جامعة دمشـــــــــــق
كلية الطب البشـــــــري
قســـم الأمراض الباطنـــة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الغدد الصم والاستقلاب

مستويات فيريتين المصل عند مرضى الداء السكري نمط 2 وعند الأشخاص الطبيعيين ظاهرياً

Serum ferritin level in patients with Type 2 diabetes and in apparently healthy people

إعداد: د. ناتالي الجندي

إشراف: الأستاذة المساعدة الدكتورة
زينب العرفي

رئاسة: الأستاذة المساعدة الدكتورة
ميسون قدسي

الإهداء

أحمد الله تعالى الذي قدرني على رشف جرعة ماء من هذا العلم الواسع

يقال (لا يزال المرء عالماً مادام في طلب العلم، فإذا ظن أنه قد علم فقد بدأ جهله)

هذه الرسالة حصيلة عمل علمي أول لي

ولطالما حلمت بإهداء عملي الأول إلى:

أوّلي وأصلي في هذه الحياة:

التي تعبت وسهرت لأصل لهذا المكان: أمي الحنونة

سندي الدائم في الحياة ومثالي: أبي الغالي

عائلتي الصغيرة ورفيق دربي:

الذي وقف ويقف أبداً جانبي: زوجي الحبيب

إلى أخويّ لآلئ حياتي المنيرة

إلى عائلتي في العلم مصابيح العلم المتقدة: أساتذتي المحترمين

إلى عائلتي الكبيرة وطني الحبيب سوريا

إلى كل من يقرأ وسيقرأ هذه الرسالة بحثاً عن قليل من العلم بين هذه الوريقات

الفهرس	
قائمة الاختصارات حسب الأحرف الأبجدية	5
قائمة الأشكال حسب الورود	6
قائمة الجداول حسب الورود	7
الدراسة النظرية	8
1. المقدمة	9
2. الداء السكري النمط الثاني ومعايير تشخيصه	10
3. ما قبل الداء السكري ومعايير تشخيصه	10
4. الاختلاطات المزمنة للداء السكري من النمط الثاني	11
5. معايير ضبط الداء السكري	11
6. عوامل الخطورة للإصابة بالسكري من النمط الثاني	12
6. 1. عوامل غير قابلة للتعديل	12
6. 2. عوامل بيئية يمكن تعديلها	13
7. استتباب الحديد في الجسم	14
8. الفيريتين	17
8. 1. مستويات الفيريتين المصلي	20
9. آليات تراكم الحديد في الجسم	21
9. 1. داء الاندخال بالأصبغة الدموية	22
9. 2. السكري والهيموكروماتوز	23
9. 3. تراكم الحديد وارتفاع الفيريتين الناجم عن اضطراب استقلابي غير الهيموكروماتوز	24
10. الفيريتين والداء السكري	25
10. 1. تاريخ الفيريتين والداء السكري	25
10. 2. تراكم الحديد والمقاومة للأنسولين	27
10. 2. 1. تعريف المقاومة للأنسولين	27
10. 2. 2. تشخيص المقاومة للأنسولين	27
10. 3. تراكم الحديد والمتلازمة الاستقلابية	28
10. 4. آلية تأثير الأنسولين على الفيريتين وتأثره به	29
10. 4. 1 . تأثير الفيريتين على النسج الهدفية للداء السكري	29
10. 4. 2. تراكم الحديد، والفيريتين في اختلاطات الداء السكري	31
10. 5. الفيريتين والحالة الالتهابية. مقابل. السكري والحالة الالتهابية	32
10. 6. النمط الغذائي	33
الدراسة العملية	34
أولاً: هدف البحث	35
ثانياً: المواد والطرائق	35
ثالثاً: الدراسة الإحصائية	38
1. وصف العينة	38
2. **النتائج**	38
الفرضية الأولى: وجود علاقة بين قيم الفيريتين لمجموعتي الحالة والشاهد	39

أولاً: مقارنة متوسط الفيريتين بين مجموعة الحالة والشاهد	39
ثانياً: مقارنة متوسط الفريتين بين ذكور مجموعتي الحالة والشاهد	39
ثالثاً: مقارنة متوسط الفريتين بين إناث مجموعتي الحالة والشاهد	40
رابعاً: مقارنة متوسط الفيريتين بين الاناث في سن النشاط التناسلي والضهي	41
الفرضية الثانية: العلاقة بين الفيريتين والخضاب السكري	42
أولاً: علاقة مستويات الفيريتين مع مختلف متغيرات الدراسة عند كامل العينة	42
ثانيا: علاقة الفيريتين مع الخضاب السكري والسكر الصباحي بعد حذف تأثير المتغيرات السابقة	42
1: العلاقة بعد حذف تأثير مشعر كتلة الجسم BMI	42
2: العلاقة بعد حذف تأثير CRP	43
3: العلاقة بعد حذف تأثير خمائر الكبد ALT	43
ثالثاً: العلاقة بين مستويات الفيريتين ومتغيرات الدراسة في كل مجموعة على حده	44
1.عند مجموعة الحالة (مرضى الداء السكري نمط2)	44
2.عند مجموعة الشاهد (الأصحاء ظاهرياً)	44
الفرضية الثالثة: العلاقة بين مستويات الفيريتين واختلاطات الداء السكري من النمط الثاني	45
المناقشة	48
الاستنتاجات والتوصيات	53
محددات الدراسة	54
المقارنة مع الدراسات العالمية	55
الخلاصة (عربي)	57
الخلاصة (English)	58
ملحق1: تاريخ الداء السكري	59
المراجع	61

قائمة الاختصارات حسب الأحرف الأبجدية			
ADA	American Diabetes Assossiation	HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance
BMI	Body Mass Index	IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
BMP6	Bone Morphogenetic Protein6	IL1	Interleukin 1
CRP	C- Reactive Protein	ITT	Insulin Tolerance Test
DI	Diabete Insibidus	IVGTT	Intravenous Glucose Tolerance Test
DIOS	Dysmetabolic Iron overload Syndrome	LDL	Low Density Lipoprotien
DM2	Diabetes Mellitus type 2	MODY	Maturity onset Diabetes of the Young
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay	NIDDM	Non Insulin Dependet Diabetes Millitus
FBG	Fasting Blood Glucose	SD	Standard Deviation
HBA1c	Glzcoszlated Hemoglobin	TFR2	Transferrin Receptor 2
HDL	High Density Lipid	TIBC	Total Iron Binding Capacity
HFE	Human Hemochromatosis Familial Protein	TNFα	Tumor Necrosis Factor α

قائمة الأشكال حسب الورود	
الشكل 1: دورة الحديد وبعض البروتينات المساعدة فيها	15
الشكل 2: استتباب الحديد في الجسم	16
الشكل 3: بنية جزيء الفيريتين	17
الشكل 4: منحني تغيرات قيم الفيريتين حسب العمر	18
الشكل 5: أعراض وعلامات الإصابة بالهيموكروماتوز	22
الشكل 6: آليات تأثير الحديد في النسج المختلفة في المتلازمة الاستقلابية	28
الشكل 7: التأثير المتبادل للحديد بإنقاص استجابة مستقبلات الأنسولين، وللأنسولين بزيادة تعبير مستقبلات الترانسفيرين	29
الشكل 8: الاختلاطات الكبرى في الداء السكري	31
الشكل 9: تأثير العوامل الالتهابية على اصطناع الفيريتين تعادل بقية التأثيرات الفيزيولوجية المرتبطة بالحديد	32
المخطط رقم 1 يوضح الفرق بين متوسط عيار فيرتين المصل عند إناث الحالة (54.59 مكغ/ل) وإناث الشاهد (31.38 مكغ/ل). بدلالة إحصائية هامة$P = 0.001$.	40

قائمة الجداول حسب الورود	
الجدول رقم1: احصائيات الاتحاد الدولي للسكري عام 2015 للبالغين (20- 79عاماً) في سوريا	9
الجدول رقم2: عوامل الخطورة للإصابة بالسكري من النمط الثاني	12
الجدول رقم3: البروتينات التي تساعد في دورة الحديد في الجسم واستتبابه	14
الجدول رقم 4: أسباب ارتفاع فيريتين المصل غير المتعلقة بالحديد	19
الجدول رقم 5: قيم الفيريتين الطبيعية (1مكغ/ل=1نغ/مل)	20
الجدول رقم6: الاضطرابات الناجمة عن تراكم الحديد دون الإصابة بالهيموكروماتوز	24
الجدول رقم 7: متغيرات الحالة	38
الجدول رقم 8: متغيرات الشاهد	38
جدول رقم9: نتائج اختبار T. test للفروق بين مجموعتي السكريين والشاهد	39
جدول رقم 10: نتائج اختبار T. test للفروق بين ذكور مجموعتي السكريين والشاهد	39
جدول رقم 11: نتائج اختبار T. test للفروق بين إناث مجموعتي السكريين والشاهد	40
جدول رقم 12 نتائج اختبار T. test للفروق بين نسبة الفيرتين للإناث في سن النشاط التناسلي مع بعد سن الضهي	41
الجدول رقم 13: نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون بالمتغيرات الأخرى لدى كامل العينة	42
الجدول رقم 14: نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون الجزئي للفيريتين بالسكر الصباحي والخضاب السكري بعد حذف تأثير BMI لدى كامل العينة	42
الجدول رقم 15: نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون الجزئي للفيريتين بالسكر الصباحي والخضاب السكري بعد حذف تأثير CRP لدى كامل العينة	43
الجدول رقم 16: نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون الجزئي للفيريتين بالسكر الصباحي والخضاب السكري بعد حذف تأثير خمائر الكبد ALT لدى كامل العينة	43
الجدول رقم 17: نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون لمستويات الفيريتين بالمتغيرات المتعددة في الدراسة لدى عينة الحالة	44
الجدول رقم 18: نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون لمستويات الفيريتين بالمتغيرات المتعددة في الدراسة لدى عينة الشاهد	44
الجدول رقم 19: نتائج اختبار كاي مربع في العلاقة بين مستويات الفيريتين المصلية واختلاطات السكري من النمط الثاني	45
الجدول رقم 20: نتائج اختبار كاي مربع للعلاقة بين مشعرات ضبط الداء السكري ووجود اختلاطات الداء السكري من النمط الثاني	46
الجدول رقم 21: الدراسات العالمية لتأثير الحديد على الأمراض الاستقلابية المزمنة	52
الجدول رقم 22: المقارنة مع الدراسات العالمية	55

القسم الأول

الدراسة النظرية

1. المقدمة:

الداء السكري وباء هذا العصر ذو معدلات انتشار تعتبر من الأكبر في العالم وبمعدلات تزايد مستمرة، كان عدد المصابين في العالم 415 مليون بالغ في عام 2015، ومن المتوقع أن يرتفع هذا العدد إلى 642 مليون بالغ بتمام عام 2040. أي يتوقع تضاعف نسب الحدوث خلال السنوات القادمة.[1] أما سوريا فتأخذ المرتبة التاسعة عشر بنسبة الإصابة بالداء السكري في الشرق الأوسط والمرتبة التاسعة والسبعين بين دول العالم. يظهر الجدول رقم (1) بعض الإحصائيات التي نشرها الاتحاد الدولي للسكري، حيث قدرت نسبة الإصابة بالسكري في سوريا 7% في عام 2015.[1]

تستهلك هذه النسب العالية من المصابين قسماً كبيراً من الموازنات الصحية عالمياً، إضافة للتأثير المعطل عن العمل في الشرائح العمرية العاملة.[2]

الجدول رقم1: احصائيات الاتحاد الدولي للسكري عام 2015 للبالغين (20- 79 عاماً) في سوريا

عدد البالغين	9,371(1000s)	عدد الوفيات الناجمة عن الداء السكري	7,002
نسبة الإصابة بالداء السكري بين البالغين	7 %	كلفة علاج الشخص الواحد المصاب بالداء السكري يومياً	76.4(USD)
عدد البالغين المصابين بالداء السكري	652.8(1000s)	العدد التقديري للمرضى البالغين غير المشخصين	268.8(1000s)
http://www.idf.org/membership/mena/syria#membership[1]			

2. الداء السكري النمط الثاني ومعايير تشخيصه:

هو ارتفاع سكر الدم الناجم عن اضطراب افراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية والمقاومة المحيطية المشاركة من النسج المحيطية، وما يترافق به من اعتلالات مزمنة بآليات وعائية (بإصابة الأوعية الصغيرة أو الكبيرة)

يتمّ تشخيص الداء السكري حسب الجمعية الأمريكية للسكري (ADA: American Diabetes Assosiation) بإحدى الحالات التالية [3]:

a) سكر مصل على الريق ≤ 126 ملغ/دل

b) خضاب سكري (HbA1c) ≤ 6.5%

c) اختبار تحمل السكر (OGTT:Oral Glucose Tolerance Test)

سكر مصل بعد ساعتين من تناول 75 غرام غلوكوز ≤ 200ملغ/دل أو

d) سكر مصل عشوائي ≤200 ملغ/دل، بوجود أعراض الداء السكري كالبوال والسهاف.

3. ما قبل الداء السكري (Prediabetes) ومعايير تشخيصه:

تعتبر بعض المجموعات عالية الخطورة للإصابة بالداء السكري، وهذا ما يدعى بما قبل الداء السكري Prediabetes:

هذه المجموعات قد تحقق أياً من المعايير التالية [3]:

1) سكر المصل على الريق 100-125 ملغ/دل

2) سكر بعد ساعتين في اختبار تحمل السكر سابق الذكر 140-199 ملغ/دل

3) خضاب سكري 5.7 -6.5 %

4. الاختلاطات المزمنة للداء السكري من النمط الثاني:

- إصابة الأوعية الصغيرة (Microvascular)
  - اعتلال الشبكية السكري (Retinopathy)
  - اعتلال الكلية السكري (Nephropathy)
  - اعتلال الأعصاب السكري (Neuropathy)
- إصابة الأوعية الكبيرة (Macrovascular): تتضمن الداء الاكليلي القلبي وإصابة الأوعية السباتية والدماغية وإصابة الأوعية المحيطية عامة.[4]
- قرحات القدم السكرية: الناجمة عن اعتلال الأوعية المحيطية واعتلال الأعصاب السكري.[5]

يتناسب ظهور هذه الاختلاطات مع سوء ضبط الداء السكري زمناً وشدةً [4-5]. ومن هنا جاءت أهمية البحث عن معايير مختلفة لضبط الداء السكري إضافةً للمعايير الموجودة سابقاً.

5. معايير ضبط الداء السكري:

1. الخضاب السكري HbA1c: يعكس ضبط السكر خلال الأشهر الثلاث حتى الأربع السابقة. يجب ألا يتجاوز ال 7% وسطياً حسب توصيات رابطة أطباء السكري الأمريكية ADA لعام 2016[6]. مع العلم بأنّ ضبطه بحيث لا يتجاوز 6.5% أكثر مثاليةً، شريطة عدم وجود نوب نقص سكر متكررة، وهو الأفضل لدى المصابين حديثاً بالداء السكري. بينما يفضل الضبط بحيث لا يتجاوز 8% لدى المرضى مع نوب نقص سكر متكررة أو اختلاطات وعائية متقدمة والمتقدمين بالسن.
2. يعتبر الخضاب السكري طريقة غير فعالة بالضبط لدى اليافعين أو الأطفال ولذلك تستخدم طرق مراقبة السكر المستمر أو المراقبة الشخصية المتكررة قبل وبعد الوجبات. وهذه الطرق تستخدم في النمط الأول الأكثر شيوعاً لدى السكريين في هذه الأعمار.
3. سكر البلاسما على الريق: وهو يدل على الضبط الآني للداء السكري. المجال المثالي: 80– 130 مغ/دل.
4. سكر البلاسما في الذروة بعد الطعام (بعد ساعة ونصف حتى ساعتين من الوجبة): يجب ألا يتجاوز 180مغ/دل.

يكون الضبط ناجحاً بعدم ظهور اختلاطات حادة كنوب نقص السكر، وتأخير ظهور الاختلاطات المزمنة بأنواعها، والمحافظة على نوعية الحياة الطبيعية قدر الإمكان.

حيث لوحظ أن ظهور هذه الاختلاطات حتميٌّ وليس متماثلاً لدى جميع السكريين الذين يملكون نفس درجة الضبط بمراقبة الخضاب السكري مثلاً [7]، وهذا دعا للتفكير بوجود عوامل أخرى قد تشارك في تطور الداء السكري كما يظهر الجدول رقم (2).

الجدول رقم2: عوامل الخطورة للإصابة بالسكري من النمط الثاني

عوامل بيئية قابلة للتعديل	عوامل غير قابلة للتعديل
البدانة Obesity **نقص الفعالية الفيزيائية Physical inactivity** **الحمية Diet** **التمدن Urbanization** **التوتر Stress**	القصة العائلية-الوراثة Familial History الجينات البخيلة "Thrifty genes" وزن الولادة Birth Weight العرق Ethnicity العمر Age قصة سابقة للإصابة بالسكري (سكري حملي مثلا) Past History of Diabetes
JOHN B. BUSE • KENNETH S. POLONSKY•CHARLES F. BURANT chapter 31,TYPE 2 Diabetes Mellitus, Williams text book [7] بتصرف	

6. عوامل الخطورة للإصابة بالداء السكري من النمط الثاني

6. 1. عوامل غير قابلة للتعديل:

القصة العائلية للإصابة بالداء السكري: حيث ترتفع معدلات الإصابة إلى 13-30% عند وجود داء سكري من النمط الثاني لدى أحد الأبوين، وتصبح 90% عند التوائم [8].

وزن الولادة: الوزن الزائد عند الولادة قد يعكس سكري حملي غير مضبوط لدى الأم [9]، كذلك نقص وزن الولادة قد يكون ناجماً عن تأثر الجنين بالداء السكري ونقص النمو الناجم عنه أثناء

الحياة الجنينية، وقد وجدت العديد من الدراسات وجود علاقة تناسب عكسي بين وزن الولادة وخطورة الإصابة بالداء السكري من النمط الثاني لدى هذا الوليد في المستقبل[10].

العرق: لوحظ ارتفاع نسب الإصابة لدى بعض الأعراق أكثر من غيرهم كالعرق الأسود الأفريقي وسكان أميركا اللاتينية [7].

العمر: يعتبر السكري النمط الثاني مرض الكهول [7] وهذه حقيقة واقعة في هذا العصر رغم أن بعض العوامل البيئية تزيد حدوثها في الشرائح العمرية الأصغر سناً باستمرار.

قصة سابقة لسكري حملي: ترفع خطورة الإصابة بالداء السكري لاحقاً [7، 9].

6. 2. عوامل بيئية يمكن تعديلها:

البدانة: حيث أن زيادة الوزن تعتبر أهم عناصر المتلازمة الاستقلابية [11] وسبباً لزيادة المقاومة للأنسولين وإنهاك خلايا بيتا بالتالي الإصابة بالداء السكري من النمط الثاني. بالإضافة للعوامل الالتهابية التي يفرزها النسيج الشحمي التي تعاكس الأنسولين في معظم تأثيراتها [12].

الحمية الغذائية: تمّ وصف مجموعة من أنماط التغذية في العالم أهمها الحمية الغنية بالشحوم المشبعة والتي تسبب البدانة وأمراض الأوعية، بينما اعتبرت الحمية المتوسطية الغنية بالدسم غير المشبعة كوقاية من الإصابة بالداء السكري وأمراض الأوعية كونها رافعة لليبوبروتين عالي الكثافة HDL (High Density Lipoprotein) [13].

نقص الفاعلية الفيزيائية: التي تسبب البدانة وزيادة المقاومة للأنسولين واضطراب الشحوم [11-13].

التمدن: وهو من أهم أسباب نقص الفاعلية الفيزيائية واتباع الحميات المؤذية.

بعض الأدوية: مثل المدرات التيازيدية، الأدوية المضادة للنفاس[7].

7. استتباب الحديد في الجسم:

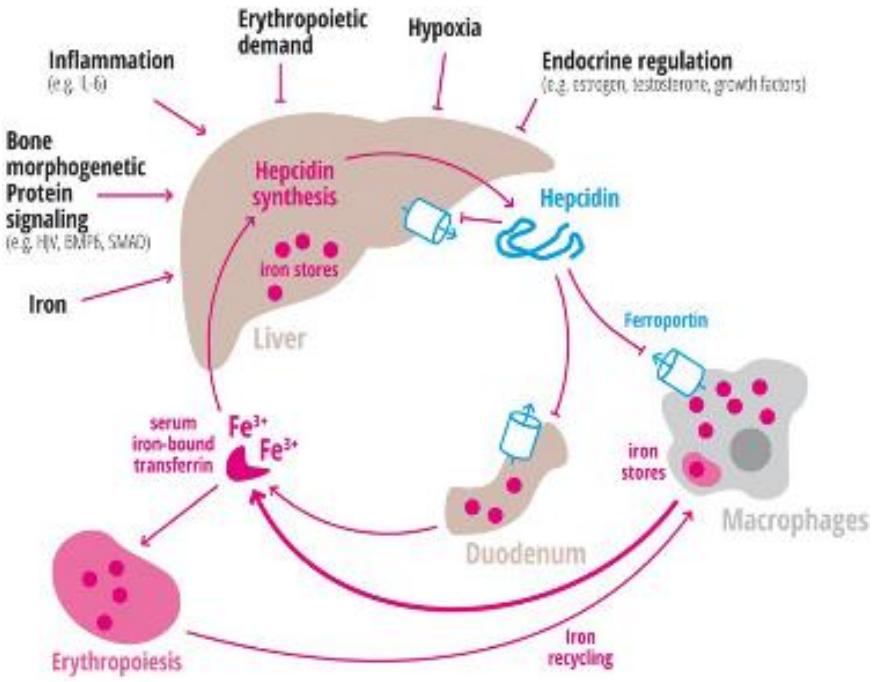
استقلاب وتوازن الحديد في الجسم يتطلب تفاعل العديد من العوامل والبروتينات (الجدول رقم3)، بالإضافة للتوازن بين الامتصاص الهضمي للحديد وإعادة تدويره في الجسم بعد تدرك الكريات الحمر. [14]

امتصاص الحديد المعوي: تعتبر عملية مضبوطة بشكل محكم لأن الجسم مبرمج بحيث لا يطرح أي شيء من الحديد الممتص بمجرد امتصاصه. [15]

إعادة تدوير الحديد: تعمل البروتينات الناقلة للحديد على نقل الحديد عبر الدم، من الأم إلى الجنين، ومن المخازن إلى الدم، كما يسمح للبالعات بإعادة تدوير الحديد من الخلايا الحمراء المتدركة وإعادته للدوران. [14]

الجدول رقم3: البروتينات التي تساعد في دورة الحديد في الجسم واستتبابه [15-14] بتصرف

البروتينات المسؤولة عن استتباب الحديد في الجسم	
البروتين	**الوظيفة**
الترانسفيرين (Transferrin)	البروتين الناقل للحديد عبر الدوران
مستقبلات الترانسفيرين (Transferrin receptor)	ربط الحديد المنتقل في المصل إلى سطح الخلايا
الفيريتين (Ferritin)	ربط الحديد داخل الخلية لتخزينه
البروتين المنظم للحديد Iron regulatory (protein 1 and 2)	ينظم ارتباط الحديد مع البروتينات الرابطة والمستقبلات الخلوية
البروتين الخلوي الحساس للحديد (the cellular iron sensing proteins)	ينظم انتاج الفيريتين بحسب كمية الحديد الواردة إلى الخلية
ناقل الحديد العفجي (the duodenal iron transporter)	ينقل الحديد من الخلايا العفجية نحو الدوران
الناقل الخلوي للحديد الفيروبورتين (Ferroportin)	ينقل الحديد من الدوران إلى داخل المخازن
السيريلوبلازمين (Ceruloplasmin)	البروتين المعدني الضروري لتحريك الحديد من البالعات كما من الخلايا الكبدية



Out of Balance—Systemic Iron Homeostasis in Iron-Related Disorders, Nutrients 2013, 5(8), 3034-3061

الشكل 1: دورة الحديد وبعض البروتينات المساعدة فيها

بالإضافة للبروتينات المنتشرة في مختلف خلايا الجسم والتي تنظم دخول الحديد واستقلابه، حيث تؤدي الطفرات في هذه البروتينات إلى داء الاندخال بالأصبغة الدموية بأنواعه (الهيموكروماتوز Hemochromatosis): منها (HFE،TFR2، Hemojuvelin، Hepcidin، BMP6) [14]

حيث:

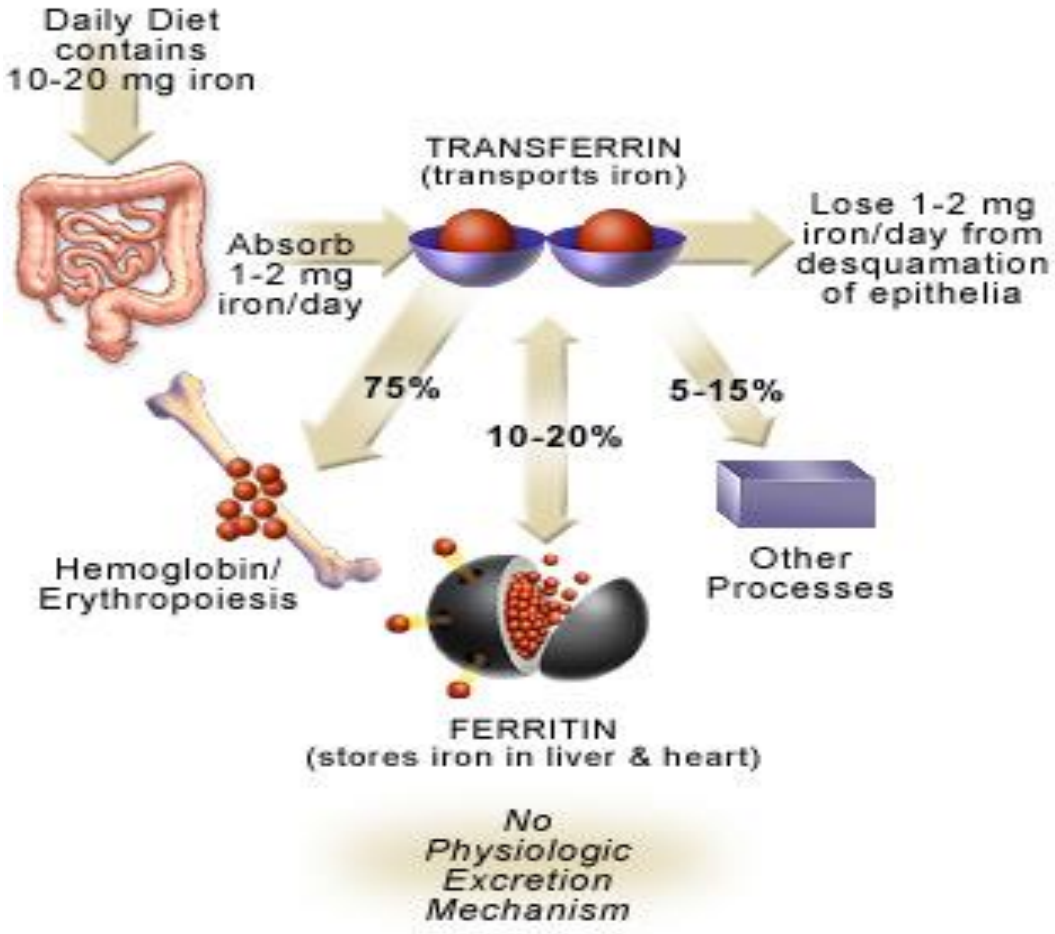
HFE: Human Hemochromatosis protein (اسم البروتين الناتج عن الجين ذو الاسم نفسه)

TFR2 : Transferrin Receptor 2

BMP6: Bone Morphogenetic Protein 6

Hepcidin، Hemojuvelin، : وهي أسماء للبروتينات المذكورة وليست اختصارات

لا يوجد طرح فيزيولوجي للحديد من الجسم وأي ضياع للحديد يكون عبر ضياع الخلايا سواء الظهارية المتوسفة بشكل طبيعي أو خلايا الدم الحمراء [15] عند حدوث أي نزف أو فيزيولوجياً خلال سن النشاط التناسلي لدى النساء كما في (الشكل 2) حيث نلاحظ دورة الحديد المغلقة.



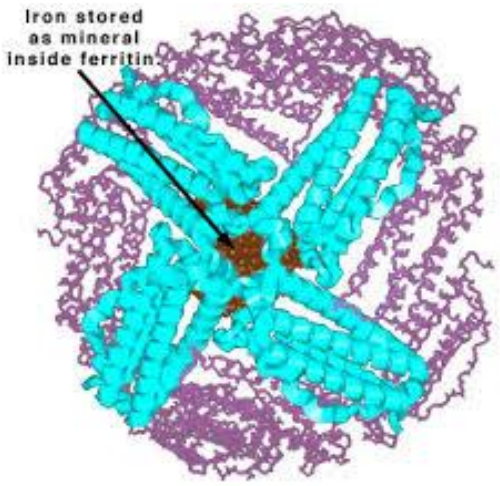
الشكل 2: استتباب الحديد في الجسم (www.cdc.gov)

لمعايرة الحديد في الدوران يمكننا معايرة الترانسفيرين الذي يعكس مستويات الحديد المصلية المرتبطة والتي تتغير باستمرار بحسب كمية الحديد الوارد واشباع المستقبلات. حيث نحتاج لمعايرة الحديد المصلي مع السعة الرابطة الكلية للحديد (Iron + TIBC + Transferrin). [14] أما لمعايرة الحديد الكلي في الجسم نعاير الفيريتين المصلي الذي يعكس مخزون الحديد داخل خلايا الجسم[16].

8. الفيريتين:

الفيريتين (الشكل 3) هو الجزيء الرابط للحديد داخل الخلايا، ويعتبر الفيريتين المصلي الجزء الافرازي من الفيريتين داخل الخلوي، وبالتالي فإن كميته تتناسب طردا مع مخازن الحديد في الجسم.[16-17]

الفيريتين هو بروتين ذو وزن جزيئي 460000 KDa، ويتألف من 24 تحت وحدة، خليط من عديد الببتيد (H) و (L)، التي تشكل سوياً شكلاً كروياً مفرغاً قادراً على حمل الحديد بداخلها، بحيث يحمل كل جزيء نحو 4000-4500 جزيئة حديد. [16]



الشكل 3: بنية جزيء الفيريتين

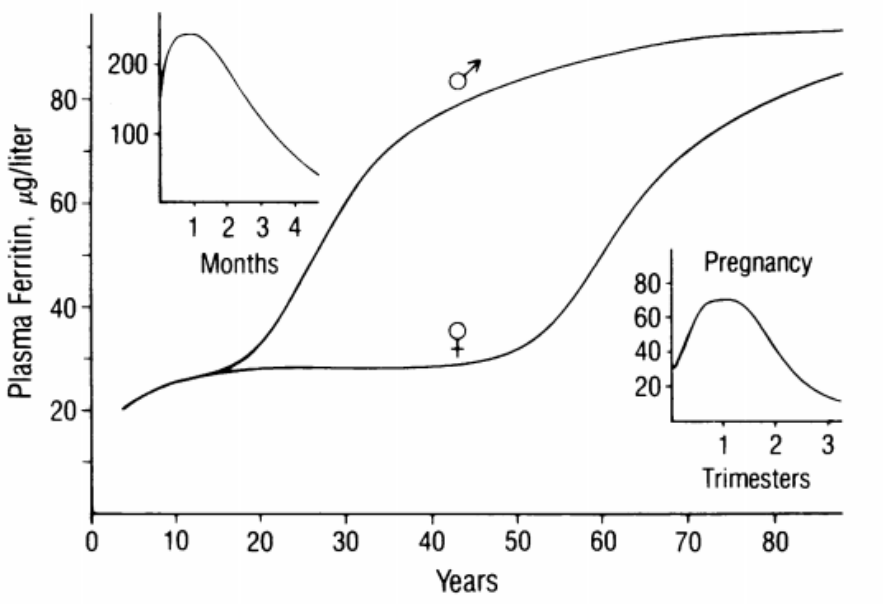
http://www.chemistry.wustl.edu/~edudev/LabTutorials/Ferritin/Ferritin.html

يتمّ تصنيع الفيريتين داخل الخلايا ضمن الشبكة السيتوبلازمية الداخلية الملساء، ثم يخزن في الجسيمات الحالة (Lysosomes) التي يمكن أن تحولها في أي وقت إلى هيموسيدرين غير منحل غالباً ما يترسب. [16] أما كمية الفيريتين المصنّعة يومياً فهي تتعلق بكمية الهيموسيدرين المنتجة وكمية الحديد الداخلة إلى الخلية، حيث ينتج الفيريتين بكميات تتكيف والحاجة إليه لاكتناف جزيئات الحديد المذكورة.[14]

نصف حياة فيريتين المصل هي عدة أيام، ويعتقد أن الفيريتين المصلي ينتج من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية الخشنة، مما يجعله يخضع لعمليات الربط بالسكر (الغلكزلة) (Glycosylation) قبل افرازه من قبل جهاز غولجي، بحيث تكون نسبة الفيريتين المرتبط بالسكر في المصل 70% مهما كانت نسبة فرط حمل الحديد [16-17].

يتميز الفيريتين المصلي بقدرة أقل على حمل كميات من الحديد نسبة لما يحمله الفيريتين داخل الخلايا، إلا أن نسب إفراز الفيريتين المصلي تتناسب دائماً مع الفيريتين داخل الخلوي. وتعتبر خلايا الكبد وخلايا البطانة الشبكية الخلايا الأساسية في إنتاج الفيريتين المصلي [14،17].

يختلف الفيريتين الطبيعي في المصل بحسب العمر والجنس، ويظهر ذلك الشكل رقم (4)، حيث يكون مرتفعاً عند الولادة ويستمر في الارتفاع خلال الشهرين الأولين ثم يعود للانخفاض حتى نهاية السنة الأولى، بعد السنة الأولى تعود مستويات الفيريتين للارتفاع حتى سن ما حول البلوغ، حيث ابتداءً من هذا العمر تكون المستويات أعلى لدى الذكور من الإناث، وتستمر بالارتفاع حيث تبلغ الذروة في أعمار 30-39 عاماً، لتبقى ثابتة نسبياً حتى عمر 70عاماً. أما عند النساء فتستمر القيم منخفضة نسبياً كل فترة النشاط التناسلي حتى سن الضهي حيث تبدأ بالارتفاع لتصبح مشابهة لأقرانهم الذكور بنفس العمر في أعمار بين 60-70 عاماً [16-17].



Finch CA, Bellotti V, Stray S, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. West J Med 1986; 145:657.

الشكل 4: تغير مستويات الفيريتين مع العمر عند النساء والرجال وعند الولادة وأثناء الحمل[16]

إن أي سبب يرفع مخزون الحديد الكلي يرفع مستويات الفيريتين كما في أمراض الدم المعتمدة على نقل الدم مثل التلاسيميا، وفي فقر الدم المنجلي غالباً بسبب زيادة الترسبات الناجمة عن فرط نشاط النقي وتخرب الكريات الحمر المستمر [14-17].

الفيريتين المصلي بعكس الخضاب لا يتأثر بالتدخين أو بالارتفاع فوق مستوى البحر[16]، إلا أن الفيريتين يعتبر بروتين طور حاد يرتفع بالالتهاب بحيث لا يعود يعكس مستويات مخازن الحديد الحقيقية، والجدول رقم (4) يبين بعض الحالات التي ترتفع فيها مستويات الفيريتين المصلية بغض النظر عن مستويات الحديد في الجسم.

الجدول رقم 4: أسباب ارتفاع فيريتين المصل غير المتعلقة بالحديد [16-17]

عند ارتفاع معدل الاستقلاب مثل فرط نشاط الدرق والحمل.
أمراض الكبد سواء الكحولية أو الفيروسية أو السرطانية.
الحالات الالتهابية والحالات الورمية حيث يتحرّض بالسيتوكينات، مثل الانترلوكين 1 (IL1: Interleukin1) والعامل المنخر للورم ألفا (TNFα: Tumor Necrosis Factor α).
الأورام المفرزة للفيريتين بالخاصة وهي نادرة

يحدث الالتهاب انزياحاً لحديد الكريات الحمر إلى داخل الخلايا، وبالتالي تحريض انتاج الفيريتين الداخلي والمفرز رغم أن الحديد الكلي في الجسم لايزال نفسه [16-17].

في حالات ارتفاع معدلات الاستقلاب، يزداد معدل اصطناع البروتينات الخلوية بشكل عام ومن ضمنها الفيريتين، وهذا ما يحدث في حالات فرط نشاط الدرق. أما الحمل فلا يزال سبب ارتفاع الفيريتين فيه غير مفسر بشكل نهائي إن كان بسبب ارتفاع معدل الاستقلاب أو بسبب وجود حالة تحت التهابية [16].

كذلك ترتفع مستويات الفيريتين المصلي في الأمراض المخربة للنسج ذات الخلايا الغنية بالفيريتين، كما في أمراض الكبد بأنواعها الفيروسية والمناعية والورمية والكحولية، إذ أن تخرب الخلايا سيسمح للفيريتين الخلوي بالانطلاق نحو المصل [16-18].

تحرض مختلف أنواع الأورام ارتفاع الفيريتين عن طريق تحريض تصنيعه وافرازه من الخلايا بالسيتوكينات الورمية، بالإضافة للتأثير الالتهابي للورم. ولكن هناك بعض أنواع الأورام النادرة التي تنتج الفيريتين بشكل خاص [16].

8. 1. مستويات الفيريتين المصلي:

يعتبر الفيريتين طبيعياً عند الرجال عندما يكون في المجال 30-300 ميكروغرام/ليتر، وعند الإناث في سن النشاط التناسلي 15-200 ميكروغرام/ليتر، مع العلم أن المستويات لدى الإناث بعد سن الضهي تصبح مشابهة لمثيلاتها عند الرجال وقد تتراجع قليلاً مع التقدم بالعمر لدى الجنسين. يبين الجدول رقم (5) المستويات الطبيعية للفيريتين في مختلف الأعمار وحسب الجنس.

السبب الوحيد تقريباً لانخفاض مستويات الفيريتين المصلية هو عوز الحديد في الجسم، حيث تعتبر المخازن مستنفذة عندما تكون تراكيز الفيريتين أقل من 12 مكغ/ل. مع العلم أن تراكيز معادلة لِ 30 مكغ/ل تعتبر منخفضة لدى ذكر طبيعي بينما يعتبر ممتاز لأنثى في سن النشاط التناسلي.

يعكس الفيريتين المصلي حالة تراكم الحديد عند ارتفاعه فوق 250- 300 مكغ/ل، ويمكن تشخيص داء الاندخال بالأصبغة الدموية (Hemochromatosis) عند الوصول لأرقام فيريتين 1000-2000 مكغ/ل.[18]

الجدول رقم 5: قيم الفيريتين الطبيعية (1مكغ/ل=1نغ/مل) [16]

الفيريتين	البالغون الذكور	البالغات الإناث
المجال الطبيعي	30-300 مكغ/ل	15-200 مكغ/ل
الأطفال والمراهقون		
المواليد 1-30 يوماً: 6-400 مكغ/ل	الأطفال 1-5 سنوات: 6-24 مكغ/ل	
الرضع 1-6 أشهر: 6-410 مكغ/ل	الأطفال 6-9 سنوات: 10-55 مكغ/ل	
الأطفال 7-12 شهراً: 60-80 مكغ/ل	اليافعون الذكور 10-19 سنة: 23-70 مكغ/ل اليافعات الإناث 10-19 سنة: 6-40 مكغ/ل	

9. آليات تراكم الحديد في الجسم:

أهم الآليات التي تؤدي إلى تراكم الحديد هي إما زيادة الوارد الغذائي أو زيادة الامتصاص المعوي للحديد أو إعطاء علاج غير مناسب بالحديد أو نقل دم متكرر بشكل يراكم الحديد الناجم عن تدرك الكريات الحمر [14-15، 17].

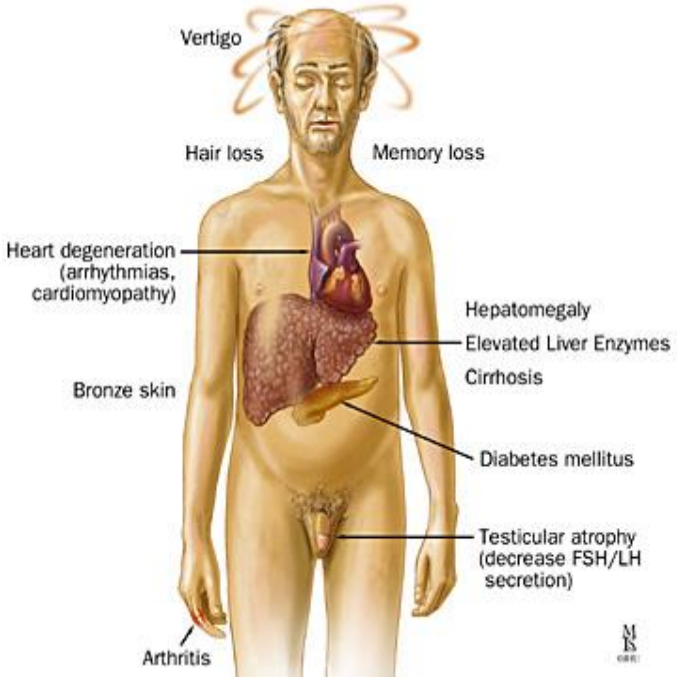
- زيادة الامتصاص المعوي من حمية غذائية عادية
- داء الاندخال بالصباغ الدموي (Hemochromatosis)
- احمرار الدم
- البورفيريا الجلدية المتأخرة (Porphyria Cutanea Tarda)
- متلازمة تراكم الحديد الكبدي مع اشباع ترانسفيرين طبيعي بالحديد (DIOS: Dysmetabolic Iron overload Syndrome)
- أمراض الكبد المزمنة مثل التهاب الكبد بنوعيه (B، C) وتشحم الكبد والتحويلة البابيه الوداجية.
- من حمية غذائية عالية التحميل بالحديد
- تراكم الحديد من الحمية الغذائية عند العرق الأفريقي.
- نقل دم متكرر أو إعطاء حديد وريدي
- تلاسيميا كبرى بحاجة لنقل دم متكرر.
- فقر دم منجلي تؤدي إلى تدرك مستمر للكريات الحمر المشوهة وتراكم الحديد الناجم عنها.
- مرضى التحال الدموي لفترة طويلة.
- كل الأمراض التي تستدعي نقل دم متكرر.

9. 1. داء الاندخال بالأصبغة الدموية (Hemochromatosis):

ينجم عن حدوث طفرة بمورثة (HFE: Hemochromatosis Gene) التي تزيد امتصاص الحديد المعوي لدرجة تسبب تراكمه في الجسم بكميات كبيرة جدا. رغم أن هذا النوع هو الأشيع إلا أن هناك العديد من الطفرات التي تسبب هذه المتلازمة نفسها.

أهم المظاهر السريرية في هذه المتلازمة (الشكل 5):[18]

- اضطرابات وظيفة الكبد
- ضعف وتعب عام
- فرط تصبغ الجلد
- الداء السكري
- اعتلال المفاصل
- العنانة عند الرجال
- تبدلات القلب التخطيطية
- قصورات غدية متعددة: قصور نخامى وقصور الغدة الدرقية وقصور الأقناد.



الشكل 5: أعراض وعلامات الإصابة بالهيموكروماتوز

http://www.doctortipster.com/2870-primary-hemochromatosis-symptoms-diagnosis-and-treatment.html

بسبب آلية توازن الحديد في الجسم والتي لا تتضمن اطراح للحديد الا بكميات صغيرة مع الخلايا الظهارية المعوية، فإن أي زيادة في امتصاص الحديد تزيد عن ال **1مغ** في اليوم الكافية لتعويض هذا النقص البسيط تؤدي إلى تراكم بكميات كافية لظهور متلازمة الهيموكروماتوز، وخاصة لدى الرجال حيث لا يوجد الضياع الشهري مع دم الطمث.

تحتاج هذه المتلازمة نحو عشر سنوات حتى تتكامل ويمكن تشخيصها [18].

9. 2. السكري والهيموكروماتوز (داء الصباغ الدموي الوراثي):

يحدث الداء السكري بنسبة 50% في هذه المتلازمة، حتى أن هذه المتلازمة تدعى بالسكري البرونزي (تغير لون الجلد بالتصبغات). [18] وتنتج الإصابة بالسكري عن تراكم الحديد في خلايا البنكرياس حتى تسبب تخرباً كاملاً في خلايا بيتا دون التأثير على خلايا ألفا وعلى إفرازها للغلوكاغون الذي ترتفع مستوياته المصلية كما في مرضى الداء السكري من النمط الأول.

إلا أن ارتفاع السكر والداء السكري تظهر الإصابة به قبل حدوث التخرب الكامل لخلايا بيتا المفرزة للأنسولين في البنكرياس. قامت دراسة إيطالية بتقدير نسبة إصابة 894 مريض سكري بالهيموكروماتوز أغلبهم من النمط الثاني فكان معدل الوقوع 1.3 أي ما يعادل ستة أضعاف الانتشار الطبيعي[19]. وتمّ الحديث عن علاقة بين الداء السكري من النمط الثاني ووجود طفرة (C282Y homozygosity) وهي أحد الطفرات المسببة للهيموكروماتوز (داء الصباغ الدموي الوراثي)، ولكن لم تكن النتائج في المراجعات كافية لتدعم المسح التشخيصي للهيموكروماتوز لدى جميع مرضى الداء السكري. [20]

9. 3. تراكم الحديد وارتفاع الفيريتين الناجم عن اضطراب استقلابي غير الهيموكروماتوز:

يعرّف تراكم الحديد الناجم عن الاضطراب الاستقلابي (DIOS) بأنه ارتفاع الفيريتين المصلي مع نسبة اشباع ترانسفيرين طبيعية[21].

تراكم الحديد بكميات أعلى من الطبيعية في الأنسجة الحية يؤدي لتأذي هذه الأنسجة بعدة آليات:

- الشدة التأكسدية الناجمة عن تشكل جذور حرة من أملاح الحديد [22].
- الأذية الخلوية المباشرة المخربة لمكونات وجدار الخلية.

مما يؤدي لحدوث العديد من الاضطرابات السريرية التي تمت دراستها (الجدول 6):

الجدول رقم 6: الاضطرابات الناجمة عن تراكم الحديد دون الإصابة بالهيموكروماتوز[15،21]

انقطاع الطمث عند النساء	اضطراب النظم القلبي
الآلام العظمية	قصور القلب واحتشاء العضلة القلبية
الألم البطني	التصبغات الجلدية
التعب المزمن	ضعف الرغبة الجنسية
ارتفاع خمائر الكبد	التهاب المفاصل التنكّسي
عدم تحمل السكر (ما قبل الداء السكري)	الاكتئاب
السكري النمط الثاني	تخلخل العظام

10. الفيريتين والداء السكري:

10. 1. تاريخ الفيريتين والداء السكري

حاولت العديد من الدراسات إيجاد وسيلة للتنبؤ بحدوث الداء السكري، وإيجاد عوامل تعكس ضبط الداء السكري سوى المتوفرة حالياً، إذ وكما ذكر سابقاً فإن الضبط الجيد يؤخر ظهور الاختلاطات ولكن ليس بنفس الدرجة لدى جميع المصابين، مما يؤكد وجود عوامل أخرى تلعب دوراً في هذا السياق.

الفيريتين هو أحد أهم العوامل التي تمت دراستها مؤخراً، حيث حاولت العديد من الدراسات الربط بينه وبين الداء السكري من النمط الثاني، بدأ هذا الاهتمام بالفيريتين انطلاقاً من ملاحظة إصابة مرضى الهيموكروماتوز بالسكري من النمط الثاني في المراحل الأولى حيث لاتزال خلايا بيتا فعالة وتفرز الأنسولين بكميات كافية [18-20]، وتبين أن المقاومة للأنسولين تتناسب طرداً مع كمية الحديد المتراكم، وغالباً ما تكون عكسية حيث تبين تحسن هؤلاء المرضى بتخفيض نسب الحديد المتراكم باستخدام الخالبات (Chelation) أو الفصادة الدموية (Venosection) [23].

في عام 1998 تمّ نشر أول دراسة (حالة-شاهد: case control) تثبت وجود علاقة إيجابية بين الداء السكري من النمط الثاني ومخزون الحديد في الجسم (حيث تمت معايرة نسبة مستقبلات الترانسفيرين إلى الفيريتين المصلي لتحديد مقدار تراكم الحديد ومقارنتها بالإصابة بالداء السكري من النمط الثاني) [24]. تلاها نشر العديد من الدراسات المستقبلية [25-26] التي درست العلاقة بين مخزون الحديد في الجسم (بمعايرة فيريتين المصل) وخطورة الإصابة بالداء السكري عند أشخاص أصحاء ظاهرياً، إلا أن النتائج كانت بحاجة دراسات أكبر وأوسع لتفسيرها.

بعدها أجريت عدة دراسات Meta-Analysis حتى عام 2013 [27-29] قامت بمقارنة مستويات الفيريتين المصلية لدى مجموعات من المرضى السكريين والناس الأصحاء مرتبة بحسب مشعر كتلة الجسم BMI وبحسب الجنس والعرق والعمر، مع نفي الحالة الالتهابية باستخدام البروتين الارتكاسي سي (CRP: Reactive Protein C) والانترلوكين 6 والفيبرونوجين كما في دراسة Kunutsor وزملائه[27]، أوباستخدام معيار التهابي (Inflammation score) كما في دراسة Zhao وزملائه[29]. بمقارنة نتائج هذه الدراسات تمّ ربط الداء السكري والفيريتين بالغذاء خاصة في الدراسة الثانية Bao وزملائه[28]. ووُضِعت توصيات للبحث عن حد أعلى لحديد المصل في المناطق ذات الغذاء الغني بالحديد، ففي الشرق الأقصى عُزيت بعض النتائج الإيجابية إلى النمط

الغذائي الغني بالحديد سواء اللحم الأحمر أو الأسماك أو الأعشاب واقتُرح رفع الحد الطبيعي لمخزون الحديد في الجسم لدى هذه الفئات، وفي الغرب عُزيت إلى تناول الحبوب المدعمة بالحديد عالية الاستهلاك في تلك المجتمعات.

اجتمعت الدراسات التحليلية السابقة على ضرورة تقييم مخزون حديد الجسم في المجتمعات المختلفة لتقدير حد أعلى للحديد والفيريتين يتطلب البحث عن الداء السكري أو غيره من الأمراض الاستقلابية والوعائية التي ربطت به سابقاً.

10. 2. تراكم الحديد والمقاومة للأنسولين:

10. 2. 1. تعريف المقاومة للأنسولين:

المقاومة للأنسولين هي استجابة الجسم غير المتناسبة مع كمية الأنسولين المفرزة بحيث لا ينخفض السكر المصلي ولا يعود للطبيعي فيستمر تحريض إنتاج كميات متزايدة من الأنسولين [30] بحيث تتمّ استعادة أرقام سكر مصلي طبيعية لفترة من الزمن مع ظهور تأثيرات ارتفاع الأنسولين مثل البدانة كونه هرمون بناء والشواك الأسود والمبيض عديد الكيسات وقد يؤدي إلى الإصابة بالمتلازمة الاستقلابية ككل [11]. وعند انكسار المعاوضة إما بزيادة المقاومة أو إجهاد خلايا بيتا وتخرب جزء منها يحدث الداء السكري من النمط الثاني.

10. 2. 2. تشخيص المقاومة للأنسولين:

وُجدت عدة طرق لتشخيص المقاومة للأنسولين، كان المعيار الذهبي فيها معايرة سكر الدم الصيامي مع مستويات الأنسولين.

الاختبارات التالية هي المستخدمة لهذا التشخيص [30]:

- نسبة السكر إلى الأنسولين (glucose to insulin ratios).
- نموذج تقييم استتباب المقاومة للأنسولين (homeostasis model assessment of insulin resistance [HOMA-IR or HOMA])
- اختبار تحمّل السكر الوريدي (IVGTT: Intravenous Glucose Tolerance Test)
- اختبار تحمّل الأنسولين الوريدي (ITT: Insulin Tolerance Test)
- اختبار تثبيط الأنسولين بالغلوكوز

هذه التقنيات لا تصلح للاستخدام السريري الروتيني وتستخدم في مجال الأبحاث فقط، ولا يوجد حالياً اختبار سريري معياري لتشخيص متلازمة المقاومة للأنسولين، وكنتيجة لا تتمّ معايرة المقاومة للأنسولين سريرياً. وكل دراسة حاولت ربط أحد العلامات السريرية أو المشعرات المخبرية بالمقاومة للأنسولين وضعت حول نتائجها العديد من التحفظات لصعوبة تشخيص هذه المتلازمة بشكل معزول عن الداء السكري أو ما قبل الداء السكري أو البدانة أو المتلازمة الاستقلابية.

10. 3. تراكم الحديد والمتلازمة الاستقلابية:

10. 3. 1. تعريف المتلازمة الاستقلابية: هي مجموعة الاضطرابات الاستقلابية [11] التي تضم:

- البدانة وخاصة الحشوية: تشكل عامل خطورة قلبي وللإصابة بالداء السكري حتى عند دراستها بشكل مستقل عن المتلازمة الاستقلابية ككل.

  – محيط الخصر > 95 سم عند الذكور، > 80 سم عند الإناث. علماً أن هذه الأرقام تختلف حسب العرق

- المقاومة للأنسولين: واضطراب تحلل الشحوم المحيطي الناجم، والتي تنتهي بالإصابة بالداء السكري من النمط الثاني. بحيث تشخص بوجود سكر على الريق >100 ملغ/دل أو الإصابة بالداء السكري النمط 2 الصريح. ويعتبر اختبار تحمل السكر من الاختبارات الهامة في هذا المجال ولكنه غير ضروري للتشخيص.

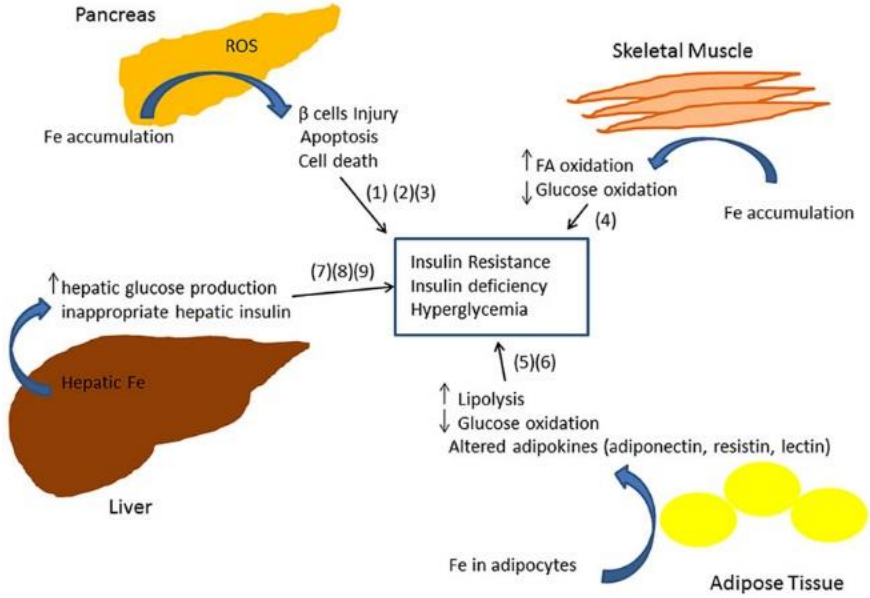
- ارتفاع الضغط الشرياني ≥ 85/130 ملم زئبقي.

- اضطراب الشحوم في المصل:

  – الشحوم الثلاثية Triglecirides> 150 ملغ/دل، أو علاج خافض لهذه الشحوم.
  – الليبوبروتين عالي الكثافة HDL > 40 ملغ/دل عند الذكور، < 50 ملغ/دل عند الإناث.

- الفعالية الوعائية الالتهابية الناجمة عن عوامل مثل سيتوكينات الخلايا الشحمية وارتفاع السكر بالدم وارتفاع الضغط الشرياني وارتفاع الشحوم مما يسبب التصلب العصيدي والأمراض القلبية الوعائية.

الشكل رقم6: آليات تأثير الحديد في النسج المختلفة في المتلازمة الاستقلابية



Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. Front. Pharmacol., 20 May 2014 |

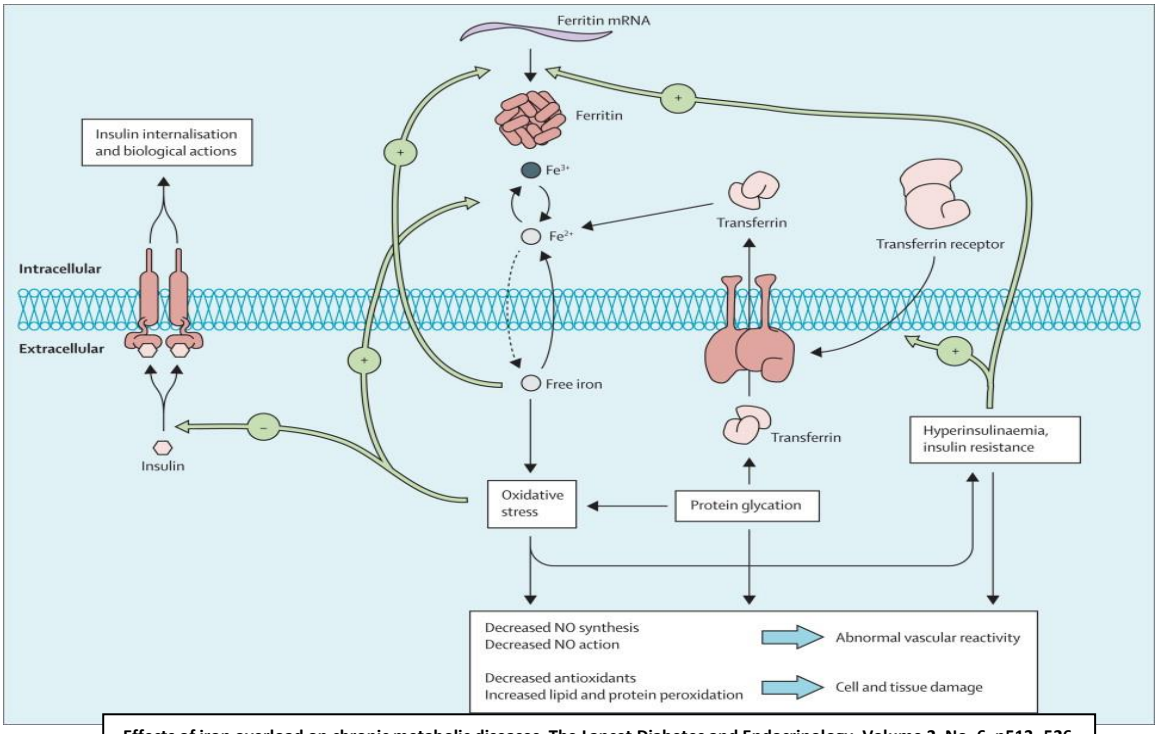
10. 4. آلية تأثير الأنسولين على الفيريتين وتأثره به:

تمّ تفسير دور مقاومة الأنسولين في آلية تراكم الحديد الكبدي غير المفسر، حيث يؤثر الأنسولين على الخلايا الكبدية بزيادة تعبير مستقبلات الترانسفيرين على سطحها وبالتالي تحريض هذه الخلايا على زيادة قبط الحديد من المصل فتراكمه في هذه الخلايا، مما يؤدي لزيادة اصطناع الفيريتين داخل الخلوي لربط هذه الكميات وتخزينها، وبالتالي اصطناع ما يتناسب معه من الفيريتين المصلي المفرز[31-32].

10. 4. 1 . تأثير الحديد على النسج الهدفية للداء السكري:

يؤثر تراكم الحديد في النسيج الكبدي والبنكرياسي والعضلي والشحمي الشكل (6) بآليات نذكر منها:

يثبط الحديد ارتباط الأنسولين بمستقبلاته على سطح الخلية الكبدية وبالتالي تأثيره المثبط لاصطناع الغلوكوز الكبدي، كما ينقص من الاستقلاب الكبدي للأنسولين المصلي وبالتالي تراكمه. وبالمقابل فإن تأثير الأنسولين بزيادة تعبير مستقبلات الترانسفيرين على سطح الخلية الكبدية يؤدي للدخول في حلقة معيبة لا تتحسن إلا بتخفيض الحديد بالجسم (الشكل 7) [32].



Effects of iron overload on chronic metabolic diseases, The Lancet Diabetes and Endocrinology, Volume 2, No. 6, p513–526

الشكل 7: التأثير المتبادل للحديد بإنقاص استجابة مستقبلات الأنسولين، وللأنسولين بزيادة تعبير مستقبلات الترانسفيرين[31]

- **التأثير على الخلايا بيتا البنكرياسية:** التي تتميز بحساسيتها للحديد لوجود كميات كبيرة من الفيريتين فيها والسبب الأساسي هو كثافة تعبير مستقبلات الترانسفيرين على سطحها (DMT1، SLC11A2)، مما يؤدي إلى إنقاص الانتاج والافراغ البنكرياسي للأنسولين بإحداث أذية تأكسدية في خلايا بيتا وتسريع الموت الخلوي Apoptosis [31-33].

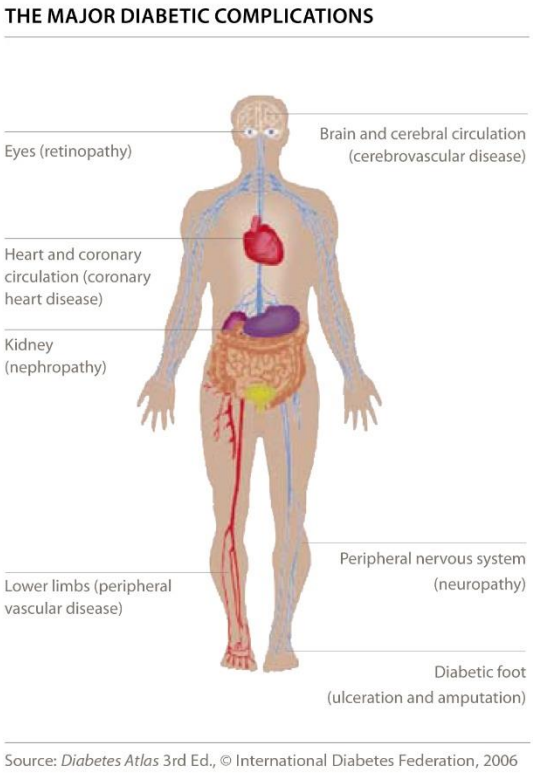
- **التأثير على الخلايا العضلية**: يمنع الحديد استجابة العضلات للأنسولين بعدة آليات بعضها لم يُفسّر بعد، لكن أهمها تفعيل سبيل الشدة التأكسدية الذي ينتج الأكسجين المفعل وهو بدوره يؤكسد جذر الألانين في جزيئة الأنسولين مما يعطل مستقبلات الأنسولين عن التعرف عليه وبالتالي تعطيل قدرة الخلية العضلية على استخدام الغلوكوز [33-34].

- **التأثير على النسيج الشحمي:** بيّنت دراسات عدة أن الفيريتين والشدة التأكسدية يزدادان بزيادة النسيج الشحمي، حيث وجد الباحثون أن الحديد المصلي يكون مضطرباً عند الأشخاص البدينين مقارنة بغيرهم[35]، إذ ينقص الترانسفيرين المصلي ومستقبلات الترانسفيرين المحيطية. كذلك يسبب تراكم الحديد زيادة انحلال الدسم المحيطية وزيادة مفرزات النسيج الشحمي مثل [32،35]:
  - أديبونكتين (Adiponectin)
  - ريزيستسن (Resistin)
  - ليبتين (Leptin)

إذاً يؤثر الحديد على جميع الأعضاء التي تشكل أساساً لحدوث الداء السكري.

10. 4. 2. تراكم الحديد، والفيريتين في اختلاطات الداء السكري: (الشكل 8)

التأثير على اعتلال الشبكية السكري: يسرع تراكم الحديد اعتلال الشبكية السكري بسبب الشدة التأكسدية التي يحدثها عند انفصاله عن الترانسفيرين، حيث يعتبر الترانسفرين البروتين الحامي للشبكية من تأثيرات الحديد التأكسدية. بشكل عام يتوضع الحديد في الشبكية الصباغية ويزداد مع التقدم بالعمر رغم انه وبشكل غريب أكثر لدى النساء، هذا التموضع يكون بشكل مرتبط بجزيئات الفيريتين [32، 36].



الشكل 8: الاختلاطات الكبرى في الداء السكري

يزداد تراكم الحديد في اعتلال الشبكية السكري بآليتين: الأولى النزوف الشبكية بأنواعها، والثانية تحطم جزيئة الهيم بارتفاع سكر الدم [36].

التأثير على اعتلال الكلية السكري: تبين هذا التأثير بتسارع ظهور الإصابة الكلوية عند مرضى السكري المصابين بالتلاسيميا والمعتمدين على نقل الدم [37]. كما لوحظ وجود جسيمات حالة مليئة بالحديد في الأنبوب القريب للكبة الكلوية [38].

التأثير على الأوعية: ذُكر تأثير سابق للحديد على بطانة الأوعية عبر تعطيل عمل أوكسيد النتريت. وقد تمّت ملاحظة تفعيل جينة نسخ بروتين الفيريتين خلال عملية تشكيل لويحة التصلب العصيدي [39].

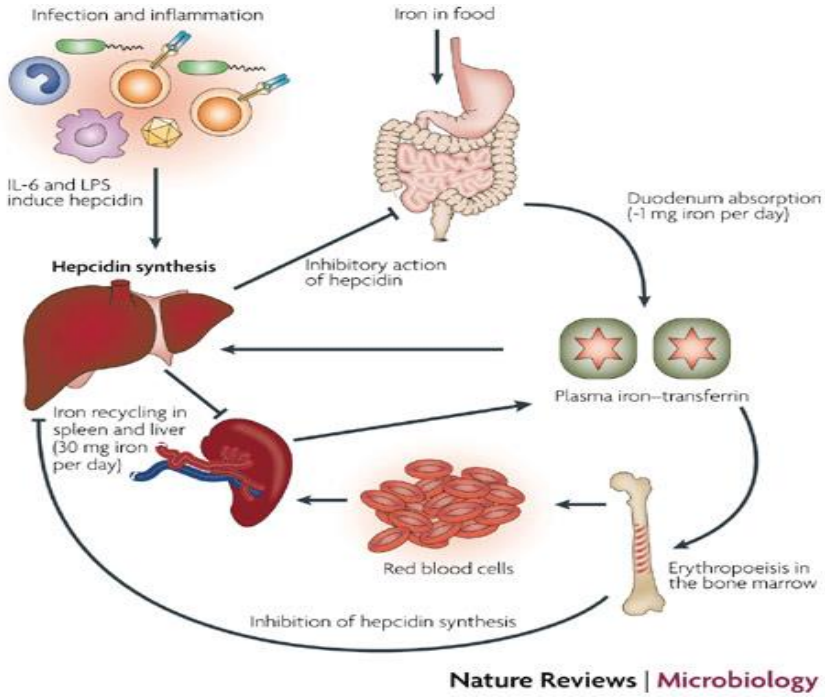
التأثير على النسيج العصبي: تبين أن تراكم الحديد يزيد نسبة الإصابة بالعته لعدة أضعاف، بالإضافة لتأثير الحديد المسيء لاعتلال الأعصاب السكري [40].

هذا الترافق مع اختلاطات الداء السكري قد يفسر نتائج بعض الدراسات التي ربطت المستويات المصلية للفيريتين بعدم ضبط الداء السكري واختلاطاته [41-43].

10. 5. الفيريتين والحالة الالتهابية، مقابل السكري والحالة الالتهابية:

يرتفع الفيريتين في الحالات الالتهابية بآليات مختلفة ذُكرت سابقاً، حيث أظهرت العديد من الدراسات وجود الالتهاب تحت السريري في البدانة والمتلازمة الاستقلابية والمقاومة للأنسولين [33-32]. إذ قد يكون الالتهاب الرابط الحقيقي بين الفيريتين كبروتين طور حاد والداء السكري الذي يتضمن هذه المرضيات، وهذه العلاقة تكون معزولة عن مستويات الحديد في الجسم كما في بعض الدراسات التي ربطت مستويات الفيريتين المصلي مع البدانة عند مرضى تمّ اثبات عوز الحديد لديهم.

ورغم استخدام بروتين الطور الحاد سي (CRP) في العديد من الدراسات كمعيار استبعاد لوجود الالتهاب فإن هذا لم يكن كافياً لنفي الالتهاب تحت السريري الموجود في المتلازمة الاستقلابية والبدانة كما في السكري وبعض الأمراض القلبية اللاعرضية [30-28]. لذلك جميع الدراسات التي ربطت بين الفيريتين والداء السكري لم تستطع عزل العامل الالتهابي وبالعكس كان له أهمية كبرى في ربط النتائج ودعم أهمية الفيريتين كعامل منبئ بحدوث الداء السكري ومؤشر هام لاختلاطاته.



Viral infection and iron metabolism, Nature Reviews Microbiology 6, 541-552 (July 2008)

الشكل 9: تأثير العوامل الالتهابية على اصطناع الفيريتين تعادل بقية التأثيرات الفيزيولوجية المرتبطة بالحديد

10. 6. النمط الغذائي:

تعتبر الحمية ونمط الغذاء أحد أهم عوامل الخطورة للإصابة بالداء السكري، ولذلك لم تغفل الدراسات العالمية هذا العامل، وتمت دراسة ارتباط الحمية ذات المحتوى العالي من الحديد مع الإصابة بالداء السكري.

بينت هذه الدراسات أن الأفراد مع حمية غنية بالمكملات الغذائية للحديد (أي الحديد غير الهيم) كان لديهم خطورة للإصابة بالداء السكري أعلى من أقرانهم الذين لم يتناولوا مركبات الحديد ضمن حميتهم [28-29].

كذلك بينت الدراسات أن معدلات المقاومة للأنسولين تكون أعلى لدى الأفراد مع حمية غنية باللحوم نسبة إلى أقرانهم مع حمية غنية بالخضروات قليلة اللحوم [28، 44]. حاولت بعض الدراسات أن تعزو هذا التناسب بين الحمية وخطورة الإصابة بالداء السكري إلى العلاقة بين الحمية ومخزون الحديد في الجسم إلا أن نتائج هذه الدراسات كانت متضاربة، حيث أن مخازن الحديد تتعلق بعوامل مختلفة أخرى سوى الحمية كما ذكر سابقاً.

القسم الثاني

الدراسة العملية

أولاً: هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين مستويات الفيريتين المصلية والداء السكري من النمط الثاني وذلك بمقارنة عينة من السكريين بعينة مقابلة من الأصحاء ظاهرياً من السوريين. ثم بدراسة العلاقة بين الفيريتين ومشعرات ضبط الداء السكري كالخضاب السكري والسكر على الريق وباختلاطات الداء السكري المختلفة.

ثانياً: المواد والطرائق:

- تصميم الدراسة: Pilot Study، مقطعية عرضية (Cross-sectional)، حالة - شاهد . (Case-Control)
- زمان الدراسة: سنة وثلاثة أشهر منذ آب 2014 حتى تشرين الثاني 2015.
- عينة الدراسة: تمّ اختيار عينة الحالة من السوريين المصابين بالداء السكري المراجعين في العيادات الخارجية والذين حققوا شروط الدراسة ووافقوا على الدخول فيها، وعينة الشاهد من الأصحاء ظاهرياً المرافقين للمرضى أو العاملين في المشفى أو أقربائهم الذين وافقوا على الدخول في الدراسة.
- معايير الاشتمال: كل مرضى الداء السكري من النمط الثاني وكل الأصحاء ظاهرياً أكبر من 30 سنةً، بغياب معايير الاستبعاد لديهم.
- معايير الاستبعاد:
  - الحمل.
  - فرط نشاط الدرق.
  - الحالات الالتهابية: الانتانية والمناعية (CRP>0.6mg/dl)
  - الخباثات.
  - القصور الكلوي النهائي.
  - العلاج بالستيروئيدات (أكثر من ثلاثة أسابيع).
  - أمراض الكبد الكحولية والفيروسية والمناعية (ALT>100 u/l).
  - الفيريتين أكثر من 1000 ميكروغرام/ل.
  - نقل الدم المتكرر.
  - عدم القدرة على التواصل مع المريض أو رفض المريض للدراسة.
  - فقر الدم (الخضاب <12غ/دل)
  - تناول مركبات الحديد فموياً، أو إعطاؤها عن طريق الوريد.

تمّت مقابلة جميع الأشخاص المشاركين في الدراسة وأخذت منهم الموافقة المستنيرة.

تمّ قياس الطول بالسنتيمترات والوزن بالكيلوغرامات باستخدام مقياس الطول والوزن ذاته في كل مرة. وتمّ حساب مشعر كتلة الجسم (BMI: Body Mass Index) بتقسيم الطول مقدراً بالكيلوغرام على مربع الطول مقدراً بالمتر أي (كغ/م^2).

تمّ أخذ القصة السريرية للداء السكري والاختلاطات التي تمّ تشخيصها سابقاً لدى المرضى:

- ❖ اعتلال شبكية سكري: بناءً على فحص قعر عين من قبل طبيب مختص أو تصوير ظليل لأوعية الشبكية مع قراءة واضحة لنتيجة التصوير.
- ❖ اعتلال الأعصاب السكري: بناءً على تشخيص أخصائي عصبية أو الأعراض والعلامات والفحص السريري:
  - o وظيفة الألياف العصبية الدقيقة: بفحص الإحساس بأداة ذات رأس كليل، والحس بالفروق الحرارية.
  - o وظيفة الألياف العصبية الكبيرة: بفحص حس الاهتزاز باستخدام رنانة 128هرتز، وفحص المنعكسات الوترية، والفحص باستخدام المونوفيلامنت 10غ.
- ❖ اعتلال الأوعية الكبيرة بأنواعها: المشخصة مسبقاً من قبل الأطباء المختصين أو التي تبينت بالقصة السريرية (كوجود خناق غير مستقر أو احتشاء سابق او جراحات وعائية سابقة)، أو بالفحص السريري (غياب النبض أو ضعفه وعلامات نقص تروية الطرف)، أو بالاستقصاءات السريرية (باستخدام ايكو دوبلر الأوعية، أو التصوير الظليل عند وجود استطباب آخر له)
- ❖ اعتلال الكلية السكري: بناء على وجود[6]:
  - أيّ بيلة ألبومين:

في جمع بول 24ساعة (Albuminurea > 30mg/24hrs) أو في عينة عشوائية للبول (Albumin/Creatinin ≥ 30mg/g Cr)

  - مختلف درجات القصور الكلوي حيث تصفية الكرياتنين < 60 مل/د/1.73م^2. دون وجود سبب آخر غير السكري.

تمّ التأكد من أن جميع السيدات المشاركات في الدراسة في سن النشاط التناسلي غير حوامل عند الدخول في الدراسة.

تمّ اختيار مرضى السكري الذين أثبت لديهم سواء درقي سابقاً بتحاليل روتينية، وليس لديهم حالياً أي أعراض لاضطراب درقي.

أخذت من جميع المشاركين في الدراسة عينات دم على الريق وأجريت عليها التحاليل الدموية التالية:

1. تعداد عام وصيغة: لتأكيد عدم وجود فقر دم أو ارتفاع في التعداد ارتكاسي لحالة التهابية.

2. خمائر كبد: تمّ استبعاد أي مريض لديه خمائر كبد أكثر من ضعفي الحد الأعلى الطبيعي.

3. سكر الدم على الريق.

4. خضاب سكري: (HbA1c) الذي تمّ الاستعانة به لتقدير مستوى ضبط الداء السكري لدى المرضى ومقارنته مع مستويات فيريتين المصل المحسوبة.

5. البروتين الارتكاسي C (C Reactive Protein: CRP): بحيث تمّ استبعاد المرضى الذين لديهم رقم > 0.6 مغ/دل.

6. فيريتين المصل: تمّ سحب أغلب العينات بشكل منفصل عن التحاليل السابقة، وعند السحب المشترك لم يحدث أي تأخير في إدخال العينات إلى الجهاز.

تمّت معايرة فيريتين المصل باستخدام جهاز MiniVidas [45] انتاج شركة BioMerieux الفرنسية وذلك باستخدام طريقة:

mini VIDAS®: compact automated immunoassay system based on the Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) principles

تمّت معايرة الخضاب السكري و CRP باستخدام جهاز The Alere Afinion™ AS100 Analyzer انتاج شركة Alere العالمية .

ثالثاً: الدراسة الإحصائية:

1: وصف العينة:

وافق على الدخول في الدراسة 161 شخصاً، 100 شخصٍ في مجموعة الحالة وهم مرضى السكري من النمط الثاني، تمّ استبعاد 18 منهم فقط، اثنان بسبب ارتفاع مستوى CRP فوق الحد المسموح، واثنان بسبب تبين وجود فرط نشاط درق تحت سريري مخبرياً، وواحد لتبين وجود التهاب كبد تبين لاحقاً أنه بالفيروس B، وثلاثة لوجود فقر دم، وعشرة لوجود قصة تناول أحد مركبات الحديد الفموية.

61 شخصاً في مجموعة الشاهد من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً، تمّ استبعاد ستة منهم، واحد لتبين وجود فرط نشاط درق سريري، واثنين لوجود فقر دم، وثلاثة لوجود قصة تناول أحد مركبات الحديد الفموية.

إذاً أجريت الدراسة الإحصائية على 137شخصاً.

دخل في الدراسة الإحصائية 82 مصاباً بالداء السكري من النمط الثاني، 41 انثى، 41 ذكراً، متوسط أعمارهم 54.31عاماً.

أما مجموعة الشاهد فكانت 55 شخصاً، 29 أنثى، 26 ذكراً، متوسط أعمارهم 44.89 عاماُ.

2. النتائج:

يبين كل من الجدول 7 و8 متغيرات الحالة والشاهد على التوالي.

الجدول رقم (7) متغيرات الحالة

المتغيرات	الحد الأعلى	الحد الأدنى	الانحراف المعياري	المتوسط
العمر بالسنوات	89	34	11.623	54.31
الفيريتين مكغ/ل	190	15	41.92048	67.391
HBA1C %	13.7	5.2	1.6504	8.027
BMI (Kg/m^2)	60.5	22.2	6.0794	31.371

الجدول رقم (8) متغيرات الشاهد

المتغيرات	الحد الأعلى	الحد الأدنى	الانحراف المعياري	المتوسط
العمر بالسنوات	80	32	10.874	44.89
الفيريتين مكغ/ل	160	13.5	46.21748	58.4265
HBA1C %	6	4.5	0.3792	5.082
BMI (Kg/m^2)	42.8	19.1	4.9283	28.022

الفرضية الأولى: وجود فرق بين قيم الفيريتين لمجموعتي الحالة والشاهد:

أولاً: مقارنة متوسط الفيريتين بين مجموعة الحالة والشاهد:

تمّ دراسة الفروق في قيم الفيريتين بين مجموعة السكريين ومجموعة الشاهد، والجدول رقم 9 يوضح نتائج الفروق:

جدول رقم (9) نتائج اختبار T. test للفروق بين مجموعتي السكريين والشاهد

Independent Samples Test						
المجموعة	العدد	المتوسط الحسابي للفيريتين	الانحراف المعياري	الفرق بين المتوسطين	P-Value	الفروق
سكريين	82	67.391	41.92048	8,9645	0,241	لا يوجد فرق
الشاهد	55	58.4265	46.21748			

يبين الجدول رقم (9) أنّ قيمة المتوسط الحسابي لمجموعة السكريين بشكل عام بلغت (67.391) وبلغت قيمة المتوسط الحسابي لمجموعة الشاهد (58.426)، وبلغت قيمة P-value= 0.241، وباعتبار أن $P = 0.241 > \alpha = 0.05$ نعتبر أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي السكريين بشكل عام والشاهد فيما يتعلق بمستويات الفيرتين المصلية، رغم أن متوسط الفيريتين لدى السكريين أعلى من متوسط الفيريتين لدى الأصحاء.

ثانياً: مقارنة متوسط الفريتين بين ذكور مجموعتي الحالة والشاهد.

تمّ دراسة الفروق بين مجموعتي السكريين الذكور والشاهد الذكور:

جدول رقم (10) نتائج اختبار T. test للفروق بين ذكور مجموعتي السكريين والشاهد

Independent Samples Test						
المجموعة	العدد	المتوسط الحسابي للفيريتن	الانحراف المعياري	الفرق بين المتوسطين	P-value	الفروق
سكريين ذكور	40	80.852	44.5543	7.7654-	0.491	لا يوجد فرق
الشاهد	26	88.62	44.5529			

يبين الجدول رقم (10) أنّ قيمة المتوسط الحسابي لمجموعة السكريين الذكور بلغت (80.825) وبلغت قيمة المتوسط الحسابي لمجموعة الشاهد (88.62)، وبلغت قيمة $P-value=0.491$ ، وبما أن $P=0.491>\alpha=0.05$ نعتبر أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي السكريين الذكور والشاهد الذكور، وكان هنا متوسط قيم الفيريتين المصلي لدى الأصحاء أكبر من المتوسط لدى السكريين.

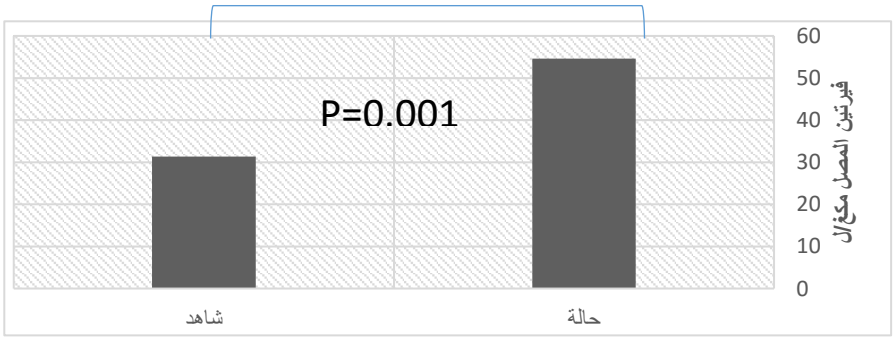
ثالثاً: مقارنة متوسط الفريتين بين إناث مجموعتي الحالة والشاهد:

تمّ دراسة الفروق بين مجموعة السكريات الإناث، ومجموعة الشاهد الإناث، والجدول رقم (11) يوضح نتائج الفروق:

جدول رقم (11) نتائج اختبار T. test للفروق بين الإناث في مجموعتي السكريات والشاهد

Independent Samples Test						
المجموعة	**العدد**	**المتوسط الحسابي للفيريتين**	**الانحراف المعياري**	**الفرق بين المتوسطين**	**الدلالة (Sig)**	**الفروق**
سكريات إناث	**42**	**54.5967**	**35.3414**	**23.2136**	**0.001**	**يوجد فرق**
الشاهد	**29**	**31.3831**	**27.29312**			

يبين الجدول رقم (11) أنّ قيمة المتوسط الحسابي لقيم الفيريتين المصلي لدى مجموعة السكريين الإناث بلغت (54.5967) وبلغت قيمة المتوسط الحسابي لمجموعة الشاهد (31.3831)، وبلغت قيمة $P-value=0.001$ ، وبما أن $P=0.001<\alpha=0.05$ نعتبر أنه توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي السكريين الإناث والشاهد الإناث في ما يتعلق بمستويات الفيرتين المصلية.



المخطط رقم 1 يوضح الفرق بين متوسط عيار فيرتين المصل عند إناث الحالة (54.59 مكغ/ل) وإناث الشاهد (31.38 مكغ/ل). بدلالة إحصائية هامة0.001 = P.

رابعاً: مقارنة متوسط الفيريتين بين الاناث في سن النشاط التناسلي والإناث في سن الضهي:

تمّت دراسة الفروق بين الإناث في سن النشاط التناسلي والإناث بعد سن الضهي في قيمة الفيرتين المصلي وذلك في كلا المجموعتين، والجدول رقم (12) يوضح نتائج الفروق:

جدول رقم (12) نتائج اختبار T. test للفروق بين نسبة الفيرتين للإناث في سن النشاط التناسلي مع سن الضهي

Independent Samples Test						
المجموعة	**العدد**	**المتوسط الحسابي للفيريتين**	**الانحراف المعياري**	**الفرق بين المتوسطين**	**الدلالة (Sig)**	**الفروق**
النشاط التناسلي	**30**	**41.1303**	**35.2737**	**7.4512**	**0.372**	**لا يوجد فرق**
الضهي	**40**	**48.5815**	**48.5815**			

يبين الجدول أنّ قيمة المتوسط الحسابي لمستوى الفيرتين المصلي عند مجموعة الإناث في سن النشاط التناسلي بلغت (41.1303) وبلغت قيمة المتوسط الحسابي عند مجموعة الإناث بعد سن الضهي (48.5815)، وبلغت قيمة $P-value=0.372$ ، وبما أنّ $P=0.372>\alpha=0.05$ نعتبر أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الإناث في مستويات الفيرتين في سن النشاط التناسلي مع مستوياتها بعد سن الضهي.

الفرضية الثانية: العلاقة بين الفيريتين والخضاب السكري:

تمت دراسة العلاقة الإحصائية لمستويات الفيريتين مع مختلف متغيرات الدراسة، وهي مشعر كتلة الجسم BMI والخميرة الكبدية الناقلة للآلانين ALT وسكر الدم القاعدي على الريق FBG والخضاب السكري HbA1c والبروتين الارتكاسي للالتهاب CRP وخضاب الدم Hb ومدة الإصابة بالداء السكري لدى السكريين. ثم تمت دراسة العلاقة بعد حذف هذه المتغيرات تباعاً.

أولاً: علاقة مستويات الفيريتين مع مختلف متغيرات الدراسة عند كامل العينة (حالة + شاهد):

تمّ استخدام معامل ارتباط بيرسون (Pearson Correlation) لدراسة العلاقة بين مستويات الفيريتين وكل من (BMI, ALT, FBG, HbA1c, CRP, Hb, DM duration).

الجدول رقم (13) نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون بالمتغيرات الأخرى لدى كامل العينة

كامل العينة		BMI	ALT	Ferritin	FBG	HbA1c	CRP	Hb	مدة السكري
Ferritin	Pearson Correlation	0.122	0.301**	1	0.236**	0.236**	0.174	0.432**	0.202
	Sig. (2-tailed)	0.157	0.000	-	0.005	0.006	0.118	0.000	0.081
	Number	137	137	137	137	135	137	137	76

** الأهمية الاحصائية < 0.01

نلاحظ من الجدول رقم (13) أن القيم الناتجة إيجابية و0.01> Sig (2-tailed) في جميع العلاقات مع (الخضاب السكري، السكر على الريق، خمائر الكبد، خضاب الدم) وبالتالي هناك علاقة تناسب طردي بين مستويات الفيريتين وكل من المتغيرات إلا أن هذه العلاقة ضعيفة والأقوى بينها هو العلاقة مع قيم خضاب الدم.

ثانيا: علاقة الفيريتين مع الخضاب السكري والسكر الصباحي بعد حذف تأثير المتغيرات السابقة:

1: العلاقة بعد حذف تأثير مشعر كتلة الجسم BMI:

الجدول رقم (14) نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون الجزئي للفيريتين بالسكر الصباحي والخضاب السكري بعد حذف تأثير BMI لدى كامل العينة

Partial Correlations					
Control Variables			Ferritin	FBG	HbA1c
BMI	Ferritin	Correlation	1.000	0.152	0.206
		Significance (2-tailed)	-	0.080	0.017
		Df	0	132	132

نلاحظ من الجدول رقم (14) أن العلاقة الإحصائية بين مستويات الفيريتين والسكر على الريق قد زالت بعد حذف تأثير ال BMI باستخدام الاختبار الجزئي (Partial Correlation) حيث Sig (2-tailed) > 0.05، بينما استمرت العلاقة بين مستويات الفيريتين والخضاب السكري حيث Sig (2-tailed) <0.05.

2: العلاقة بعد حذف تأثير CRP:

الجدول رقم (15) نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون الجزئي للفيريتين بالسكر الصباحي والخضاب السكري بعد حذف تأثير CRP لدى كامل العينة

Partial Correlations					
Control Variables			Ferritin	FBG	HbA1c
CRP	Ferritin	Correlation	1.000	0.144	0.205
		Significance (2-tailed)	-	0.096	0.018
		df	0	132	132

كذلك هنا فإن الجدول رقم (15) يبين العلاقة الإحصائية بين مستويات الفيريتين والسكر على الريق قد زالت بعد حذف تأثير ال CRP باستخدام الاختبار الجزئي (Partial Correlation) حيث Sig (2-tailed) > 0.05، بينما استمرت العلاقة بين مستويات الفيريتين والخضاب السكري حيث Sig (2-tailed) < 0.05.

3: العلاقة بعد حذف تأثير خمائر الكبد ALT:

الجدول رقم (16) نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون الجزئي للفيريتين بالسكر الصباحي والخضاب السكري بعد حذف تأثير خمائر الكبد ALT لدى كامل العينة

Partial Correlations					
Control Variables			Ferritin	FBG	HbA1c
ALT	Ferritin	Correlation	1.000	0.120	0.176
		Significance (2-tailed)	-	0.168	0.042
		df	0	132	132

كذلك هنا كما يبين الجدول رقم (16) فإن العلاقة الإحصائية بين مستويات الفيريتين والسكر على الريق قد زالت بعد حذف تأثير خميرة الكبد ALT باستخدام الاختبار الجزئي (Partial Correlation) حيث Sig (2-tailed) > 0.05، بينما استمرت العلاقة بين مستويات الفيريتين والخضاب السكري حيث Sig (2-tailed) < 0.05.

مما سبق نستنتج أن العلاقة الطردية بين الفريتين والخضاب السكري مستقلة عن متغيرات الدراسة السابقة.

ثالثاً: العلاقة بين مستويات الفيريتين ومتغيرات الدراسة

1.عند مجموعة الحالة (مرضى الداء السكري نمط2)

الجدول رقم (17) نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون لمستويات الفيريتين بالمتغيرات المتعددة في الدراسة لدى عينة الحالة

مرضى السكري نمط 2		BMI	ALT	Ferritin	FBG	HbA1c	CRP	Hb	مدة السكري
Ferritin	Pearson Correlation	0.018	0.243*	1	0.291**	0.292**	0.174	0.265*	0.202
	Sig. (2-tailed)	0.869	0.028	-	0.008	0.008	0.118	0.016	0.081
	N	82	82	82	82	81	82	82	76

** الأهمية الاحصائية ≥0.01 * الأهمية الاحصائية ≤ 0.05

من خلال الجدول رقم (17) نلاحظ وجود علاقة طردية ضعيفة بين مستويات الفيريتين المصلية مع مستويات كل من خمائر الكبد ALT والسكر على الريق والخضاب السكري وخضاب الدم ، بينما لا توجد علاقة بين مستويات الفيريتين المصلية ومشعر كتلة الجسم أو CRP أو مدة الإصابة بالداء السكري وذلك عند عينة الحالة أي مرضى الداء السكري من النمط2.

2.عند مجموعة الشاهد (الأصحاء ظاهرياً)

الجدول رقم (18) نتائج اختبار ارتباط معامل بيرسون لمستويات الفيريتين بالمتغيرات المتعددة في الدراسة لدى عينة الشاهد

الأصحاء ظاهرياً		BMI	ALT	Ferritin	FBG	HbA1c	CRP	Hb
Ferritin	Pearson Correlation	0.233	0.379**	1	0.135	0.465**	0.297*	0.665**
	Sig. (2-tailed)	0.086	0.004	-	0.327	0.000	0.028	0.000
	N	55	55	55	55	54	55	55

** الأهمية الإحصائية ≥0.01

من خلال الجدول رقم (18) نلاحظ وجود علاقة طردية ضعيفة بين مستويات الفيريتين المصلية مع مستويات كل من خمائر الكبد ALT والخضاب السكري وCRP، وعلاقة طردية أقوى من سابقاتها مع خضاب الدم، بينما لا توجد علاقة بين مستويات الفيريتين المصلية ومشعر كتلة الجسم أو السكر على الريق وذلك عند عينة الشاهد أي الأشخاص الأصحاء ظاهرياً.

الفرضية الثالثة: العلاقة بين مستويات الفيريتين واختلاطات الداء السكري من النمط الثاني:

تمّت دراسة العلاقة بين مستويات الفيريتين المصلية والإصابة باختلاطات الداء السكري من النمط الثاني بأنواعها المختلفة، وذلك باستخدام طريقة كاي مربع بعد تقسيم مجموعة الحالة أي مرضى السكري من النمط الثاني.

الجدول رقم (19) نتائج اختبار كاي مربع في العلاقة بين مستويات الفيريتين المصلية واختلاطات السكري من النمط الثاني

	وجود الاختلاط	N	Mean Ferritin	Std. Deviation	P- value
اختلاطات عينية	لا يوجد	52	56.3000	35.02542	0.001
	يوجد	30	86.6153	46.34722	
اختلاطات كلوية	لا يوجد	52	59.4538	37.14576	0.02
	يوجد	30	81.1487	46.61625	
اختلاطات عصبية	لا يوجد	35	58.4457	34.77200	0.09
	يوجد	47	74.0523	45.76598	
اختلاطات وعائية	لا يوجد	42	59.5143	35.80767	0.08
	يوجد	40	75.6615	46.52869	

يوضح الجدول رقم (19) وجود علاقة هامة إحصائياً بين مستويات الفيريتين المصلي ووجود الاختلاط العيني حيث (P-value=0.001<0.05)، وكان متوسط الفيريتين عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني بوجود اختلاط عيني أعلى من نظرائهم دون وجود هذا الاختلاط.

وكذلك علاقة إحصائية هامة بين مستويات الفيريتين المصلي ووجود الاختلاطات الكلوية حيت (P-value=0.02<0.05)، وكذلك كان متوسط الفيريتين عند وجود الاختلاط الكلوي أعلى من عند عدم وجوده.

أما الاختلاطات العصبية والوعائية فلم يكن هناك علاقة ذات أهمية إحصائية لها مع مستويات الفيريتين المصلية بالرغم من أن متوسط مستويات الفيريتين كان أعلى عند وجود الاختلاط نسبة لعدم وجوده.

الجدول رقم (20) نتائج اختبار كاي مربع للعلاقة بين مشعرات ضبط الداء السكري ووجود اختلاطات الداء السكري من النمط الثاني

		وجود الاختلاط	N	Mean	Std. Deviation	P-value
اختلاطات عينية	FBG	لا يوجد	52	167.60	64.810	0.2
		يوجد	30	184.57	60.396	
	HbA1c	لا يوجد	52	7.940	1.7725	0.5
		يوجد	29	8.184	1.4213	
اختلاطات كلوية	FBG	لا يوجد	52	170.02	65.696	0.4
		يوجد	30	180.37	59.691	
	HbA1c	لا يوجد	52	7.974	1.7728	0.7
		يوجد	29	8.122	1.4294	
اختلاطات عصبية	FBG	لا يوجد	35	165.09	69.724	0.2
		يوجد	47	180.30	58.150	
	HbA1c	لا يوجد	35	7.882	2.0158	0.5
		يوجد	46	8.138	1.3203	
اختلاطات وعائية	FBG	لا يوجد	42	172.21	68.832	0.8
		يوجد	40	175.48	57.959	
	HbA1c	لا يوجد	42	8.009	1.9129	0.9
		يوجد	39	8.047	1.3362	

يوضح الجدول رقم (20) عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين مشعرات ضبط الداء السكري - هنا هما السكر على الريق والخضاب السكري- مع وجود الاختلاطات بأنواعها الأربعة، حيث P-value > 0.05 في جميع العلاقات الاحصائية، بالرغم من أن مستويات السكر على الريق والخضاب السكري كانت أعلى لدى وجود الاختلاط نسبة لعدم وجوده وذلك في جميع الاختلاطات المدروسة.

المناقشة:

تمّ البحث عن وجود علاقة بين مستويات الفيريتين المصلية والداء السكري من النمط الثاني من خلال دراسة وجود فروق إحصائية هامة بين قيم الفيريتين عند السكريين من النمط الثاني وعند الأصحاء ظاهرياً. تمّ ذلك بدراسة العلاقة بين الفيريتين والخضاب السكري لدى العينة ككل ولدى كل مجموعة على حده.

تبيّن هذه الدراسة عدم وجود فرق احصائي هام بين قيم الفيريتين المصلي لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني في مجموعة الحالة والأصحاء ظاهرياً في مجموعة الشاهد وذلك في المجموعتين بشكل عام، ولدى الرجال من الطرفين بشكل خاص، وكان متوسط قيم الفيريتين لدى الذكور الأصحاء أعلى منه لدى الذكور من مرضى الداء السكري، وقد يُفسر هذا بوجود بداية نقص حديد وظيفي لدى الذكور السكريين في هذه العينة. أي أنه لا يمكن استناداً إلى هذه الدراسة اعتماد مستوى الفيريتين المصلي كمشعر يوجه ارتفاعه لإمكانية وجود داء سكري عند الذكور بشكل عام.

ولكن بيّنت الدراسة الإحصائية وجود فرق احصائي هام بين قيم الفيريتين المصلي لدى النساء بشكل خاص، بين مجموعتي الحالة أي مريضات الداء السكري من النمط الثاني والشاهد الصحيحات ظاهرياً. وكان متوسط قيم الفيرتين المصلي أعلى لدى السكريات منه لدى الصحيحات. بالمقابل تمّت دراسة الفروق بين قيم الفيريتين المصلي لدى النساء السكريات قبل سن الضهي نسبة إلى ما بعد سن الضهي، وذلك لتفسير النتائج السابقة وعلاقتها بالعمر لأنّ الفيريتين مشعر متغير حسب العمر، وتبيّن عدم وجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين، وبالتالي يمكن تعميم النتيجة السابقة على كامل مجموعة النساء بشكل عام وبغضّ النظر عن العمر. أي استناداً لهذه الدراسة يمكننا اعتبار مستوى الفيريتين المصلي مشعراً قد يدل ارتفاعه على وجود داء سكري من النمط الثاني عند النساء بشكل عام.

ويمكن تفسير هذه العلاقة بكون مستويات الفيريتين أقل لدى النساء منها لدى الذكور وبالتالي فإن الارتكاس لأي محرض للفيريتين قد يؤدي لارتفاع ملحوظ أكثر، حيث الفرق بين الحد الوسطي الطبيعي عند النساء والارتكاس يعادل حوالي عشرة أضعاف، بينما تتقارب القيم الطبيعية لمستويات الفيريتين لدى الذكور مع القيم الارتكاسية، حيث الفرق بين الحد الوسطي الطبيعي والارتكاسي

يعادل حوالي خمسة أضعاف وبالتالي قد يكون الفرق أقل وضوحاً ونحتاج لعينات أكبر ودراسات لاحقة أكثر.

قامت العديد من الدراسات بمحاولة الربط بين الفيريتين والداء السكري من النمط الثاني وقدم بعضها نتائج إيجابية أحياناً كما في الدراسات التحليلية (Meta-analysis) الأكبر حول هذا الموضوع وهي Kunutsor وزملاؤه في المملكة المتحدة[27] وBao W وزملاؤه في الصين[28] و Zhao وزملاؤه في الولايات المتحدة الأمريكية[29]. حيث تظهر هذه الدراسات التحليلية من مراجعة نتائج الدراسات المجراة حول هذا الموضوع وإعادة تحليلها إحصائياً أنّ ارتفاع مستويات الفيريتين المصلي قد تفيد في الدلالة على خطورة الإصابة بالداء السكري من النمط الثاني، وأن العلاج أو الحمية في سبيل تخفيض هذه المستويات قد يفيد في الوقاية من هذه الإصابة، ولكن لم تكن هذه الخطورة مهمة لدى الذين يعالجون بمركبات الحديد عبر الطريق الفموي، وبقي الخلاف بينهم موجوداً حول الوارد الغذائي وتأثيره حسب مصدره إن كان من الحديد الناتج عن الخضاب (حديد الهيم) أو من مصدر آخر.

أو قدمت بعض الدراسات نتائج سلبية مثل دراسة Sharifi وزملائه في إيران [46] وهي دراسة حالة شاهد لم تجد أي علاقة بين المستويات المصلية للفيريتين والداء السكري من النمط الثاني. واختلفت نتائج دراسات أخرى حسب الجنس مثل دراسة Dekker وزملائه في هولندا[47] ودراسة Shi وزملائه في الصين [48] وهذا النتائج كانت إحصائياً لصالح الإناث في كلا الدراستين، حيث كانت مستويات الفيريتين المصلي أعلى لدى الإناث السكريات منها لدى الإناث الصحيحات وبفروق ذات أهمية إحصائية، رغم أن مستويات الفيريتين لديهنّ كانت أقل من الذكور بشكل عام، ولكن هذه العلاقة في دراسة Dekker كانت متعلقة بالعرق حيث كانت هذه العلاقة أقوى لدى الإناث السورينيميات نسبة للهولنديات و لم تكن هذه العلاقة موجودة عند الرجال بمختلف الأعمار والأعراق، بينما لم يتمكن Shi في الصين من تفسير النتائج ولذلك دعا لدراسة تراكم الحديد عند الأشخاص الطبيعيين.

لا يمكن تفسير طبيعة العلاقة بين مستويات الفيريتين المصلي والداء السكري من النمط الثاني لدى الإناث في دراستنا، فقد يكون الفيريتين أحد المشعرات السببية في حصول السكري من النمط الثاني، أو قد يكون أحد المشعرات الفيزيولوجية المتغيرة كنتيجة للإصابة بالداء السكري من النمط الثاني وما تسببه مقاومة الأنسولين المحيطية والالتهاب تحت السريري الكامن في الجسم خلال هذه الإمراضية بالكامل.

باعتبار أن العديد من الدراسات العالمية قامت بدراسة العلاقة بين مستويات الفيريتين المصلي وقيم الخضاب السكري لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني قبل وبعد تعديل تأثير العوامل الأخرى في الدراسة، فجاءت بعض النتائج بعلاقة إيجابية [42، 49-50]، وبعضها سلبية[22،46]. لذلك تمّ في الدراسة الحالية إعادة دراسة العلاقة بين مستويات الفيريتين المصلية والخضاب السكري بوجود هذه المتغيرات (ALT, CRP, FBG, BMI, مدة السكري) وبعد حذفها تباعاً. كانت العلاقة بينهما علاقة طردية ضعيفة ولكن ثابتة بعد حذف تأثير المتغيرات المختلفة، وهي علاقة موجودة في كلا المجموعتين (الحالة والشاهد) عند دراستهما كل على حده.

هذا التناسب بين الخضاب السكري ومستويات الفيريتين قد يسمح بأن يكون الفيريتين المصلي مشعراً يدل على درجة ضبط الداء السكري طويل الأمد لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني، ومشعر يدل على خطورة الإصابة بالداء السكري من النمط الثاني أو متلازمة ما قبل الداء السكري، بينما لا يدل الفيريتين على الضبط قصير الأمد أو الحالي للسكر كون علاقته بالسكر على الريق زالت بزوال تأثير بقية متغيرات الدراسة. قد تُفسر هذه النتائج بكون الفيريتين بروتين يدخل في عمليات الغلكزة داخل الخلوية وله ارتباط بالسكر بنسبة ثابتة (70%).

عند مقارنة دراستنا مع دراسة Ford and Cogswell [49] في الولايات المتحدة نلاحظ أننا حصلنا على نفس النتائج من حيث علاقة التناسب الطردي بين الفيريتين والخضاب السكري وذلك بعد إزالة تأثير العوامل المرافقة في الدراسة، إلا أنهما قاما بدراسة العلاقة مع مستويات الأنسولين المصلية وبالتالي اثبات علاقة إضافية بالمقاومة للأنسولين. ولكن ورغم أنهما قاما بدراسة مستويات اشباع الترانسفيرين المصلي لدى كامل العينة لم يتمكنا من اثبات أن ارتفاع مستويات الفيريتين ناتج عن ارتفاع مخزون الحديد في الجسم أو ناجم عن ارتكاس تحت التهابي.

كذلك حصلنا على نتائج مشابهة لنتائج S.Raj [50] في الهند ولكنه وجد علاقة طردية ثابتة أيضاً بعد حذف بقية تأثيرات متغيرات الدراسة لمستويات الفيريتين المصلية مع السكر على الريق، بينما زالت لدينا هذه العلاقة بعد حذف تأثير المتغيرات في الدراسة. يمكن تفسير هذه الفروق الإحصائية بالصغر النسبي لحجم العينات المدروسة وبكون السكر على الريق لا يتناسب دوماً مع الخضاب السكري، وقد تكون دراسة العلاقة هنا مع متوسط قيم سكر الدم في مرات قادمة أكثر دقة.

وفي القسم الأخير من الدراسة الإحصائية وجدنا علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين المصلية وتواجد الاختلاطات العينية والكلوية خاصةً دوناً عن الاختلاطات العصبية والوعائية. وبالتالي

يمكن أن نستنتج أن مستويات الفيريتين المصلي قد تستخدم كمشعر للإصابة بالاختلاطات العينية والكلوية فقط للداء السكري من النمط الثاني.

قد نتمكن من تفسير ذلك بكون الاختبارات الماسحة للاختلاطات العينية والكلوية موضوعية أكثر (objective) من الاختبارات الماسحة المستخدمة في دراستنا للاختلاطات العصبية والوعائية والتي تعتبر شخصية أكثر (subjective)، مثل اختبار الرنانة والحس الحروري و المونوفيلامنت 10غ في المسح العصبي التي تعتبر شخصية للمريض، وكذلك مثل دوبلر أوعية الطرفين السفليين التي تعتبر شخصية للطبيب الذي أجرى الاختبار، وبالتالي تكون النتائج أقل دقة منها لو استخدمنا تخطيط الأعصاب في التقييم العصبي وتصوير الأوعية الظليل في التقييم الوعائي ذوي التكلفة المادية العالية والتي لم نتمكن من تحملها ضمن هذه الدراسة. أما التقييم الكلوي فكان يعتمد على نتائج مخبرية سواء لتشخيص بيلة الألبومين المجهرية أو معدل الإطراح الكلوي، كذلك التقييم العيني المعتمد على فحص قعر العين من قبل أخصائي وفي بعض الأحيان تصوير أوعية الشبكية الظليل.

بالمقابل لم نجد علاقة هامة إحصائياً بين مشعرات ضبط الداء السكري، وهنا كانت هذه المشعرات هي السكر على الريق والخضاب السكري، مع وجود الاختلاطات بمختلف أنواعها، وبالتالي يمكن أن نستنتج أن مستويات الفيريتين المصلي قد تستخدم كمشعر للإصابة بالاختلاطات العينية والكلوية للداء السكري من النمط الثاني بشكل مستقل عن مشعرات ضبط الداء السكري. هذا ما يمكن تفسيره بوجود ذاكرة السكري، حيث باعتبار أن دراستنا هي دراسة مقطعية عرضية تدرس العلاقات ضمن فترة معينة من الزمن بالتالي فإن النتائج التي حصلنا عليها للسكر على الريق تدل على ضبط السكر خلال هذه الفترة وبوجود الخضاب السكري تدل على الأربعة أشهر السابقة على الأكثر، أما اختلاطات الداء السكري تحتاج لفترة أطول، فقد تكون بدأت قبل الكشف عن الداء السكري لدى المريض بالمجمل أو حصلت خلال فترات سابقة بوجود ضبط سيء سابق، وتحسّن مشعرات ضبط الداء السكري لا يؤدي لتراجع أي من الاختلاطات التي بدأت أصلاً.

أما مستويات الفيريتين المصلي فقد عبرت عن هذين الاختلاطين (العيني والكلوي) بشكل مستقل عن ضبط الداء السكري، قد نفسر ذلك بوجود عوامل مباشرة لتأثير مستويات الفيريتين على النسج الهدفية لهذه الاختلاطات:

تعتبر الشبكية الصباغية في العين المكان الأبرز لاصطناع الترانسفيرين [31] حيث أنه يحمي الشبكية من الشدة التأكسدية كون ارتباطه مع ذرات الحديد لا يُحدث فعالية تأكسدية. ولكن في

اعتلال الشبكية السكري تكون كمية الحديد 2.5 ضعف الكمية الطبيعية [52] وهذه الكمية أعلى من قدرة الترانسفيرين على الربط وبالتالي يبدأ مفعول الشدة التأكسدية لذرات الحديد بالظهور. يتمّ تفسير هذا الارتفاع بالعديد من الآليات [36]:

- فارتفاع السكر بحد ذاته يؤدي لبعثرة جزيئات الهيم خارج الهيموغلوبين والميوغلوبين وبالتالي انتشار جزيئات الحديد الحر، كذلك نزوف الشبكية أو الجسم الزجاجي تسبب ارتفاع مستويات الحديد التي قد تسرع في تطور اعتلال الشبكية المنمّي.
- بالإضافة لذلك فإن مستويات حلقة الرينين أنجيوتنسين حتى الوصول للأنجيوتنسين II تكون مرتفعة في العين في اعتلال الشبكية السكري، وهذه النقطة هامة لأن الأنجيوتنسين II يحرض زيادة التعبير الموضعي لبروتينات استقلاب الحديد ومستقبلاتها مثل (TFRC, DMTI, hepcidin, Ferroportien) مما يسهل ادخال الحديد إلى داخل هذه الخلايا.

أما بالنسبة لاعتلال الكلية السكري فبالإضافة لارتفاع كميات الجسيمات الحالة المليئة بالحديد في الأنبوب القريب للكبة الكلوية تمّ إيجاد علاقة بين طفرة البروتين HFE وتسارع ظهور اعتلال الكلية السكري. وفي دراسة صغيرة (non Randomised-open label) [53] شملت 38 مريضاً مصابين باعتلال الكلية السكري، عولجوا بخالبات الحديد (Iron Chelator) لمدة تصل حتى تسعة أشهر، لوحظ بعدها تراجع في مستويات الألبومين في بول 24 ساعة مع تراجع النسبة ألبومين/كرياتينين في العينة العشوائية وبقيت وظيفة الكلية ثابتة. وكما نلاحظ في الجدول (21)، نتائج جزء من الدراسات التي درست تأثير تخفيض مستويات الحديد في الجسم على الداء السكري والأمراض الاستقلابية المرافقة للمقاومة الأنسولين، سواء بتحسن إفراز الأنسولين أو بتراجع درجة المقاومة الأنسولين وصولاً إلى تحسن في أرقام الخضاب السكري بشكل مباشر. ولا نزال نحتاج دراسات أكبر حول التأثير على اعتلال الكلية السكري بالخاصة.

الجدول رقم (21): الدراسات العالمية لتأثير الحديد على الأمراض الاستقلابية المزمنة

الدراسة	تصميم الدراسة	الاضطراب/ عدد العينة	العلاج	النتائج
Equitani et al (54) **2008**	Interventional study	تشحم كبد غير كحولي ومتلازمة استقلابية وطفرة HFE N=17 (9 with DM2)	جلسة فصادة دم أو فصادة كريات حمر كل أسبوعين	تحسن في إفراز الأنسولين وفي المقاومة المحيطية للأنسولين. تحسن في معيار تشمع الكبد NAFLD
Fernandez-Real et al(55) **2002**	Randomised controlled intervention study	فيريتين أعلى من الحد الطبيعي لدى مرضى سكري نمط ثاني N=25	ثلاث جلسات فصادة بفارق أسبوعين مقابل مراقبة فقط	تحسن في افراز الأنسولين وفي المقاومة للأنسولين وتراجع بقيم الخضاب السكري
Valenti et al (56) **2011**	Observational study	تشمع كبد غير كحولي N=198	جلسات فصادة مقابل مراقبة فقط	عودة الحساسية للأنسولين للطبيعي وعودة خمائر الكبد للطبيعي

الاستنتاجات والتوصيات:

رغم أن الدراسة الحالية لم تثبت فرضية ارتفاع المستويات المصلية للفيريتين لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني، إلا في مجموعة النساء حيث وجدت فروق هامة إحصائياً في مستويات الفيرتين عند السكريات نسبة إليها عند الصحيحات، فإنها تدعم العلاقة الإيجابية بين مستويات الفيريتين المصلية وأحد أهم مشعرات ضبط الداء السكري من النمط الثاني وهو الخضاب السكري، لدى مرضى الداء السكري، وبالتالي قد يدل ارتفاعه على عدم الضبط لدى هؤلاء المرضى.

نقترح مراقبة مجموعتي الدراسة بعد 5 سنوات، ودراسة العلاقة بين قيم الفيريتين المصلية لديهم الآن وحينها مع تطور داء سكري أو ما قبل الداء السكري (عند مجموعة الشاهد)، ومع نسبة ضبط الداء السكري واختلاطاته (عند مجموعة الحالة). كما نقترح إعادة الدراسة نفسها على مجموعات متعددة أخرى أو أكبر تعداداً، بحيث نتمكن من عكس صورة أفضل عن المجتمع بالكامل.

نقترح إجراء الدراسة نفسها على عينة من مرضى الداء السكري المصابين منذ أكثر من 10 سنوات بشكل خاص، ولذلك لوجود بعض الدراسات التي تقترح وجود علاقة عكسية بين مستويات الفيريتين المصلية والخضاب السكري لدى هذه الفئة من المرضى [22].

نقترح إجراء دراسة لانتشار فقر الدم لدى مرضى السكري من النمط الثاني، سواءً فقر الدم الناجم عن المرض المزمن أو أي نوع آخر من أنواع فقر الدم، كذلك دراسة نقص الحديد الوظيفي لدى هذه المجموعات، ودراسة تأثير هذه الناحية على الدراسة الحالية أيضاً.

ينصح بتوعية المرضى المعالجين بتعويض الحديد بالمراجعة المناسبة للطبيب وعدم الاستمرار بتناول الحديد لفترات طويلة ظناً منهم أنه مقويات فقط، فرغم أن العلاقة بين تراكم الحديد والداء السكري لم تقر بعد ولكن المضار الفيزيولوجية لهذا التراكم كثيرة [15، 21، 32] وكافية لدفعنا للاهتمام بهذه الناحية.

نقترح إجراء دراسة انتشار فقر الدم بعوز الحديد ونقص الحديد تحت السريري في سوريا، وتحديد تأثير هذا الانتشار على الدراسة الحالية. حيث أن المعطيات السريرية بشكل عام قد تشير للانتشار الكبير لعوز الحديد لدى المرضى المراجعين. ولكن لا يوجد دراسة توثق هذا الانتشار وبالتالي لا يمكن استخدام هذا العامل بشكل عملي في الدراسة، ويكتفى بالإشارة إليه. وفي الدراسة المقترحة يمكن وضع حد أعلى جديد للفيريتين يخص مجتمعنا، وبالتالي إعادة دراستنا الحالية بحسب هذه القيم الجديدة.

محددات الدراسة

رغم شيوع الداء السكري نمط 2 ووفرة الأصحاء ظاهرياً كانت العينة صغيرة العدد نسبياً وذلك بسبب عدم التمكن من إجراء المعايرات لعدد أكبر لعدم توافر الكم الكافي من المواد وصعوبة تأمينها. وبالتالي لا يمكن أن تعمم نتائج هذه الدراسة على كامل المجتمع السوري، ليس لصغر حجم العينة فحسب وإنما لأنها أجريت في مركز طبي واحد.

الجدول رقم (22) المقارنة مع الدراسات العالمية				
الدراسة	المكان	الزمان	حجم العينة ومواصفاتها	النتائج
الدراسة الحالية	سوريا	2015-2014	82حالة من مرضى السكري نمط2 56 شاهد من الأصحاء ظاهرياً (حالة-شاهد) (مقطعية عرضية)	فروق هامة بين الفيريتين لدى النساء بين الحالة والشاهد. بينما لا فروق هامة بين الذكور. علاقة طردية بين الفيريتين والخضاب السكري في كامل العينة. علاقة إيجابية بين الفيريتين والاختلاطات العينية والكلوية للسكري النمط2
L.H. Dekker et al [47]	هولندا	2003-2001	508 هولندي عرق أبيض 597 عرق أفريقي 339 عرق أصفر سورينام (مقطعية عرضية)	علاقة إيجابية بين ارتفاع مستويات الفيريتين والداء السكري والسكر القاعدي لدى النساء من مختلف الأعراق. لا علاقة بينهما عند الرجال.
Zumin Shi et al [48]	الصين	2006-2002	2849 مشارك من النساء والرجال (مقطعية عرضية)	وجدت علاقة إيجابية بين الفيريتين والوارد الغذائي من الحديد على التوالي لدى النساء مع خطورة الإصابة بالداء السكري. كانت هذه العلاقة لدى الرجال غير هامة احصائياً.
Ford and Cogswell [49]	الولايات الأميركية المتحدة	1999	9684 مشارك من الرجال والنساء (مقطعية عرضية)	علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين والسكر القاعدي والخضاب السكري والأنسولين المصلي.
S.Raj et all [50]	الهند	2013	86 مشارك من مرضى الداء السكري نمط2 (مقطعية عرضية)	علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين المصلية والخضاب السكري والسكر القاعدي.
F. Sharifi et al [46]	إيران	2004	97حالة من مرضى سكري نمط2 94 شاهد من الأصحاء ظاهرياً (حالة-شاهد)	لا علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين المصلية والخضاب السكري لدى كلا الجنسين.

B. Batchuluun et al [43]	منغوليا	2013	99 مريض سكري نمط2 99 شاهد من الأصحاء ظاهرياً (حالة-شاهد)	علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين المصلية والخضاب السكري وهذه العلاقة أقوى في مجموعة النساء.
(EPIC)-Potsdam study [52]	أوروبا	2012-2005	27,548 عينة مأخوذة من الدراسة المستقبلية الأوروبية للتغذية والأورام (مستقبلية)	علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين المصلية وخطورة الإصابة بالداء السكري (العلاقة مستقلة عن بقية عوامل الخطورة المعروفة للداء السكري)
(ARIC) Study [26]	الولايات الأميركية المتحدة	2006	599 مريض داء سكري نمط ثاني 690 شاهد من الأصحاء ظاهرياً (حالة-شاهد) وكلها مأخوذة من دراسة خطورة الإصابة بالتصلب العصيدي	علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين المصلية والإصابة بالداء السكري نمط2
Canturk et al [42]	تركيا	2003	329 حالة من مرضى السكري نمط2 269 شاهد من الأصحاء ظاهرياً	هناك علاقة إيجابية بين مستويات الفيريتين المصلي ومشعرات ضبط الداء السكري (سكر الدم، الخضاب السكري) من جهة وعلاقة إيجابية مع اعتلال الشبكية السكري من جهة أخرى

الخلاصة

مستويات فيريتين المصل عند مرضى الداء السكري نمط 2 وعند الأشخاص الأصحّاء ظاهرياً

يصيب الداء السكري من النمط الثاني مرضى الهيموكروماتوز في مراحله الأولى أو درجاته الخفيفة وذلك قبل التخرب التام لخلايا بيتا البنكرياسية المفرزة للأنسولين، مما دعا لإجراء دراسات اقترحت وجود علاقة إيجابية بين تراكم الحديد في الجسم والإصابة بالداء السكري من النمط الثاني. وكان الفيريتين المصلي المشعر الأفضل لتقدير تراكم الحديد في الجسم، فهو الجزء الإفرازي للبروتين الرابط للحديد داخل الخلايا، وبالتالي يعكس المخزون الحقيقي للحديد في كامل الجسم وليس فقط الجزء المصلي منه كما الترانسفيرين.

تمّ إجراء دراسة مقطعية عرضية، حالة-شاهد، بهدف المقارنة بين مستويات الفيريتين عند عينة من الأصحاء ظاهرياً (55) وعينة من المصابين بالداء السكري من النمط الثاني (82).

تبين عدم وجود فروق هامة إحصائياً بين قيم الفيريتين المصلي بين الذكور في مجموعتي الحالة والشاهد، أما عند الإناث فقد كان الفريتين أعلى بشكل هام إحصائياً عند المصابات بالداء السكري نمط 2 نسبة للإناث الصحيحات في مجموعة الشاهد.

تبين وجود علاقة إيجابية لمستويات الفيريتين المصلية مع الخضاب السكري في كامل العينة، وهذه العلاقة ثابتة بعد حذف تأثير المتغيرات الأخرى في الدراسة. أما مع مستويات السكر على الريق فلم تكن هذه العلاقة موجودة.

تبين وجود علاقة إيجابية للفيريتين مع اختلاطات الداء السكري من النمط الثاني العينية والكلوية وهذه العلاقة مستقلة عن بقية مشعرات ضبط الداء السكري في الدراسة وهي الخضاب السكري والسكر على الريق.

كلمات مفتاحية: مستويات الفيريتين، الداء السكري من النمط 2، سوريا.

Abstract

Serum ferritin level in patients with Type 2 diabetes and in apparently healthy people.

A positive relation between iron overload and Diabetes type 2 has been noticed. Hemochromatosis patients suffer from Diabetes type 2 before the beginning of the other signs and symptoms of the basic disease and the damage of beta cells.

The best index to reflect iron overload in the body was Serum Ferritin, which is the secretory portion of the intracellular iron binding protein. Serum ferritin reflects both intracellular and serum iron load.

A cross-sectional, case-control study was conducted to find the relation between serum ferritin levels in type 2 diabetic patients and in apparently healthy people.

There was no significant difference in serum ferritin levels between all participants in the two groups, no difference between males in the two groups, but an important difference was found between females with diabetes type 2 and normal females.

There was a positive relation between serum ferritin and HbA1c in every group in the study, and this relation was fixed after removing the effects of other factors like BMI and fasting glucose value.

There was a positive relation between serum ferritin and diabetic retinopathy and diabetic nephropathy, this relation is independent of the other control variants in this study (HbA1c and FBG).

Keywords: Syria, Ferritin, Diabetes Type 2.

ملحق رقم 1

7. تاريخ الداء السكري:

أول ذكر للداء السكري في التاريخ كان في عام 1550 قبل الميلاد من قبل المصريين القدماء، حيث وصفوا مرضاً مزمناً يتصف بتعدد البيلات، تبعهم الهنود في القرن الخامس قبل الميلاد حيث وصفوا التعرق "الحلو"، وميزوا نمطين من الأشخاص حسب الوزن واستجابة كل منهم للأمراض المختلفة. أول من أطلق تسمية الداء السكري هو أرسطو، واستمده من المعنى اليوناني "للعبور" بسبب الأعراض البولية [2]. في القرن العاشر للميلاد وصف ابن سينا البول الحلو للمصابين بالداء السكري عبر تذوقه، كما وصف القرحات المتموتة للقدم واضطراب الفعالية الجنسية كاختلاطات للداء السكري [57]. في نهاية القرن الثامن عشر أعطى جون رولو للسكري اسم (Diabetes Mellitus) بمعنى ما يعبر "أي البول" كالعسل للتميز بينه وبين (Diabetes Insipidus) أي عديم الطعم للبول الناتج في البيلة التفهة. في القرن التاسع عشر وصف كلود برنارد اختزان السكر في الكبد على شكل غليكوجين[58].

في عام 1869 اكتشف بول لانجرهانس الجزر المفرزة للأنسولين في البنكرياس والتي أطلق عليها اسمه من قبل ادوارد غوستاف لاجيز في عام 1893 حيث أثبت أن جزر لانجرهانس هي الغدة الصماء في البنكرياس [58].

في عام 1920 اكتشف مجموعة علماء (بانتينغ، بيست، كوليب وماكلويد) الأنسولين لأول مرة في تورنتو [59].

تلا ذلك منذ عام 1940 محاولات بدء العلاج بالأنسولين ذو الأنماط الحيوانية ومحاولة استخلاصه وتحسينه حتى عام 1980 حيث تمّ التعريف بالأنسولين الإنساني المركب للمرة الأولى [60].

ثم في عام 1956 انطلاق مشابهات الأنسولين، التي شكلت ثورة في تاريخ الداء السكري [61].

- بدأ أول تصنيف من قبل منظمة الصحة العالمية WHO (World Health Organization) في عام 1980 وتمّ التأكيد عليه في عام 1985، حيث قُسم سببياً إلى سكري معتمد على الأنسولين IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus) وسكري غير معتمد على الأنسولين NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus)[8].

تحول هذا التصنيف في عام 1996 إلى نمط أول شبابي ونمط ثاني كهلي. وأضيفت في 1999 بقية تصنيفات الداء السكري معتمدة السببيات بعد اكتشاف العوامل المناعية للإصابة بالسكري من النمط الأول، والطفرات المسببة للأنماط المختلفة من السكري الكهلي ذو البدء الباكر MODY(1-4) (Maturity onset Diabetes of the Young)، والسكري الحملي والسكري المحدث بالأمراض الانتانية كالنكاف. واستمرت نفس التصانيف في عام 2006[62].

الجدول رقم23: تصنيف الداء السكري من قبل منظمة الصحة العالمية 2006 [8-62]

Type 1 diabetes (β-cell destruction)
- Immune mediated
- Idiopathic
- Formerly insulin-dependent diabetes

Type 2 diabetes
- Insulin resistance with inadequate insulin secretion
- Formerly non–insulin-dependent diabetes

Secondary diabetes
- Diabetes secondary to pancreatic disease:
  - Chronic pancreatitis
  - Haemochromatosis
  - Pancreatic surgery or trauma
  - Cystic fibrosis
- Diabetes secondary to endocrine disease:
  - Acromegaly
  - Cushing syndrome
  - Phaeochromocytoma
- Diabetes secondary to drugs and chemicals:
  - Glucocorticoids
  - Diuretics
  - Antipsychotics
  - β-blockers
- Diabetes secondary to genetic abnormalities:
  - Genetic defects of β-cell function:
    - MODY (maturity-onset diabetes of the young):
      - Glucokinase mutations
      - Hepatic nuclear factor mutations
      - Insulin promoter factor 1 mutations
    - GATA6 mutations (neonatal diabetes)
    - Mitochondrial DNA 3243 mutation
  - Genetic defects of insulin action:
    - Leprechaunism
    - Type A insulin resistance
    - Rabson–Mendenhall syndrome
    - Lipoatrophic diabetes
  - Other genetic syndromes:
    - Down syndrome
    - Prader–Willi syndrome
    - DIDMOAD (Wolfram) syndrome
- Infections:
  - Congenital rubella
  - Cytomegalovirus
  - Mumps

Gestational diabetes

المراجع

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium International Diabetes Federation, 2015. http://www.diabetesatlas.org. Retrieved August 13, 2016.

2. Hanley R, Neil A. Chapter 11, Overview of Diabetes. Essential Endocrinology and Diabetes. 6th ed., pp: 235-255, Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2012.

3. Classification and Diagnosis of Diabetes /American Diabetes Association /Diabetes Care 2016 Jan; 39(Supplement 1): S13-S22. http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S005

4. Cardiovascular Disease and Risk Management /American Diabetes Association/ Diabetes Care 2016 Jan; 39(Supplement 1): S60-S71. http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S011

5. Microvascular Complications and Foot Care / American Diabetes Association/ Diabetes Care 2016 Jan; 39(Supplement 1): S72-S80. http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S012

6. Glycemic Targets /American Diabetes Association/ Diabetes Care 2016 Jan; 39 (Supplement 1): S39-S46. http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S008

7. Williams RH, Melmed S, Larsen PR, Kronenberg HM, Polonsky KS, Achermann JC. Chapter 31,Type 2 Diabetes Mellitus. In Williams Textbook of Endocrinology 13th ed., pp: 1386-1393. Philadelphia: Elsevier; 2016.

8. Classification and diagnosis. Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes. January 2009:724-730. doi:10.1093/med/9780198567394.003.0111.

9. Management of Diabetes in Pregnancy/ American Diabetes Association/ Diabetes Care 2016 Jan; 39(Supplement 1): S94-S98. http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S015

10. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook D. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. JAMA. 2008;300(24):2886-2897. doi:10.1001/jama.2008

11. Meigs JM. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). Retrieved June 26, 2016. http://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x?source=search_result.886.

12. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes/American Diabetes Association/Diabetes Care 2016 Jan; 39(Supplement 1): S47-S51. http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S009

13. Mcgarry JD. Banting Lecture 2001: Dysregulation of Fatty Acid Metabolism in the Etiology of Type 2 Diabetes. Diabetes. 2002;51(1):7-18. doi:10.2337/diabetes.51.1.7.

14. Regulation of iron balance. Regulation of iron balance. http://www.uptodate.com/contents/regulation-of-iron-balance?source=search_result. Accessed July 28, 2016.

15. Shrier S, Bacon B. Iron overload syndromes other than hereditary hemochromatosis. Retrieved June 26, 2016. From http://www.uptodate.com/contents/iron-overload-syndromes-other-than-hereditary-hemochromatosis?source=search_result.

16. Finch CA, Stray S, Huebers H A, Bellotti V, Lipschitz D A, Cook J D, Pippard M J. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. West J Med 1986; 145:657.

17. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Retrieved April 21, 2016. http://www.who.int/. 2016. Available at: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf.

18. Shrier S, Bacon B. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. Retrieved June 26, 2016. From http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hereditary-hemochromatosis?source=search_result.

19. Conte D, Manachino D, Colli A, Guala A, Aimo G, Andreoletti M, Corsetti M, Fraquelli M. Prevalence of Genetic Hemochromatosis in a Cohort of Italian Patients with Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 1998;128:370-373. doi:10.7326/0003-4819-128-5-199803010-00005

20. Pinsky L, Burke W, Imperatore G. Diabetes and HFE mutations: Cause or coincidence? West J Med, 176(2), 114-115.

21. Iron Disorders Institute; Iron overload. (n.d.). Retrieved June 2016. From www.Irondisorders.org/Iron overload

22. Kundu D, Mandal T, Ghosh E, Ray D, Roy A, Bandyopadhyay U. Relation of iron stores to oxidative stress in type 2 diabetes. Nigerian Journal of Clinical Practice Niger J Clin Pract. 2013;16(1):100. doi:10.4103/1119-3077.106776.

23. Fernandez-Real JM. Iron Stores, Blood Donation, and Insulin Sensitivity and Secretion. Clinical Chemistry. 2005;51(7):1201-1205. doi:10.1373/clinchem.2004.046847.

24. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. Brit Med J 1998; 317: 727-.

25. Jung CH, Lee MJ, Hwang JY, Jang JE, Leem J, Park J-Y, J B Lee, H K Kim , W J Le. Elevated Serum Ferritin Level Is Associated with the Incident Type 2 Diabetes in Healthy Korean Men: A 4 Year Longitudinal Study. PLoS ONE. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0075250.

26. Jehn ML, Guallar E, Clark JM, Couper D, Duncan B, Ballantyne C M, Hoogeveen R C, Harris Z L, Pankow J S. A Prospective Study of Plasma Ferritin Level and Incident Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. American Journal of Epidemiology. 2007;165(9):1047-1054. doi:10.1093/aje/kwk093.

27. Kunutsor S, Apekey T, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. Diabetes Metab Res Rev. Epub 2013 Feb 4.

28. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores,and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.BMC Med. 2012;10:119

29. Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Huang Z, Tian H. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analyses. PLoS ONE. 2012;7:e41641

30. Mantzoros C. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. Retrieved June 26, 2016. http://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?source=search_result

31. J.M.Fernández-Real, M. Manco. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases, The Lancet Diabetes and Endocrinology, Volume 2, No. 6, p513–526, June 2014

32. Rajpathak S, Crandall J, Wylie-Rosett J, Kabat G, Rohan T, Hu F . The role of iron in type 2 diabetes in humans. Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2008,671-681. doi:10.1016/j.bbagen.2008.04.005

33. Hudson DM, Curtis SB, Smith VC, Griffiths TAM, Wong AYK, Scudamore CH, Buchan AM, Macgillivray RT. Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic -cells. AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology. 2009;298(3). doi:10.1152/ajpgi.00453.2009.

34. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. Cell Metab 2013; 17: 329–41.

35. Cheng HL, Bryant C, Cook R, O'Connor H, Rooney K, Steinbeck K. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. Obes Rev 2012; 13: 150–61.

36. Retinitis: Ciudin A, Hernández C, Simó R. Iron overload in diabetic retinopathy: a cause or a consequence of impaired mechanisms? Exp Diabetes Res 2010; 2010: 714108.

37. Loebstein R, Lehotay DC, Luo X, Bartfay W, Tyler B, Sher GD. Diabetic nephropathy in hypertransfused patients with β-thalassemia: the role of oxidative stress. Diabetes Care 1998; 21: 1306–09

38. Nankivell BJ, Tay YC, Boadle RA, Harris DC. Lysosomal iron accumulation in diabetic nephropathy. Ren Fail 1994; 16: 367–81.

39. Sullivan JL. Stored iron and vascular reactivity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1532–35.

40. Schröder N, Figueiredo LS, de Lima MN. Role of brain iron accumulation in cognitive dysfunction: evidence from animal models and human studies. J Alzheimers Dis 2013; 34: 797–812.

41. Kaye TB, Guay AT. Increased Serum Ferritin Levels in Patients With Diabetes Mellitus. Mayo Clinic Proceedings. 1994;69(5):498-499. doi:10.1016/s0025-6196(12)61655-3.

42. Canturk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ. Serum Ferritin Levels in Poorly- and Well-Controlled Diabetes Mellitus. Endocrine Research. 2003;29(3):299-306. doi:10.1081/erc-120025037.

43. Kim N, Oh J, Choi K, Kim Y, Baik S, Choi D, Kim S. Serum ferritin in healthy subjects and type 2 diabetic patients. Yonsei Medical Journal Yonsei Med J. 2000;41(3):387. doi:10.3349/ymj.2000.41.3.387.

44. Batchuluun B, Matsumata T, Batchuluun B, Erdenebileg N, Tsagaantsooj G, Boldbaatar K, Khasag A. Serum ferritin level is higher in poorly controlled patients with Type 2 diabetes and people without diabetes, aged over 55 years. Diabet Med Diabetic Medicine. 2013;31(4):419-424. doi:10.1111/dme.12343

45. mini VIDAS. bioMérieux Clinical Diagnostics. http://www.biomerieux-diagnostics.com/mini-vidas. Accessed August 18, 2016.

46. Sharifi F, Sazandeh Sh. SERUM FERRITIN IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ITS RELATIONSHIP WITH HbA1c. Acta Medica Iranica, 42 (2): 142-145; 2004

47. Dekker L, Nicolaou M, van der A D, Busschers WB, Brewster LM, Snijder MB, Stronks K, Valkengoed IGMV. Sex Differences in the Association Between Serum Ferritin and Fasting Glucose in Type 2 Diabetes Among South Asian Surinamese, African Surinamese, and Ethnic Dutch: The population-based SUNSET study. Diabetes Care. 2012;36(4):965-971. doi:10.2337/dc12-1243.

48. Shi Z, Hu X, Yuan B, Pan X, Meyer HE, Holmboe-Ottesen G. Association Between Serum Ferritin, Hemoglobin, Iron Intake, and Diabetes in Adults in Jiangsu, China. Diabetes Care. 2006;29(8):1878-1883. . doi:10.2337/dc06-0327.

49. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. Diabetes Care 1999; 22: 1978-83.

50. Raj S, Rajan G. Correlation between elevated serum ferritin and HbA1c in type 2 diabetes mellitus. Int J Res Med Sci International Journal of Research in Medical Sciences. 2013;1(1):12. doi:10.5455/2320-6012.ijrms20130203.

51. Montonen J, Boeing H, Steffen A, Lehmann R, Fritsche A, Joost H-G, Schulze MB, Pischon T. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. Diabetologia. 2012;55(10):2613-2621. doi:10.1007/s00125-012-2633-y

52. Konerirajapuram NS, Coral K, Punitham R, Sharma T, Kasinathan N, Sivaramakrishnan R. Trace elements iron, copper and zinc in vitreous of patients with various vitreoretinal diseases. Indian J Ophthalmol 2004; 52: 145–48

53. Rajapurkar MM, Hegde U, Bhattacharya A, Alam MG, Shah SV. Effect of deferiprone, an oral iron chelator, in diabetic and non-diabetic glomerular disease. Toxicol Mech Methods 2013; 23: 5–10.

54. Equitani F, Fernandez-Real JM, Menichella G, Koch M, Calvani M, Nobili V, Mingrone G, Manco M. Bloodletting Ameliorates Insulin Sensitivity and Secretion in Parallel to Reducing Liver Iron in Carriers of HFE Gene Mutations. Diabetes Care. 2007;31(1):3-8. doi:10.2337/dc07-0939.

55. Fernández-Real JM, Peñarroja G, Castro A, García-Bragado F, Hernández-Aguado I, Ricart W. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: eff ects on insulin sensitivity and β-cell function. Diabetes 2002; 51: 1000–04.

56. Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, Fracanzani AL, Bugianesi E, Fargion S, Marchesini G. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling--a propensity score-adjusted observational study. Qjm. 2010;104(2):141-149. doi:10.1093/qjmed/hcq170.

57. AL SHEIKHLY, R. (n.d.). Histoir de Diabete Mellitus. Retrieved January 9, 2016, from http://www.add93160.com/97 and-1578-and-1575-and-1585-and-1610-and-1582-and-1605-and-1585-and-1590-and-1575-and-1604-and-1587-and-1603-and-1585-and-1610.html

58. Awad M., A. (2002). History of Diabetes Mellitus. Saudi Med Journal, 23(4), 373-378.

59. American Diabetes Association. History of Diabetes. Retrieved May 9, 2014. from http://www.diabetes.org/research-and-practice/student-resources/history-of-diabetes.html

60. Pathak A, Sinha P, Sharma J. DIABETES – A HISTORICAL REVIEW. Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 2013:3(1), 83-84.

61. Ozawa H, Murai Y, & Ozawa T. [A 50-year history of new drugs in Japan-the development and progress of anti-diabetic drugs and the epidemiological aspects of diabetes mellitus]. 2003: Yakushigaku Zasshi. 2003;38(1):11-27.

62. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. (2006) Report of a WHo/IDf ConsultatIon. Retrieved from http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/