
2: *T2DM* دون *IHD*	45.64	23.92	108.08-23.12
3: *T2DM* مع *IHD*	73.42	37.67	127.21-25.12
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

Hp: *Haptoglobin* الهابتوغلوبين. *SD*: *Standard Deviation* الانحراف المعياري. *T2DM*: *Type 2 Diabetes Mellitus* النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. *IHD* : *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة.



الشكل (26): مقارنة متوسطات الهابتوغلوبين *(Hp)* بين المجموعات المدروسة.

رابعاً: دراسة متغير الجنس مع المعطيات المخبريّة بين المجموعات الثّلاثة المدروسة

يُظهر (الجدول: 1 ص: 54) و(الجدول: 3 ص: 58) اعتداد الفرق حسب اختبار *P–value* بين الذكور والإناث في مجموعات الدراسة، وكان الفرق في معظم النتائج غير مهم إحصائيّاً.

يعرض الجدول (19) قيم المتوسطات والانحراف المعياري بالنسبة للجنس في مجموعة الشاهد، حيث تبين أنه يوجد فرق مُعتد به إحصائيّاً في البولة *(Ur)* عند الذكور مقارنةً مع الإناث، ويوجد فرق مُعتد به إحصائيّاً في الكوليسترول الإجمالي *(TC)* و كوليسترول البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL–C)* عند الإناث مقارنةً مع الذكور.

الجدول (19) قيم المتوسطات و الانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الشاهد.

Females			*Males*			
المجال	*SD*	المتوسط	المجال	*SD*	المتوسط	القياس
57-44	7	51	63-44	6	52	العمر (سنة)
70-63	3	67	77-63	4	70	الوزن (كغ)
1.70-1.60	0.05	1.66	1.83-1.60	0.08	1.74	الطول (م)
-23.53 24.61	0.53	24.32	-21.43 25.26	1.48	23.03	*BMI* (كغ/م²)
120-110	6	115	130-110	6	122	*SBP* (ملم/زئبقي)
80	0	80	80-70	4	78	*DBP* (ملم/زئبقي)
92-72	9	85	95-76	6	88	*FBG*(ملغ/دل)
6-4.8	0.6	5.3	6.1-4.8	0.5	5.5	*HbA1C* (%)
98-67	13	84	100-60	14	85	*TAG*(ملغ/دل)
161-156	3	158	160-125	10	143	*TC* (ملغ/دل)
94.4-80	6.6	88.2	96.4-60	10.8	78.4	*LDL-C* (ملغ/دل)
58-46	6	53	54-46	3	48	*HDL-C*(ملغ/دل)
114-98	8	105	114-79	10	95	*Non-HDL-C* (ملغ/دل)
3.48-2.69	0.37	3	3.48-2.72	0.25	3	*TC\HDL*
2.05-1.38	0.30	1.68	2.10-1.30	0.25	1.64	*LDL\HDL*
2.48-1.69	0.37	2	2.48-1.72	0.25	2	*Non-HDL\HDL*
25-16	4	19	35-17	5	26	*Ur*(ملغ/دل)
0.93-0.59	0.16	0.73	0.99-0.64	0.11	0.87	*Cr*(ملغ/دل)
33-10	11	16	33-8	7	16	*ALT (IU\L)*
21-14	3	16	29-8	6	17	*AST (IU\L)*
4.43-3.56	0.38	4.60	4.60-3.01	0.47	4.09	*Alb* (غ/دل)
2.4-0.5	0.9	1	4-0.5	1.4	1.6	*CRP* (ملغ/ل)
30.80-8.36	9.62	17.14	32.25-8.10	9.09	19.08	*Hp*(ملغ/دل)

BMI: *Body Mass Index* منسب كتلة الجسم. *SBP*: *Systolic Blood Pressure* ضغط الدم الانقباضي. *DBP*: *Diastolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانبساطي. *FBG*: *Fasting Blood Glucose* غلوكوز الدّم الصّيامي. HbA_{1c}: *Glycosylated Hemoglobin* الخضاب الغلوكوزي. *TAG* : *Triglycerides* ثلاثيات أسيل الغليسرول. *TC* : *Total Cholesterol* الكوليسترول الإجمالي. *LDL-C*: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة. *HDL-C* : *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميةّ مرتفعة الكثافة. *Ur*: *Urea* البولة. *Cr*: *Creatinine* الكرياتينين. *ALT*: *Alanine Aminotransferase* ناقلة أمين الآلانين. *AST*: *Aspartate Aminotransferase* ناقلة أمين الأسبارتات. *Alb*: *Albumin* الألبومين. *CRP*: *C-Reactive Protein* البروتين المتفاعل – *C*. *Hp*: *Haptoglobin* الهابتوغلوبين.

يعرض الجدول (20) قيم المتوسطات والانحراف المعياري بالنسبة للجنس في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. يوجد فرق معتد به إحصائيّاً في الوزن والطول عند الذكور مقارنةً مع الإناث، وأيضاً هناك فرق معتد به إحصائيّاً في ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*، النسب *TC\HDL-C* و *non-HDL-C\HDL-C* عند الإناث مقارنةً مع الذكور.

الجدول (20) قيم المتوسطات و الانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*

Females			*Males*			
المجال	*SD*	المتوسط	المجال	*SD*	المتوسط	القياس
60 -42	5	56	60-41	7	54	العمر (سنة)
94 -65	7	72	90-70	7	78	الوزن (كغ)
1.65-1.52	0.04	1.59	1.80-1.58	0.06	1.69	الطول (م)
-25.39 40.61	3.81	28.87	-23.24 31.22	2.32	27.58	*BMI* (كغ/م²)
170-120	14	137	150-110	14	132	*SBP* (ملم/زئبقي)
100-80	7	88	100-70	8	87	*DBP* (ملم/زئبقي)
281-91	67	159	446-88	108	183	*FBG*(ملغ/دل)
13-5.5	2.3	7.8	11.9-5.6	2	8.4	*HbA1C* (%)
362-60	87	180	232-60	58	112	*TAG*(ملغ/دل)
205-132	21	173	212-135	23	163	*TC* (ملغ/دل)
124-60.2	18.8	98.8	128-68.8	19.2	98	*LDL-C* (ملغ/دل)
51-27	9	38	52-32	6	42	*HDL-C* (ملغ/دل)
163-90	21	135	167-99	21	121	*Non-HDL-C* (ملغ/دل)
6.27-3.14	1.07	4.75	4.81-3.27	0.55	3.90	*TC\HDL*
4.13-1.56	0.80	2.72	3.25-1.64	0.47	2.35	*LDL\HDL*
5.27-2.14	1.07	3.75	3.81-2.27	0.55	2.90	*Non-HDL\HDL*
49-20	8	32	50-8	11	28	*Ur*(ملغ/دل)
1.50-0.50	0.37	0.88	1.50-0.52	0.25	1.01	*Cr*(ملغ/دل)
41-2	11	16	30-6	8	17	*ALT (IU\L)*
27-7	6	17	24-10	5	17	*AST (IU\L)*
5.10-3.69	0.36	4.25	4.70-2.08	0.66	4.10	*Alb* (غ/دل)
10.8-2	3	4.9	10.2-2	2.3	4.3	*CRP* (ملغ/ل)
-24.38 108.08	27.77	48.56	-23.12 90.13	19.12	42.28	*Hp*(ملغ/دل)

IHD: *Ischemic Heart Diseases* أفات القلب الإقفاريّة. *BMI*: *Body Mass Index* منسب كتلة الجسم. *SBP*: *Systolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانقباضي. *DBP*: *Diastolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانبساطي. *FBG*: *Fasting Blood Glucose* غلوكوز الدّم الصّيامي. *HbA_1c*: *Glycosylated Hemoglobin* الخضاب الغلوكوزي. *TAG*: *Triglycerides* ثلاثيات أسيل الغليسرول. *TC* : *Total Cholesterol* الكوليسترول الإجمالي. *LDL-C*: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة. *HDL-C* : *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة. *Ur*: *Urea* البولة. *Cr*: *Creatinine* الكرياتينين. *ALT*: *Alanine Aminotransferase* ناقلة أمين الآلانين. *AST*: *Aspartate Aminotransferase* ناقلة أمين الأسبارتات. *Alb*: *Albumin* الألبومين. *CRP*: *C-Reactive Protein* البروتين المتفاعل – *C*. *Hp*: *Haptoglobin* الهابتوغلوبين.

يعرض الجدول (21) قيم المتوسطات والانحراف المعياري بالنسبة للجنس في مجموعة المرضى السّكّريين مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. يوجد فرق معتد به إحصائيّاً في البولة *(Ur)* و الطول عند الذكور مقارنةً مع الإناث، ويوجد فرق معتد به إحصائيّاً في الضغط الانقباضي*(SBP)* وثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* عند الإناث مقارنةً مع الذكور.

الجدول (21) قيم المتوسطات والانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*

Females			Males			
المجال	*SD*	المتوسط	المجال	*SD*	المتوسط	القياس
58 -52	2	55	58-46	4	55	العمر (سنة)
104 -60	14	75	92-55	11	78	الوزن (كغ)
1.65-1.47	0.06	1.60	1.80-1.58	0.06	1.71	الطول (م)
-22.04 40.63	5.27	29.55	-21.15 33.87	4.02	26.72	*BMI* (كغ/م²)
185-135	18	159	190-125	14	142	*SBP* (ملم/زئبقي)
115-75	13	97	115-80	8	93	*DBP* (ملم/زئبقي)
410-138	92	262	512-142	123	261	*FBG*(ملغ/دل)
14.6-8	2.7	11.1	14.3-7.4	2.1	10.2	*HbA1C* (%)
369-118	88	199	266-61	59	137	*TAG*(ملغ/دل)
231-163	25	190	216-158	19	184	*TC* (ملغ/دل)
137-89.8	17.3	112.9	-87.6 143.8	14.6	122.4	*LDL-C* (ملغ/دل)
53-30	8	38	43-23	7	34	*HDL-C* (ملغ/دل)
192-120	27	153	182-116	19	150	*Non-HDL-C* (ملغ/دل)
7.40-3.26	1.27	5.24	8.57-3.76	1.30	5.63	*TC\HDL*
4.57-1.69	0.99	3.16	5.90-2.47	0.89	3.75	*LDL\HDL*
6.40-2.26	1.27	4.24	7.57-2.76	1.30	4.63	*Non-HDL\HDL*
36-12	7	28	50-21	8	36	*Ur*(ملغ/دل)
1.29-0.83	0.15	1.04	1.50-0.60	0.31	1.10	*Cr*(ملغ/دل)
44-10	11	22	50-1	13	20	*ALT (IU\L)*
42-12	11	28	43-10	10	22	*AST (IU\L)*
4.80-3.10	0.54	3.99	4.30-3.37	0.27	3.81	*Alb* (غ/دل)
19.7-4.9	5.4	10.9	19.1-3.5	5.5	9.4	*CRP* (ملغ/ل)
-33.13 127.21	32.87	80.27	-25.12 124.68	40.18	70.17	*Hp*(ملغ/دل)

IHD: *Ischemic Heart Diseases* أفات القلب الإقفاريّة. *BMI*: *Body Mass Index* منسب كتلة الجسم. *SBP*: *Systolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانقباضي. *DBP*: *Diastolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانبساطي. *FBG*: *Fasting Blood Glucose* غلوكوز الدّم الصّيامي. HbA_1c: *Glycosylated Hemoglobin* الخضاب الغلوكوزي. *TAG*: *Triglycerides* ثلاثيات أسيل الغليسرول. *TC* : *Total Cholesterol* الكوليسترول الإجمالي. *LDL-C*: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة. *HDL-C* : *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة. *Ur*: *Urea* البولة. *Cr*: *Creatinine* الكرياتينين. *ALT*: *Alanine Aminotransferase* ناقلة أمين الآلانين. *AST*: *Aspartate Aminotransferase* ناقلة أمين الأسبارتات. *Alb*: *Albumin* الألبومين. *CRP*: *C-Reactive Protein* البروتين المتفاعل –*C*. *Hp*: *Haptoglobin* الهابتوغلوبين.

خامساً: دراسة علاقة الارتباط بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والقياسات الأخرى في مجموعات الدراسة

يعرض الجدول (22) نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والقياسات الأخرى في مجموعات البحث الثّلاثّة، حيث أظهرت النتائج المبيّنة في الجدول (22) أن هنالك ارتباطاً مُعتداً به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والبروتين المُتفاعل– C *(CRP)* والألبومين *(Alb)* لدى مجموعة الشاهد، وأنه لم يكن هنالك ارتباط مُعتد به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* وأيٍّ من القياسات الأخرى باستثناء منسب كتلة الجسم *(BMI)* والبروتين المُتفاعل– *C(CRP)* لدى مجموعة مرضى الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. وأيضاً تبيّن أنه لم يكن هنالك ارتباط مُعتد به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* وأيٍّ من القياسات الأخرى باستثناء البروتين المُتفاعل – C *(CRP)* لدى مجموعة مرضى الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*.

الجدول (22): نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين والقياسات الأخرى (قيمة معامل الارتباط لبيرسون (r) وقيمة الاحتمالية *P*) في المجموعات المدروسة.

القياس	مجموعة الشاهد		مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*		مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*	
العدد	14		28		28	
	قيمة r	قيمةP	قيمة r	قيمة P	قيمة r	قيمة P
العمر(سنة)	0.13	0.67	-0.16	0.41	-0.12	0.54
BMI((كغ/م²)	0.12	0.69	0.61	0.00	0.10	0.61
SBP (ملم/زئبقي)	0.16	0.57	0.09	0.63	0.26	0.19
DBP (ملم/زئبقي)	-0.09	0.76	0.30	0.12	0.02	0.91
FBG(ملغ/دل)	0.27	0.36	0.05	0.81	0.30	0.12
HbA1C (%)	-0.11	0.72	0.15	0.46	0.17	0.38
TAG(ملغ/دل)	0.12	0.67	0.02	0.91	0.36	0.06
TC (ملغ/دل)	-0.23	0.42	0.04	0.85	0.17	0.38
LDL-C(ملغ/دل)	-0.10	0.74	0.08	0.68	0.02	0.93
HDL-C(ملغ/دل)	-0.42	0.14	-0.13	0.51	-0.27	0.17
Non-HDL-C (ملغ/دل)	-0.07	0.81	0.09	0.66	0.26	0.19
TC\HDL	0.21	0.46	0.13	0.52	0.34	0.08
LDL\HDL	0.16	0.59	0.18	0.35	0.24	0.23
Non-HDL\HDL	0.21	0.46	0.13	0.52	0.34	0.08
Ur(ملغ/دل)	0.51	0.06	-0.03	0.88	0.06	0.78
Cr(ملغ/دل)	-0.47	0.09	0.07	0.74	0.19	0.33
ALT(IU\L)	0.21	0.47	0.15	0.46	0.22	0.27
AST(IU\L)	-0.01	0.96	-0.01	0.95	0.58	0.00
Alb(غ/دل)	-0.75	0.00	0.12	0.53	-0.14	0.48
CRP (ملغ/ل)	0.91	0.00	0.96	0.00	0.96	0.00

IHD: *Ischemic Heart Diseases* أمراض القلب الإقفاريّة. *BMI*: *Body Mass Index* منسب كتلة الجسم. *SBP*: *Systolic Blood Pressure* ضغط الدم الانقباضي. *DBP*: *Diastolic Blood Pressure* ضغط الدّم الانبساطي. *FBG*: *Fasting Blood Glucose* غلوكوز الدّم الصّيامي. *HbA_1c*: *Glycosylated Hemoglobin* الخضاب الغلوكوزي. *TAG*: *Triglycerides* ثلاثيات أسيل الغليسرول. *TC* : *Total Cholesterol* الكوليسترول الإجمالي. *LDL-C*: *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة. *HDL-C* : *High-Density Lipoprotein Cholesterol* كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة. *Ur*: *Urea* البولة. *Cr*: *Creatinine* الكرياتينين. *ALT*: *Alanine Aminotransferase* ناقلة أمين الآلانين. *AST*: *Aspartate Aminotransferase* ناقلة أمين الأسبارتات. *Alb*: *Albumin* الألبومين. *CRP*: *C-Reactive Protein* البروتين المتفاعل – *C*.

المناقشة

تعدُّ أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* من الاختلاطات الشّائعة للدّاء السّكّري *(DM)*، الذي يُعدّ بدوره أحد عوامل الاختطار للإصابة بأمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* فضلاً عن عوامل اختطار أخرى تترافق أيضاً مع الدّاء السّكّري *(DM)*.[42] ورغم محاولات ضبط عوامل الاختطار للوقاية من هذه الاختلاطات، وخاصةً أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)*، إلا أنها لا تزال واسعة الانتشار وتهدد حياة الكثيرين. ولذا يتم إجراء الدراسات للبحث عن عوامل الاختطار أخرى قد تؤهب لتطور هذه الاختلاطات، ومن هذه العوامل الدور المحتمل لتبدلات مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* المصليّة، الذي له دور في التخفيف من الحالة الالتهابيّة وتشكيل الجذور الحرّة وبالتالي الحدّ من الكرب الأكسدي. فالكرب الأكسدي هو أحد العوامل المسببّة للخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسيّة والبطانة الوعائيّة، ومن أشكال التعبير عن الكرب الأكسدي، الأكسدة الفائقة للشّحميات التي تزداد في الدّاء السّكّري *(DM)* مما يُسهم في زيادة حدوث التصّلب العصيدي والخلل في البطانة الوعائيّة، وهذا يؤدي إلى تطور الأمراض القلبيّة الوعائيّة بما فيها أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)*.[62]

بدايةً تمّ التأكد من وجود توافق بين مجموعات الدراسة الثّلاثة من حيث العمر والجنس. حيث لم يُلاحظ أي تباين مُهم إحصائيّاً في قيم الهابتوغلوبين *(Hp)* بين متوسطات أعمار المشاركين في المجموعات الثّلاثة المدروسة، وكذلك الأمر بالنسبة للجنس لم يكن هناك أيضاً تباين إحصائيّاً بين الذكور والإناث المشاركين في الدراسة (الجدول:1 ص: 54) (الجدول: 3،4 ص: 58). وتوافق ذلك مع نتائج دراسة *(Gehan Hamdy)*[95]، التي أُجريت في عام 2014 م عن تبدلات مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* في المصل في الدّاء السّكّري *(DM)* مع أمراض القلب الإكليلية *(CAD)* ودونها، كان عدد المشاركين في الدراسة 160 مُشاركاً وزِّعوا في ثلاث مجموعات (مجموعة الشاهد وتضم 40 مُشاركاً، مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون الدّاء الإكليلي *(CAD)* وتضم 72 مُشاركاً، ومجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع الدّاء الإكليلي*(CAD)* وتضم 48 مُشاركاً).

أما بالنسبة لمدة الإصابة فكان هناك أهميّة إحصائيّة حيث كانت قيمة ($P<0.05$) بين مجموعتي الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* ودونه (الجدول: 1 ص: 54). ويُفسّر تأثير مدة الإصابة بالدّاء السّكّري *(DM)* في حدوث أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* إلى التعرض المديد لارتفاع غلوكوز الدّم الذي يؤدي إلى زيادة اختطار إحداث الخلل الوظيفي والتّليف في البطانة الوعائيّة.[130] كما أن ارتفاع غلوكوز الدّم المديد يُحفّز الأكسدة الذاتيّة للغلوكوز إضافةً إلى تغيرات كيميائيّة مختلفة تتدخل فيها عدة سُبل أهمها سبيل البوليول *Polyol Pathway*، سبيل الهكسوزأمين *Hexosamine Pathway*، كيناز البروتين – *Protein Kinase (PKC) C*، ومُنتجات التسكير النهائيّة المتقدمة *(AGEs)*.[131] وينتج عن ذلك تشكيل الجذور الحرّة وانخفاض تراكيز مُضادات الأكسدة المسؤولة عن تعديل سُميّة هذه الجذور مما يؤدي إلى الكرب الأكسدي والأكسدة الفائقة للشّحميّات. وأيضاً وهذا كله يقود إلى أذية نسيجيّة تُسهم في الحدثية الالتهابيّة وزيادة حدوث التّصلب العصيدي، أحد أهم الأسباب المؤديّة إلى مرض القلب الإقفاري *(IHD)*.[62]

توحي نتائج الدراسة الحالية أن الهابتوغلوبين *(Hp)* عامل اختطار لتطور مرض القلب الإقفاري *(IHD)* حيث ارتفعت تراكيزه المصليّة بشكل مُهم إحصائيّاً في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً بباقي مجموعات الدراسة.

حيث أظهرت الدراسة الحالية أن متوسط الهابتوغلوبين *(Hp)* لدى مجموعتي الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* ومعه أعلى مقارنةً مع مجموعة الشاهد، ومتوسط الهابتوغلوبين *(Hp)* في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* أعلى مقارنةً مع مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. ويوجد فرق مُعتد به إحصائيّاً($P<0.05$) في الهابتوغلوبين *(Hp)* بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع

مجمـوعتي الشـاهد والـدّاء السّـكّري *(DM)* دون مـرض القلـب الإقفـاري *(IHD)*. (الجـدول:1 ص: 54)(الجدول:18 ص: 72).

وتوافقت نتائج دراستنا مع (*Gehan Hamdy*)[95]، حيث تبيّن أن تراكيز الهابتوغلوبين *(Hp)* المصليّة أعلى في مجموعتي الدّاء السّكّري *(DM)* دون (10.5±126.1) ومع (8.4±149.3) الدّاء الإكليلي *(CAD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد (11.2±78.2)، وأيضاً تبيّن أنه يوجد اختلاف مُهم في مستوياته بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون الدّاء الإكليلي *(CAD)* ومجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع الدّاء الإكليلي *(CAD)*، حيث كانت مستوياته أعلى في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع الدّاء الإكليلي *(CAD)*.

ويمكن تفسير هذا الارتفاع بناءً على ما ذُكر سابقاً عن دوره في الحدثية الالتهابيّة كأحد بروتينات الطور الحاد، والتي يتم تحفيز زيادة تخليقها عبر السّيتوكينات الالتهابيّة في سياق الحالة الالتهابيّة المزمنة منخفضة الدرجة للدّاء السّكّري *(DM)*. حيث يمتلك فعالية مُثبطة لتركيب البروستاغلاندينات بالأوكسجيناز الحلقيّة وبالتالي خصائص مُضادة للالتهاب.[84,65] وقد يؤدي ارتفاعه في الحالات الالتهابيّة المزمنة كالدّاء السّكّري *(DM)* دوراً مُهماً في ترميم الأنسجة وهو ما قد يحدث بعد الإقفار لتحفيز تكّون أوعية جانبية وإعادة هيكلية الشرايين، فهو ضروري من أجل نمو الخلايا البطانيّة الوعائيّة وتمايزها[67,65]، حيث يعتبر عامل مُنمي وعائي.[132] بالإضافة إلى ذلك، يمتلك الهابتوغلوبين *(Hp)* دور مُضاد للأكسدة عبر ارتباطه مع الخضاب الحر*(Hb)* والتخفيف من الأذية الأكسدية الناتجة عن الحديد المُتحرر من الخضاب *(Hb)*.[70,65] وبالتالي الحد من تشكيل الجذور الحرّة التي لها دور في تحفيز الأكسدة الفائقة للشّحميّات والكرب الأكسدي. فهو يمتلك دوراً مُهماً في المقاومة الخلويّة للكرب الأكسدي، فالتعبير عنه يجعل الخلية أكثر مقاومة للأذية المُحرضة بالجذور الحرّة.[79]

وتماثل ارتفاع التراكيز المصلية للبروتين المُتفاعل – *C (CRP)* في دراستنا مع الهابتوغلوبين *(Hp)*، حيث أظهرت الدراسة الحالية وجود فرق مُعتد به إحصائيّاً($P<0.05$) في للبروتين المُتفاعل – *C*

(CRP) بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعتي الشاهد والدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. (الجدول:1 ص:54) (الجدول: 17 ص: 71).

وكذلك الأمر توافقت نتائج البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* في دراستنا مع نتائج دراسة *(Gehan Hamdy)*[95] فكان هناك فرق مُعتد به إحصائيّاً، حيث كانت مستوياته أعلى في مجموعة المرضى السّكّريين مع الدّاء الإكليلي *(CAD)* حيث كانت قيم المتوسط والانحراف المعياري لهذه المجموعة (1.3±0.7) مقارنةً مع مجموعة الشاهد (0.43±0.07) ومجموعة المرضى السّكّريين دون الدّاء الإكليلي *(CAD)* (0.9±0.2).

ويُعزى هذا الارتفاع كونه بروتين طور حاد وله دور في الحدثية الالتهابيّة، بالإضافة إلى أنه يحفز إنتاج العامل النسيجي *Tissue Factor* الذي له دور في بدء عملية التخثر وتفعيل المتممة، ويرتبط مع البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة *(LDL)* في لويحات التصلب العصيدي.[118]

وعند دراستنا للارتباط بين الهابتوغلوبين *(Hp)*والقياسات الأخرى تبيّن أن هنالك ارتباطاً مُعتداً به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والبروتين المُتفاعل– *C (CRP)* والألبومين *(Alb)* لدى مجموعة الشاهد، ولم يكن هنالك ارتباط مُعتد به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* وأيٍّ من القياسات الأخرى باستثناء منسب كتلة الجسم *(BMI)* والبروتين المُتفاعل– *C(CRP)* لدى مجموعة مرضى الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*، وأيضاً تبيّن أنه لم يكن هنالك ارتباطاً مُعتداً به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* وأيٍّ من القياسات الأخرى باستثناء البروتين المُتفاعل– *C(CRP)* لدى مجموعة مرضى الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. (الجدول: 22 ص: 77)

وتفسير هذا الارتباط بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والبروتين المُتفاعل – *C (CRP)* في مجموعات الدراسة الثّلاثة، حيث في مجموعة الشاهد يُعزى الارتباط بينهما إلى وجود تراكيز منخفضة ضمن

المجال المرجعي لبروتينات الطور الحاد في الحالة الطبيعية.[118] بينما في مجموعتي الدّاء السّكري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* ودونه يُشير الارتباط بينهما إلى وجود التهاب جهازي مزمن منخفض الشدة، يُعرف أيضاً بالالتهاب الاستقلابي، والذي يُعدُّ جزءاً أساسياً من الآلية الإمراضيّة للنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*. فهو ينشأ نتيجةً لزيادة تحرر السّيتوكينات ما قبل الالتهابيّة في الدوران والتي تُسهم في إفرازها الخلايا الشحميّة المُتضخمة، إضافةً إلى الخلايا المناعيّة المتوضعة في النسيج الشحمي المترافقة مع البدانة في سياق الإصابة بالدّاء السّكّري *(DM)*.[17] إضافةً إلى ذلك، فإن الالتهاب يترافق أيضاً مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* والتصلب العصيدي، الذي يُعدُّ من أحد أسباب حدوثه، فهو يؤثر على بنية ووظيفة جميع الطبقات في جدار الوعاء الإكليلي.[132] ففي المراحل الباكرة من التصلب العصيدي يحدث خلل وظيفي في الخلايا البطانيّة، وتغيرات هيموديناميكية بالتزامن مع حدوث تغيرات التهابيّة في الخلايا البطانيّة الوعائيّة. والتي عند تفعيلها تقوم بالتعبير عن العوامل والسّيتوكينات الالتهابيّة كانترلوكين-8 *(IL-8)* والبروتين الجاذب الكيميائي للبالعات-1 *Monocytes Chemoattractant Protein-1 (MCP1)* ، وجزيئات الالتصاق التي تؤدي جميعها إلى جذب الوحيدات والبالعات لتتوضع وترتشح على البطانة الوعائيّة في الجدار الوعائي وبهذا يكون قد بدأ حدوث الالتهاب.[133] وأيضاً يتأكسد العديد من البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة *(LDL)*، وتراكمه بالحالة المؤكسدة *(OX-LDL)* في الجدار الوعائي يؤدي إلى تطور لويحات التصّلب العصيدي.[133] بينما في المراحل المُتقدّمة من التصلب العصيدي، تقوم العديد من البالعات والسّيتوكينات الالتهابيّة بالارتشاح المتزايد في الجدار الوعائي، وتحرّر الأنزيمات البروتينيّة المعدنيّة *Matrix Metalloproteinases (MMPs)* وتقوّض الألياف الكولاجينية في المِطرس الخارج خلوي للويحات التعصُّديّة، مؤديّةً إلى تمزقها وحدوث النزف والخثار.[133] بالإضافة إلى زيادة حدوث الكرب الأكسدي الذي يُعدُّ من الآليات الإمراضيّة المشتركة بين الدّاء السّكّري *(DM)* ومرض القلب الإقفاري *(IHD)*. فإنه في هذه الحالة يزداد تراكيز مُنتجات التسكير النهائيّة المُتقدّمة *(AGEs)*، وهي جزيئات ناتجة عن سلسلة من التفاعلات اللاأنزيميّة

(Maillar reaction) بين السّكاكر المُرجعة والمجموعات الأمينيّة للبروتينات، والتي ترتبط مع مستقبلات نوعيّة على الخلايا البطانيّة وبهذا تُحرّض حدوث تغيرات في الخلايا البطانيّة وتُبدي تأثيرات سُميّة وتُحرّض التصاق الكريات البيضاء بالخلايا البطانيّة وهجرة الوحيدات. وهذه التأثيرات جميعها تؤدي إلى الالتهاب، الذي يمكن أن يُفاقم من حدوث الاختلاطات الوعائيّة السّكّريّة بما فيها مرض القلب الإقفاري *(IHD)*.[134] وبالتالي الارتفاع المتزايد في التراكيز المصليّة للهابتوغلوبين *(Hp)* والبروتين المُتفاعل – C *(CRP)* بين مجموعات البحث المدروسة.

ويُعزى الارتباط بين الهابتوغلوبين *(Hp)* ومنسب كتلة الجسم *(BMI)* في مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* إلى أن البدانة تُعتبر حالة التهابيّة مزمنة منخفضة الشدة التي تتميز بارتفاع السّيتوكينات الالتهابيّة في الدّوران. ومن المصادر الأخرى لهذه السّيتوكينات هي النسيج الشحمي الأبيض *White Adipose Tissue (WAT)* الذي، في حالة البدانة، يُرتشح بشدة بالبالعات التي تُسهم بدورها بشكل كبير في إنتاج عامل نُخر الورم– ألفا *(TNF-α)* وانترلوكين – 6 *(IL-6)* وبالتالي ارتفاع في تراكيز الهابتوغلوبين *(Hp)*. إضافةً إلى ذلك يتحرر البروتين الجاذب الكيميائي للبالعات – 1 *(MCP1)* مؤدياً إلى ارتشاح إضافي شديد للنسيج الشحمي الأبيض *(WAT)* بالبالعات والوحيدات وبالتالي التهاب هذا النسيج بشكل واضح. وعلاوةً على ذلك، حدوث مقاومة للأنسولين *(IR)* وتعطيل قدرة الخلايا الشّحميّة على التمايز وبالتالي يتم تخزين ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* الفائضة في الخلايا الشّحميّة المتضخمة والكبد.[135]

وبالنسبة للقياسات المتعلقة بالضغط الانقباضي *(SBP)*، والضغط الانبساطي *(DBP)*، والغلوكوز الصّيامي*(FBG)*، والخضاب الغلوكوزي *(HbA_1c)*، والكوليسترول الإجمالي *(TC)*، وكوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)*، وكوليسترول خارج البروتينات الشّحميّة مرتفعة الكثافة *Non-HDL-C*، والنسب *(TC\HDL-C ، LDL-C\HDL-C ،Non-HDL-C)*، والبروتين المُتفاعل– *C(CRP)* يوجد فرق مُعتد به إحصائيّاً بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب

الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعتي الشاهد والدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*. ويوجد فرق مُعتد به إحصائيّاً في البولة *(Ur)*، والكرياتينين *(Cr)*، والوزن بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد، أما بالنسبة لمنسب كتلة الجسم *(BMI)* وثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* فإنه يوجد فرق مُعتد به إحصائيّاً بين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع مجموعة الشاهد. كما هو موضّح في (الجدول: 1 ص: 54). ولم يكن هنالك أي ارتباط عند دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين (Hp) و هذه القياسات السّريريّة والمخبريّة. (الجدول: 22 ص: 77).

و أيضاً أظهرت دراسة *(Gehan Hamdy)*[95] وجود فرق مُعتد به إحصائيّاً في كُلٍّ من الضغط الدّموي الانقباضي *(SBP)* والانبساطي *(DBP)* في مجموعتي المرضى السّكّريين دون الدّاء الإكليلي *(CAD)* ومعه مقارنةً مع مجموعة الشاهد. وكذلك الأمر بالنسبة لغلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)*، والخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)*، وكوليسترول البروتينات الشّحميّة منخفضة الكثافة *(LDL-C)*؛ بينما كانت مستويات كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL-C)* أقل في مجموعتي المرضى السّكّريين دون الدّاء الإكليلي *(CAD)* ومعه مقارنةً مع مجموعة الشاهد.

من نقاط القوة لهذه الدراسة أنها تُعدُّ الأولى في سوريا التي تناولت علاقة مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* المصليّة مع تطور حدوث الاختلاط وهو بدراستنا أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* عند مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*. إضافةً إلى دراسة علاقة هذه المستويات المصليّة مع عوامل الاختطار الالتهابيّة والاستقلابيّة المرافقة لكلٍّ من الدّاء السّكّري *(DM)* وأمراض القلب الإقفارية *(IHD)*.

الاستنتاجات

توحي نتائج هذه الدراسة بأنه:

1-يترافق النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* مع زيادة المستويات المصليّة للواصمات الالتهابيّة (البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* والهابتوغلوبين *(Hp)*).

2-يترافق النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مع زيادة المستويات المصليّة للواصمات الالتهابيّة (البروتين المُتفاعل- *C (CRP)* والهابتوغلوبين *(Hp)*). حيث كانت أعلى لدى المرضى المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مقارنةً مع المرضى المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* دون مرض القلب الإقفاري *(IHD)*.

3-يوجد ارتباط مُعتد به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والبروتين المُتفاعل –*C (CRP)* لدى المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* مع مرض القلب الإقفاري *(IHD)*.

4- وجود علاقة بين الهابتوغلوبين *(Hp)* وحدوث مرض القلب الإقفاري *(IHD)* مما يوحي بكونه عامل اختطار لتطور هذا الاختلاط لدى السّكّريّن.

التوصيات

1-يمكن عدّ الهابتوغلوبين *(Hp)* كعامل اختطار مؤهب لتطور مرض القلب الإقفاري *(IHD)* لدى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(T2DM)*.

2- يمكن استخدام الهابتوغلوبين *(Hp)* في الاختبارات المسحية للتحري المبكر عن أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* لدى السّكّريّين.

3- القيام بدراسات لتقييم دور وعلاقة النّمط الظاهري والجيني للهابتوغلوبين *(Hp)* في تطور أمراض القلب الإقفاريّة *(IHD)* لدى السّكّريّين السّوريّين.

4- إجراء دراسات حول دور مُضادات الأكسدة في الوقاية من حدوث مرض القلب الإقفاري *(IHD)* لدى السّكّريّين السّوريّين.

الملاحق

الملحق(1): الموافقة المستنيرة.

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

(مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع أمراض القلب الإقفاريّة ودونها)

أنا الطبيبة نوال أمين جلحة، طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الطّب المخبري في كلية الطّب – جامعة دمشق، أنفّذ هذا البحث الذي يهدف إلى **استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين لدى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري ؛ وتحرّي العلاقة بين مستويات الهابتوغلوبين وأمراض القلب الإقفاريّة.**

ويتضمن هذا البحث الحصول على عينة دم وإجراء اختبارات كيميائيّة (غلوكوز الدّم ؛ الخضاب السّكّري *(HbA1c)*؛ ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* ؛ الكوليسترول الإجمالي؛ وكوليسترول البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة *(LDL–C)*؛ كوليسترول البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة *(HDL–C)* ؛البولة ؛الكرياتينين؛ ناقلة أمين الآلانين*(ALT)*؛ ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)*؛ الألبومين؛ وقياس البروتين المُتفاعل *C(CRP)* والهابتوغلوبين).

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلّقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً أنّ هذه المعلومات ضروريّة لمتابعة حالتكم الصحيّة، وأودُّ أن أؤكّد أن هذه المعلومات ستبقى سريّة ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقاماً دون ذكر أسماء).
وكذلك أتعهّد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.
نحيطكم علماً بأنه لا توجد أية مخاطر غير اعتياديّة يمكن أن تنجم عن مشاركتكم في هذه الدراسة وأن مشاركتكم ربما تُسهم في المستقبل في تحسين إمكانيّة تشخيص الحالة التي تعانون منها وتحسين رعايتها الصحيّة.
كما أودُّ أن أُشير إلى أنَّ المُشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أيّة تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفضه المُشاركة ليس له أيّة تبعات، ولن يتأثر حقه بالعنايّة الطبيّة اللازمة. وعليه فالمشاركة ليست إلزاميّة ولك الحريّة الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

<u>الموافقة على المشاركة</u>

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مُشاركاً في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

التاريخ / / الرقم المتسلسل للمشارك

التوقيع

الملحق(2): الاستبانة

استبيان مريض أُعدَّ لمشروع بحث بعنوان:

دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع أمراض القلب الإقفاريّة ودونها

المعلومات الشخصية :

الاسم :	**العادات (تدخين\ كحول):**
العمر :	**رقم الإضبارة :**
الجنس :	**الهاتف :**

منسب كتلة الجسم :

الوزن(كغ):	**الطول(م):**	**BMI($Kg\backslash m^2$):**

الضغط الشرياني :

الانقباضي (مم زئبقي):	**الانبساطي (مم زئبقي):**

الدّاء السّكّري :

المدة	
المعالجة	
الاختلاطات	

أمراض مرافقة :

التحاليل المخبريّة :

اختبارات السّكّري :

غلوكوز الدم (ملغ\dl) :	**الخضاب الغلوكوزي (%):**

اختبارات الشّحميات :

TAG (mg\dl) :	**LDL-C (mg\dl):**
Total- C (mg\dl):	**HDL-C (mg\dl):**

وظائف الكلية :

البولة (ملغ\dl) :	**الكرياتينين (ملغ\dl):**

وظائف الكبد :

ALT (IU\L):	**AST (IU\L):**	**الألبومين(غ\dl):**

CRP (مكغ\ مل) : | **الهابتوغلوبين(مغ\dl)**

المراجع:

1- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 2017, 8th edition. 2017.
2-Franklyn O, Paul C, Chinwendu MPathophysiology of diabetes mellitus and its complications: Metabolic events and control. Biomedical Research and Therapy2021, 8(3):4243-4257.
3- Sotirios T, Alexios A, Evangelos O, George-Aggelos P, Georgia V, Spyridon P, Spyros D, Dimitris T. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. European Cardiology Review 2019;14(1):50–9. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1.
4- M. A. Darenskaya, L. I. Kolesnikova, and S. I. Kolesnikov. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Vol. 171, No. 2,pp:179-189, June, 2021.
5- Xinyu Y, Yang L, Yanda L, Xiaomeng R, Xiaoyu Z, Dan H, Yonghong G, Yanwei X, Hongcai S. Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies.Volume 8.2017. doi: 10.3389/fphys.2017.00600.
6-J. Toelsie, R. Bipat, M, Algoe, D. Mans. Diabetes mellitus: historical background, global aspects, and impact in suriname. Academic Journal of Suriname 2013, 4, 365-371.
7- Ritu Lakhtakia. the history of diabetes mellitus.Sultan Qaboos University Med J, August 2013, Vol. 13, Iss. 3, pp. 368-370, Epub. 25th Jun 13.
8-American Diabetes Association.Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014 Jan; 37(Supplement 1): S81-S90.
9-Diabetes. World Health Organization. 2017, Nov 15. Available at: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
10-Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. 2018 Apr;138:271-281.
11-A Boutayeb, M E. N. Lamlili, W Boutayeb, A Maamri, A Ziyyat, N Ramdani. The rise of diabetes prevalence in the Arab region. Open Journal of Epidemiology. 2012. 2, 55-60.
12-Meo S A, Usmani A M , and Qalbani E .Prevalence of type 2 diabetes in the Arab world: impact of GDP and energy consumption, Eur Rev Med Pharmacol Sci.**2017** Mar;21(6):1303-1312.
13-L K Mahan, J L Raymond. Food&The Nutrition Care Process, Krause's 14th edition, Elsevier 2017, 587-617.
14-American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S13-S27. Available at:http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13
15-American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S15–S33. Available at: https://doi.org/10.2337/dc21-S002
16-Christensen, A.A.; Gannon, M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. Curr. Diabetes Rep. 2019, 19, 81.
17-Unai Galicia-Garcia, Asier Benito-Vicente, Shifa Jebari, Asier Larrea-Sebal,Haziq Siddiqi, Kepa B. Uribe, Helena Ostolaza and César Martín.Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6275; doi:10.3390/ijms21176275.
18-Yamamoto, W.R.; Bone, R.N.; Sohn, P.; Syed, F.; Reissaus, C.A.; Mosley, A.L.; Wijeratne, A.B.; True, J.D.;Tong, X.; Kono, T.; et al. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murinepancreatic beta cell. J. Biol. Chem. 2019, 294, 168–181.

19-Pearson, T.; Wattis, J.A.; King, J.R.; MacDonald, I.A.; Mazzatti, D.J. The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. Bull. Math. Biol.2016, 78, 1189–1217.
20-Satoh, T. Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 18677–18692.
21-Wu, H.; Ballantyne, C.M. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. J. Clin. Investig.2017, 127, 43–54.
22-Rosen, E.D.; Spiegelman, B.M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis.Nature 2006, 444, 847–853.
23-Gastaldelli, A.; Gaggini, M.; DeFronzo, R.A. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. Diabetes 2017, 66, 815–822.
24-Czech, M.P. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. Mol. Metab.2020, 34, 27–42.
25-Scherer, P.E. The many secret lives of adipocytes: Implications for diabetes. Diabetologia 2019, 62, 223–232.
26-Esser, N.; Legrand-Poels, S.; Piette, J.; Scheen, A.J.; Paquot, N. Inflammation as a link between obesity,metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract. 2014, 105, 141–150.
27-Rosen, E.D.; Kaestner, K.H.; Natarajan, R.; Patti, M.E.; Sallari, R.; Sander, M.; Susztak, K. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. Diabetes 2018, 67, 1923–1931.
28-Esguerra, J.L.S.; Nagao, M.; Ofori, J.K.; Wendt, A.; Eliasson, L. MicroRNAs in islet hormone secretion. Diabetes Obes. Metab. 2018, 20 (Suppl. 2), 11–19.
29-Sazanov, L.A. A giant molecular proton pump: Structure and mechanism of respiratory complex I. Nat. Rev.Mol. Cell. Biol. 2015, 16, 375–388.
30-Spinelli, J.B.; Haigis, M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. Nat. Cell. Biol. 2018, 20, 745–754.
31-Sergi, D.; Naumovski, N.; Heilbronn, L.K.; Abeywardena, M.; O'Callaghan, N.; Lionetti, L.;Luscombe-Marsh, N. Mitochondrial (Dys)function and Insulin Resistance: From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. Front. Physiol. 2019, 10, 532.
32-Qingzheng Kang,Chunxue Yang.Oxidative stress and diabetic retinopathy:Molecular mechanisms,pathogenetic role and therapeutic implications. 2020. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799.
33-American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 37(SI):S5, 2014.
34- American Diabetes Association:Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S53–S72.
35- American Diabetes Association:Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. Care 2021;44(Suppl. 1):S111–S124.
36-A D Colosia, R Palencia, and S Khan. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review, Diabetes MetabSyndrObes. 2013; 6: 327 – 338.
37-Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet. 2010; 26;375:2215-2222.

38-Melmed, Shlomo; Polonsky, Kenneth S.; Larsen, P. Reed; Kronenberg, Henry M. (eds.). Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371–1435.
39-Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011;8:228–36.
40-Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis .Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H et al. Lancet Global Health 2013;1:e339-e349.
41-2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. United States Renal Data System. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014:188–210.
42-Risk Factors for Cardiovascular Disease (CVD) - Heart UK. 2015, Apr 9. Available at: https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/huk_fs_mfsI_riskfactorsforchd_v2.pdf .
43- Richard A. Lange and L. David Hillis, Coronary Heart Disease. In,Andreoli, Carpenter, Griggs, and Benjamin (eds), Cecil Essentials of Medicine 7thEdition2007, P97-99.
44-Gregory A.Roth, Valentin Fuster.Global burden of cardiovascular disease and risk factors, 1990-2019:Update from the GBD 2019 study.Journal of the American College of Cardiology,Volume 76,Issue 25,22 December 2020,pages 2982-3021.
45-Michael H. Crawford, M.CURRENT Diagnosis & Treatment Cardiology FIFTH EDITION. 2017.. In M. Richard W. Asinger, Chronic Ischemic Heart Disease (p. 86). McGraw-Hill Education.
46-Giannini, C.; Mohn, A.; Chiarelli, F.; Kelnar, C.J. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2011, 27, 436–460.
47-Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012, 32, 2045–2051.
48-Badimon, L.; Padro, T.; Vilahur, G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease.Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care 2012, 1, 60–74.
49- Aleksandar Kibel ,Ana Marija Lukinac ,Vedran Dambic ,Iva Juric ,and Kristina Selthofer-Relatic**.** Oxidative Stress in Ischemic Heart Disease**.**Oxidative Medicine and Cellular Longevity ,Volume 2020, Article ID 6627144, 30pages.https://doi.org/10.1155/2020/6627144.
50-Paolo Severino,y , Andrea D'Amato,y, Mariateresa Pucci , Fabio Infusino \,Francesco Adamo, Lucia Ilaria Birtolo,et.Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction.Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 8118; doi:10.3390/ijms21218118.
51-Linlin C, Huiden D, Hengmin C, Jing F, Zhicai Z, Junliang D, Yinglun Li, Xun W, Ling Z. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2018;9(6):7204 **.**
52- Bian F, Yang X, Zhou F, Wu PH, Xing S, Xu G, et al. C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. British journal of pharmacology. 2014;171(10):2671-84 .
53-M. A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio, S. Perrini, L. Laviola, and F. Giorgino, "Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases," Vascular Pharmacology, vol. 100,pp. 1–19, 2018.
54-Fauci A, Braunwald E ,Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine: McGraw-Hill, Medical Publishing Division New York Mcgrawhill; 2019. 4573-80 p.
55-Brian Griffin,Venu Menon,Joseph Bumgarner, Chetan Huded, Newton Wiggins.2019 . Manual of Cardiovascular Medicine.fifth Edition,

56- Talla A Rousan and Udho Thadani.Stable Angina Medical Therapy Management Guidelines:A Critical Review of Guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *European Cardiology Review* 2019;14(1):18–22. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2018.26.1.
57- Simons M, Alpert JS. Acute coronary syndrome: Terminology and classification. last updated:Aug 25, 2020.
58- Punit S. Ramrakha KPM, Amir Sam. Oxford Handbook of Acute Medicine: OXFORD MEDICAL PUBLICATIONS; 2019.
59-Akbar H,Fothc, Kahloon Ra, et al. Acute ST elevation Myocardial Infarction.2020. Available at:http\:ncbi.nlm.nih.gov.
60-Salvatore De Rosa, Biagio Arcidiacono, Eusebio Chiefari , Antonio Brunetti , Ciro Indolfi and Daniela P. Foti2. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and epigenetic Links. 17 January 2018 doi: 10.3389/fendo.2018.00002.
61-Barakat Y:Free radicals, peroxides and protection mechanisms. In Barakat Y ;Abo Samra R; Hamadeh F etal.(eds.):Medical Biochemistry(part 1).1st ed.ACATAB Damascus 2014.pp:446-451.
62-Fatmah A Matough. Siti B Budin, Zariyantey A Hamid, Nasar Alwahaibi, and Jamaludin Mohamed. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012 Feb; 12(1): 5–18.
63-Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438. Epub 2014 May 8.
64- Leticia Elizondo-Montemayor, Adrian M. Gonzalez-Gil, Oscar Tamez-Rivera, Carla Toledo- Salinas, Mariana Peschard-Franco, Nora A. Rodríguez-Gutiérrez, Christian Silva-Platas, and Gerardo Garcia-Rivas (2019): Association between Irisin, hs-CRP, and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. Mediators of Inflammation; Vol.2019. Open access article available at: https://doi.org/10.1155/2019/6737318.
65-Mark MacKellar and David J. Vigerust. .. Role of Haptoglobin in Health and Disease: A Focus on Diabetes. 2016 Jul; 34(3): 148–157.
66-Andrew W.Y. Shih, Andrew McFarlane, and Madeleine Verhovsek. Haptoglobin testing in hemoysis:Measurement and interpretation. American Journal of Hematology, Vol. 89, No. 4, April 2014.
67-Galicia, Georgina & Ceuppens .Haptoglobin Function and Regulation in Autoimmune Diseases. Jan (2011). 10.5772/22483.
68-Wejman, J.C., Hovsepian, D., Wall, J.S., Hainfeld, J.F., & Greer, J. (1984). Structure of haptoglobin and the haptoglobin-hemoglobin complex by electron microscopy. (1984). J.Mol.Biol. 174:319-341.
69-Carter, K. and Worwood, M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases. Int.J.Lab Hematol. (2007). 29:92-110.
70- Shmuel Somer and Andrew P. Levy. The Role of Haptoglobin Polymorphism in Cardiovascular Disease in the Setting of Diabetes. Int. J. Mol. Sci. **2021**, 22, 287. https://doi.org/10.3390/ijms22010287.
71-Baumann, H., Prowse, K.R., Marinkovic, S., Won, K.A., & Jahreis, G.P.. Stimulation of hepatic acute phase response by cytokines and glucocorticoids. Ann.N.Y.Acad.Sci.(1989). 557:280-95, discussion.
72-Wang, Y., Kinzie, E., Berger, F.G., Lim, S.K., & Baumann, H. Haptoglobin, an inflammation-inducible plasma protein. (2001). Redox.Rep. 6:379-385557:280-95, discussion.
73-C. Dennis (2001): Haemoglobin scavenger. Nature 409 (6817), pp 141-143.

https://doi.org/10.1038/35051680.
74-Buehler, P.W., Abraham, B., Vallelian, F., Linnemayr, C., Pereira, C.P., Cipollo, J.F., Jia, Y., Mikolajczyk, M., Boretti, F.S., Schoedon, G., Alayash, A.I., & Schaer, D.J. Haptoglobin preserves the CD163 hemoglobin scavenger pathway by shielding hemoglobin from peroxidative modification. (2009). Blood. 113:2578-2586.
75-Lim, S.K., Ferraro, B., Moore, K., & Halliwell, B. Role of haptoglobin in free hemoglobin metabolism. (2001). Redox.Rep. 6:219-227.
76-Chiabrando, Deborah & Vinchi, Francesca & Fiorito, Veronica & Mercurio, Sonia & Tolosano, Emanuela. Heme in pathophysiology: A matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. Frontiers in pharmacology. (2014). 5. 61. 10.3389/fphar.2014.00061.
77-Alayash, A.I. Haptoglobin: Old protein with new functions. (2011). Clinica Chimica Acta. 412:493-498.
78-Vânia Peretti de Albuquerque Wobeto, Tânia Regina Zaccariotto and Maria de Fátima Sonati. Polymorphism of human haptoglobin and its clinical importance. (2008). Genetics and Molecular Biology, 31, 3, 602-620.
79-Tseng, C.F., Lin, C.C., Huang, H.Y., Liu, H.C., & Mao, S.J. Antioxidant role of human haptoglobin. (2004). Proteomics. 4:2221-2228.
80-Rabea Asleh, Alexandros Briasoulis, Elliot M Berinstein, Joshua B Wiener, Mohan Palla, Sudhir S Kushwaha, Andrew P Levy. Meta-analysis of the association of the haptoglobin genotype with cardiovascular outcomes and the pharmacogenomicinteractions with vitamin E supplementation. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018:11 71–82 .
81-Mi-KyungOh,Hyo-JungPark,Joo-HyunLe.Hyun-MiBae,In-SookKim. Single chain precursor prohaptoglobin promotes angiogenesis by upregulating expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor2. Volume 589, Issue 9, 13 April 2015, Pages 1009-1017.
82- Eaton, J.W., Brandt, P., Mahoney, J.R., & Lee, J.T., Jr. Haptoglobin: a natural bacteriostat. (1982). Science. 215:691-693.
83-Delanghe, J., Langlois, M., Ouyang, J., Claeys, G., De, Buyzere M., & Wuyts, B. Effect of haptoglobin phenotypes on growth of Streptococcus pyogenes. (1998). Clin.Chem.Lab Med. 36:691-696.
84-Saeed, S.A., Ahmad, N., & Ahmed, S. Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to hemoglobin binding. (2007). Biochem.Biophys.Res.Commun. 353:915-920.
85-Kalsheker, N.A., Bradwell, A.R., & Burnett, D. The inhibition of cathepsin B by plasma haptoglobin biochemistry (enzymes, metabolism). (1981). Experientia. 37:447-448.
86-Oh, S.K., Pavlotsky, N., & Tauber, A.I. Specific binding of haptoglobin to human neutrophils and its functional consequences. (1990). J Leukoc. Biol. 47:142-148.
87-Theilgaard-Monch, K., Jacobsen, L.C., Nielsen, M.J., Rasmussen, T., Udby, L., Gharib, M., Arkwright, P.D., Gombart, A.F., Calafat, J., Moestrup, S.K., Porse, B.T., & Borregaard, N. Haptoglobin is synthesized during granulocyte differentiation, stored in specific granules, and released by neutrophils in response to activation. (2006). Blood. 108:353-361.
88-Tripathi, P. Nitric oxide and immune response. (2007). Indian J Biochem.Biophys. 44:310-319.
89-Delanghe, J., Langlois, M., Ouyang, J., Claeys, G., De, Buyzere M., & Wuyts, B. Effect of haptoglobin phenotypes on growth of Streptococcus pyogenes. (1998). Clin.Chem.Lab Med. 36:691-696.
90-Abdullah, M., Schultz, H., Kahler, D., Branscheid, D., Dalhoff, K., Zabel, P., Vollmer, E., & Goldmann, T. Expression of the acute phase protein haptoglobin in human lung cancer and tumor-free lung tissues. (2009). Pathology research and practice. 205:639-647.

91-Kumar, D.M., Thota, B., Shinde, S.V., Prasanna, K.V., Hegde, A.S., Arivazhagan, A., Chandramouli, B.A., Santosh, V., & Somasundaram, K. Proteomic identification of haptoglobin alpha2 as a glioblastoma serum biomarker: implications in cancer cell migration and tumor growth. (2010). J. Proteome. Res. 9:5557-5567.
92-Cylwik, B., Chrostek, L., Gindzienska-Sieskiewicz, E., Sierakowski, S., & Szmitkowski, M. Relationship between serum acute-phase proteins and high disease activity in patients with rheumatoid arthritis. (2010). Adv.Med.Sci. 55:80-85.
93-Maresca, B., Cigliano, L., Corsaro, M.M., Pieretti, G., Natale, M., Bucci, E.M., Dal, P.F., Balato, N., Nino, M., Ayala, F., & Abrescia, P. (2010). Quantitative determination of haptoglobin glycoform variants in psoriasis. (2010). Biol. Chem. 391:1429-1439.
94-Levy, A.P., Levy, J.E., Kalet-Litman, S., Miller-Lotan, R., Levy, N.S., Asaf, R., Guetta, J., Yang, C., Purushothaman, K.R., Fuster, V., & Moreno, P.R. Haptoglobin genotype is a determinant of iron, lipid peroxidation, and macrophage accumulation in the atherosclerotic plaque.(2007). Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27:134-140.
95-Gehan Hamdy, Olfat M. Hendy, Hala Mahmoud, Azza El-sebaey,Salwa R. Ali, Fatma A. Khalaf. Haptoglobin phenotypes as a risk factor for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: An Egyptian study. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2014) 15, 257–264.
96-Azra Burekovic, Amela Dizdarevic–Bostandzic. Amina Godinja. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients–predictor of Acute Infection. Med Arh. 2014 Jun; 68(3): 163-166.
97-Shah BR, Hux JE.Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. Diabetes Care. 2003 Feb;26(2):510-3.
98-Courtni E. Allen, Michael P. Schmitt. Utilization of Host Iron Sources by Corynebacterium diphtheriae: Multiple Hemoglobin-Binding Proteins Are Essential for the Use of Iron from the Hemoglobin-Haptoglobin Complex. J Bacteriol 2015;197:553–562.
99-Tiedemann MT, Pinter TB, Stillman MJ. Insight into blocking heme transfer by exploiting molecular interactions in the core Isd heme transporters IsdA-NEAT, IsdC-NEAT, and IsdE of Staphylococcus aureus. Metallomics 2012;4:751–760.
100-Adams N, Johnson MD, Storm DW, Maves RC. Acute focal bacterial nephritis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an immunocompetent adult. Infection 2014;42:433–436.
101-Messad N, Prajsnar TK, Lina G, et al. Existence of a colonizing Staphylococcus aureus strain isolated in diabetic foot ulcers. Diabetes 2015 ;64:2991–2995.
102-Johnson EE, Wessling-Resnick M. Iron metabolism and the innate immune response to infection. Microbes Infect 2012;14:207–216.
103-Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. Neurobiol Dis 2015;84:22–38.
104-Sena CM, Pereira AM, Carvalho C, et al. Type 2 diabetes aggravates Alzheimer's disease-associated vascular alterations of the aorta in mice. J Alzheimers Dis 2015;45:127–138.
105-Rosales-Corral S, Tan DX, Manchester L, Reiter RJ. Diabetes and Alzheimer's disease: two overlapping pathologies with the same background: oxidative stress. Oxid Med Cell Longev 2015;2015:985845.
106-Costa-Mallen P, Checkoway H, Zabeti A, et al. The functional polymorphism of the hemoglobin-binding protein haptoglobin influences susceptibility to idiopathic Parkinson's disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147B:216–222.
107-Arguelles S, Venero JL, Garcia- Rodriguez S, et al. Use of haptoglobin and transthyretin as potential biomarkers for the preclinical diagnosis of Parkinson's disease. Neurochem Int 2010;57:227–234.

108-Spagnuolo MS, Maresca B, La Marca V, Carrizzo A, Veronesi C, Cupidi C, Piccoli T, Maletta RG, Bruni AC, Abrescia P, Cigliano L. Haptoglobin interacts with apolipoprotein E and beta-amyloid and influences their crosstalk. ACS Chem Neurosci 2014;5:837–847.
109-Chapelle JP, Albert A, Smeets JP, Heusghem C, Kulbertus HE. Effect of the haptoglobin phenotype on the size of a myocardial infarct. N Engl J Med 1982;307:457– 463.
110-Goldenstein H, Levy NS, Levy AP. Haptoglobin genotype and its role in determining heme-iron mediated vascular disease. Pharmacol Res 2012;66:1–6.
111-Ijas P, Saksi J, Soinne L, et al. Haptoglobin 2 allele associates with unstable carotid plaque and major cardiovascular events. Atherosclerosis 2013;230:228–234.
112-Ruzevick J, Jackson C, Pradilla G, Garzon-Muvdi T, Tamargo RJ. Aneurysm formation in proinflammatory, transgenic haptoglobin 2-2 mice. Neurosurgery 2013;72:70–76.
113-Lioupis C, Barbatis C, Drougou A, et al. Association of haptoglobin genotype and common cardiovascular risk factors with the amount of iron in atherosclerotic carotid plaques. Atherosclerosis 2011;216:131–138.
114-Abhishikta Ghosh Roy, Pranabesh Sarkar and Arup Ratan Bandyopadhyay. Haptoglobin Polymorphism and Diabetic Nephropathy: A Study among the Bengalee Hindus of West Bengal. 2015. 2321-3086. Available online at: http://www.wjpsonline.org/.
115-Brosius FC, Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy.2013. Kidney International, 83:996-998.
116-Wei Wang and Amy C. Y. Lo. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. 2018 Jun; 19(6): 1816.
117-Joanna M. Tarr, Kirti Kaul, Mohit Chopra, Eva M. Kohner, and Rakesh Chibber*.Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. 2013: 343560.
118-Michael L.Bishop, Edward .F, Larry.S. Clinical Chemistry, Principles, Techniques, and Correlations. Eight Edition. 2018.
119- Lott, J. A., & Turner, K. (1975). Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. Clinical chemistry, 21(12), 1754-1760.
120- El Farazdag, A. H., & Abd El Karim, A. A. (2019). The Analytical Performances of Four HbA1c Measurement Techniques among Diabetes Mellitus Patients attending Fedhail Hospital (Khartoum). *African Journal of Medical Sciences, 4*(1).
121- Bhattacharjee, R. (2021). Laboratory Assessment of Lipoproteins: Principles and Pitfalls. Manual of Lipidology, 127.
122- Artiss, J. D., & Zak, B. (1997). Measurement of cholesterol concentration. Handbook of lipoprotein testing, 2, 189-205.
123- Sonoda, T., Takumi, T., Miyata, M., Kanda, D., Kosedo, I., Yoshino, S., & Ohishi, M. (2018). Validity of a novel method for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels in cardiovascular disease patients treated with statins. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 44396.
124- Warnick, G. R., Nguyen, T., & Albers, A. (1985). Comparison of improved precipitation methods for quantification of high-density lipoprotein cholesterol. Clinical chemistry, 31(2), 217-222.
125- Bermúdez V, Torres W, Salazar J, Martínez MS, Rojas E, Olivar LC, et al. Non-HDL cholesterol is better than LDL-c at predicting atherosclerotic cardiovascular disease risk factors clustering, even in subjects with near-to-normal triglycerides: A report from a Venezuelan population. F1000Research. 2019;7(504):504 .
126- Vasiliades, J. (1976). Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine: I. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex. Clinical chemistry, *22*(10), 1664-1671.
127- Leary, N., Pembroke, A., & Duggan, P. (1992). Measuring albumin and calcium in serum in a

dual test with the Hitachi 704. Clinical chemistry, *38*(7), 1342-1345.
128- Cölfen, H., Völkel, A., Eda, S., Kobold, U., Kaufmann, J., Puhlmann, A., . . . Wachernig, H. (2002). Mechanism of nanoparticle-enhanced turbidimetric assays applying nanoparticles of different size and immunoreactivity. Langmuir, 18(20), 7623-7628.
129- Spinreact Haptoglobin assay.2019. Avaliable at: http://www.spinreact.com.
130-CAROLINE F. LISA S, RALPH B. PETER F. The Significant Effect of Diabetes Duration on Coronary Heart Disease Mortality. DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 3,704-708, 2004.
131- Franklyn O, Paul C, Chinwendu C. Pathophysiology of diabetes mellitus and its complications:Metabolic events and control.2021. Biomedical Research and Therapy, 8(3):4243-4257.
132-Aleksandra M, Dušan Š, Ruda Z. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. Bosn J Basic Med Sci. 2020;20(1):21-30.
133-Yuhua Z, Xuemei X, Zhenzhen W, Yingchao B, Quangang C, Xufeng H, Daoquan T , Renjin C. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. Biomolecules **2018**, 8, 80; doi:10.3390/biom8030080.
134-Vittoria C, et al. The Role of Antioxidants Supplementation in Clinical Practice: Focus on Cardiovascular Risk Factors. Antioxidants **2021**, 10, 146. https://doi.org/10.3390/antiox10020146.
135-Margherita M, Ilaria B, Gaia S, Ferruccio S. The Multifaceted Haptoglobin in the Context of Adipose Tissue and Metabolism. Endocrine Reviews, August 2016, 37(4):403–416. doi: 10.1210/er.2016-1009.

Abstract

Background: *DM* shares with *IHD* several pathogenic mechanisms such as insulin resistance, inflammatory state and oxidative stress, which in turn leads to lipid peroxidation (a form of oxidative stress expression) that may contribute to infammation and atherosclerosis. The role of *Hp*, which reduces free radical formation and the occurrence of oxidative stress, was studied as a risk factor for *IHD*.

Aim: To investigate the *Hp* levels changes in type 2 diabetes, and to investigate the relationship of these changes to *IHD* (myocardial infarction – coronary arterial disease) and their inflammatory and metabolic risk factors in a Syrians sample.

Materials and Methods: An observational study of the case-control type includes 70 participants who were distributed into three groups (14 individuals within the control group, 28 individuals within the diabetic group without an *IHD*, and 28 individuals within the diabetic group with an *IHD)*. The samples were collected in the internal medicine department at Al-Mouwasat University Hospital in Damascus between 15 \ 07 \ 2020 and 30 \ 12 \ 2020. The *Hp* levels of the three groups were evaluated in the laboratory medicine department of the same hospital.

Results: The serum *Hp* mean in diabetic group without an *IHD* (45.64 ± 23.92) and with an *IHD* (73.42 ± 37.67) was significantly higher in control group (18.52 ± 8.91). *Hp* mean in diabetic group with an *IHD* was significantly higher in diabetic group without an *IHD*. There was significant correlation between *Hp* and another measures except age in all participants. There was significant correlation between *Hp* and *CRP* in both groups (without and with *IHD*).

Conclusion: the study revealed association between increased serum Hp levels in diabetic patients and *IHD* development. Thus, it can be considered as risk factor for *IHD* development in *T2DM*.

Keywords: Diabetes mellitus, Ischemic heart disease, Oxidative Stress, Inflammation Haptoglobin.

Syrian Arab Republic

Damascus University

College of Medicine

Laboratory Medicine Department

A Study of Serum Haptoglobin Levels in a Syrian Sample of Type 2 Diabetics with & without Ischemic Heart Diseases

A scientific research project to obtain a master´s degree in laboratory medicine

Preparation

Dr.Nawal Amin Jalha

Postgraduate- laboratory medicine

Supervised by

A.Prof. Dr . Youssef Barakat

Dr. Ali Khaddam

In the laboratory medicine department headed by

Dr. Tahani Ali

Damascus **2022\1443**