

دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عينة من السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري مع أمراض القلب الإقفارية ودونها

نوال أمين جلحة*

يوسف بركات**

علي خدام***

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يشترك الداء السكري مع أمراض القلب الإقفارية بآليات إمرضية عديدة كمقاومة الأنسولين والحالة الالتهابية والكرب الأوكسدي، الذي يؤدي بدوره إلى الأوكسدة الفائقة للشحميات (أحد أشكال التعبير عن الكرب الأوكسدي)، مما قد يسهم في الحدوث الالتهابية والتصلب العصيدي. وقد دُرِس دور الهابتوغلوبين، الذي يقوم بإنقاص تشكيل الجذور الحرة وحدوث الكرب الأوكسدي، كعامل اختطار لأمراض القلب الإقفارية.

الهدف: استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين في النمط الثاني من الداء السكري، وتحري علاقة هذه التبدلات بأمراض القلب الإقفارية (احتشاء العضلة القلبية- الداء الشرياني الإكليلي) وعوامل اختطارها الالتهابية والاستقلابية عند عينة من السوريين.

مواد البحث وطرائقه: دراسة رقابية من نمط الحالة- الشاهد تضمنت 70 مشاركاً وُرِعوا على ثلاث مجموعات (14 فرداً ضمن المجموعة الضابطة و28 فرداً ضمن مجموعة السكريين دون إصابة قلبية إقفارية و28 فرداً ضمن مجموعة السكريين مع إصابة قلبية إقفارية). جُمعت العينات في قسم الأمراض الداخلية في مستشفى الموساة الجامعي بدمشق بين 15\07\2020 و30\11\2020. أُجري تقييم مستويات الهابتوغلوبين لدى المجموعات الثلاث في قسم الطب المخبري في المستشفى نفسه.

النتائج: كان متوسط الهابتوغلوبين المصلي في مجموعتي الداء السكري دون إقفار قلبي (23.92 ± 45.64) ومع إقفار قلبي (37.67 ± 73.42) أعلى بفرق يُعتد به إحصائياً منه في مجموعة الشاهد (8.91 ± 18.52). ومتوسط الهابتوغلوبين في مجموعة الداء السكري مع إقفار قلبي أعلى بفرق يُعتد به إحصائياً منه في مجموعة الداء السكري دون إقفار قلبي. يوجد ارتباط بين الهابتوغلوبين والبروتين المتفاعل C لدى مجموعتي الداء السكري دون إقفار قلبي ومعه.

الخلاصة: أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة بين ارتفاع مستويات هابتوغلوبين المصل لدى مرضى النمط الثاني من الداء السكري وتطور الإقفار القلبي، وبذلك يمكن عدّه عامل اختطار مؤهب لتطور الإقفار القلبي لدى هؤلاء المرضى. كلمات مفتاحية: الداء السكري، أمراض القلب الإقفارية، الكرب الأوكسدي، الالتهاب، الهابتوغلوبين.

* دراسات عليا- طب مخبري- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

** أستاذ مساعد في الكيمياء الحيوية الطبية- كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

*** مدرّس في قسم الداخلية القلبية - كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

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

Nawal Amin Jalha*

Youssef Barakat**

Ali Khaddam***

Abstract

Background & Aim: *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*.

Tis study 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 group included 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* was (45.64 ± 23.92) and with an *IHD* was (73.42 ± 37.67) 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 diseases, Oxidative Stress, Inflammation, Haptoglobin.

* postgraduate - Laboratory medicine - Faculty of Medicine - Damascus University.

** Associate Prof.of Medical & Clinical Biochemistry - Faculty of Medicine - Damascus University.

*** Lecturer Faculty of Medicine - Damascus University.

المقدمة:

الوعائية (Cardiovascular Diseases (CAD) ، فضلاً عن عوامل اختطار أخرى تترافق أيضاً مع الداء السكري. ويمكن تصنيف عوامل الاختطار هذه إلى عوامل اختطار غير قابلة للتعديل (العمر والذكورة والقصة العائلية) وعوامل اختطار قابلة للتعديل وتشمل ارتفاع مستويات الكوليسترول الإجمالي Total Cholesterol (TC) وثلاثيات أسيل الغليسرول Triglycerides (TAG) مع انخفاض كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة High-Density Lipoprotein (HDL-C)، ارتفاع التوتر الشرياني Hypertension، الداء السكري (الذي يترافق مع العوامل السابقة كلها)، التدخين، وزيادة الوزن، وقلة النشاط البدني، والإفراط في الكحول والشدة النفسية. (Risk Factors,2015,available at: [https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/hu\(k_fs_mfsI_riskfactorsforchd_v2.pdf](https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/hu(k_fs_mfsI_riskfactorsforchd_v2.pdf))

يشارك الداء السكري وأمراض القلب الوعائية عامةً، والإقفارية خاصةً، باليات إمرضية عديدة كمقاومة الأنسولين Insulin Resistance (IR)، والحالة الالتهايبية، والكرب الأكسدي Oxidative Stress، وغيرها. (Salvatore De Rosa et al,2018, doi: 10.3389/fendo.2018.00002.

فالكرب الأكسدي هو الخلل في التوازن بين المؤكسدات Oxidants ومضاداتها Antioxidants في الجسم، وهو حالة من تأذي الخلية أو تخرها ناجمة عن زيادة تعرضها للمؤكسدات أو الجذور الحرة Free Radicals. وهناك العديد من الجذور الحرة ومستقلبات الأوكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Metabolites (ROMs) السامة التي تقود إلى الكرب الأكسدي، والتي يمكن تقسيمها إلى:

1- الجذور الحرة الأوكسجينية مثل جذر فوق الأوكسيد Superoxide Radical (O_2^*)، وجذر الهيدروكسيل الحر Hydroxyl Radical (OH^*).

2- الجذور الحرة غير الأوكسجينية مثل الجذور الحرة الكربونية (R^*)، وأيونات المعادة الانتقالية (كالحديد والنحاس وهي

يُعدّ الداء السكري Diabetes Mellitus (DM) من أقدم الأمراض في التاريخ وقد شكّل تحدياً على مر العصور. فالداء السكري هو مرض استقلابي مزمن Metabolic Disease يتميز بارتفاع غلوكوز الدم Hyperglycemia، إضافةً إلى اضطراب في استقلاب السكريات Carbohydrates والشحيمات Lipids والبروتينات Proteins، الناجمة عن نقص في إنتاج الأنسولين Insulin أو عمله أو كليهما. (American Diabetes Association,2014,81-90) وتشير تقديرات الرابطة الدولية للسكري International Diabetes Federation (IDF) إلى أنّ عدد المصابين بالداء السكري حول العالم، بلغ نحو 451 مليون شخص في عام 2017م، ومن المتوقع أن يزيد إلى 693 مليون شخص في العام 2045م. (Cho Nh et al,2018,271-281).

وصنّف الداء السكري حسب جمعية السكري الأمريكية American Diabetes Association (ADA) إلى أربعة أنماط وهي: النمط الأول من الداء السكري Type 1 Diabetes Mellitus (Type 1 DM) وتقدّر نسبته بنحو 10-5% من المرضى المصابين بالداء السكري، والنمط الثاني من الداء السكري Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM) وتقدّر نسبته بنحو 90-95% من المصابين بالداء السكري، والداء السكري الحلمي Gestational Diabetes Mellitus (GDM)، والداء السكري الثانوي Secondary Diabetes. ويُشكّل نحو 1-5% من حالات السكري. (American Diabetes Association,2021,15-33)

الدراسة المرجعية:

تأتي خطورة الداء السكري من مضاعفاته الحادة والمزمنة التي تظهر في أثناء ترقى المرض، ومن أكثرها شيوعاً أمراض القلب الإقفارية Ischemic Heart Diseases (IHD). ويُذكر هنا أن الداء السكري هو أحد عوامل اختطار الأمراض القلبية

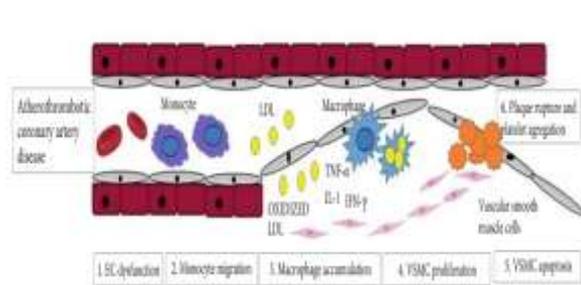
تجمع الأنسولين وزيادة إنتاج مستقبلات الأوكسجين التفاعلية. وهذه التأثيرات تؤدي إلى تحريض تحرر انترلوكين-1 (Interleukin-1) الذي يزيد من البالعات Macrophages ويُحفز الالتهاب الموضعي للخلايا. وبالتالي فإن الخل في تركيب أي من طلائع الأنسولين، أو الأنسولين بحد ذاته، وكذلك الخل في آليات الإفراز يمكن أن يؤدي إلى خلل وظيفي في إفراز الأنسولين، وهو السبب الرئيس لقصور خلايا بيتا. (Unai Galicia et al,2020, doi:10.3390/ijms21176275. Yamamoto et al,2019,168-181) [10] وأيضاً تكون خلايا بيتا حساسة لمشتقات الأوكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Species (ROS) لأنها تكون فقيرة بالإنزيمات المضادة للأكسدة المعدلة لسُمية الجذور الحرّة مثل الكاتالاز وديسموتاز فوق الأوكسيد. (Fatmah A et al,2012,5-18) [7] حيث تُهاجم هذه الجذور الحرّة الحموض الدهنية عديدة اللاتشع Poly Unsaturated Fatty Acids (PUFA) لتبدأ سلسلة من التفاعلات المحفزة ذاتياً تُدعى مجتمعةً الأكسدة الفائقة للشحُميات Lipid Peroxidation، التي هي أحد أشكال التعبير عن الكرب الأوكسدي. (Barakat Y et al,2014,446-151) وتزداد الأكسدة الفائقة في الذء السكرى الذي يترافق أيضاً باضطراب على مستوى الشحُميات مما يُسهم في زيادة حدوث التصلب العصيدي Atherosclerosis والخلل الوظيفي في البطانة الوعائية مما يؤدي إلى حدوث الأمراض القلبية لدى مرضى السكرى، وهو ما يتفاقم بسبب كون نواتج الأكسدة الفائقة، تمتلك تأثيرات سامة خلوية. (Fatmah A et al,2012,5-18) ففي التصلب العصيدي، تبدأ الحدثة بتراكم البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة Low-Density Lipoprotein (LDL) ضمن بطانة الشريان حيث تخضع لآليات كيميائية عديدة أهمها الأكسدة Oxidation، مما ينتج عنها جزيئات ما قبل التهابية تُحفز التعبير عن العديد من جزيئات الالتصاق

محفزات مهمة جداً في تفاعلات الجذور الحرّة).

3-المستقلبات الأوكسجينية السامة غير الجذور الحرّة مثل الأوزون والهيدروبيروكسيدات (ومنها الماء الأوكسجيني (Fatmah A et (Barakat Yet al,2014,446-151). (H₂O₂) al,2012,5-18, doi:) Ayala A et al,2014, doi: (10.1155/2014/360438.

وقد يعود الكرب الأوكسدي في الذء السكرى إلى: الأكسدة الذاتية للجلوكوز Glucose Auto-Oxidation التي تزيد من إنتاج الجذور الحرّة الأوكسجينية، وانخفاض تراكيز مضادات الأكسدة منخفضة الوزن الجزيئي مثل الغلوتاثيون Glutathione والفيتامين E، ونقص فعالية الإنزيمات المضادة للأكسدة الدفاعية مثل ديسموتاز فوق الأوكسيد Superoxide Dismutase (SOD) والكاتالاز Catalase وبالتالي انخفاض قدرتها على تعديل سُمية الجذور الحرّة الأوكسجينية، وتسكير البروتينات Protein Glycation، إضافةً إلى أنه قد تُحفز المستويات المصلية المرتفعة من الجلوكوز فعالية الإنزيم المشابه للسينتوكروم Cytochrome P450-Like Enzyme بوساطة زيادة NADPH الناتج عن استقلاب الجلوكوز وبالتالي زيادة إنتاج الجذور الحرّة الأوكسجينية. (Fatmah A et al,2012,5-18)

ومن بين الأدبيات التي يُحدثها الكرب الأوكسدي أنه أحد العوامل المسببة للخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسية والبطانة الوعائية. وينتج هذا الخلل في خلايا بيتا من التعرض الشديد للمستويات المرتفعة من الجلوكوز وارتفاع الحموض الدهنية الحرّة (Free Fatty Acids (FFAs)، مما يؤدي إلى الاستماتة الخلوية Apoptosis لها، عبر تحريض كرب الشبكة البطانية الهيولية Endoplasmic Reticulum (ER) Stress بوساطة تفعيل سبل كيميائية. (Unai Galicia et al,2020, doi:10.3390/ijms21176275) وعلاوةً على ذلك، تزيد مستويات الجلوكوز المرتفعة باستمرار من التركيب الحيوي لطليعة الأنسولين Pro-insulin في خلايا بيتا مؤديةً إلى



الشكل (1): التصلب العصيدي في الشرايين الإكليلية. (Badimon L

et al,2012,60-74 .

إذن، يؤدي عدم التوازن بين توليد مشتقات الأوكسجين التفاعلية والآليات المضادة للأكسدة إلى زيادة الكرب الأوكسدي مما ينجم عنه تشكيل بروتينات شحمية منخفضة الكثافة مؤكسدة والتي تُعدّ العنصر الأساسي في تصلب الشرايين. حيث تزيد البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة مؤكسدة من فعالية NADPH أوكسيداز أو NADPH Oxidase مما يؤدي إلى زيادة تركيب مشتقات الأوكسجين التفاعلية وتثبيط أوكسيد النتريك (الذي له دور أساسي في الدفاع الداخلي المضاد للأكسدة بسبب قدرته الموسعة للأوعية والخصائص المضادة للتخثر والالتهاب). حيث يُعدّ NADPH أوكسيداز من المصادر الإنزيمية لمشتقات الأوكسجين التفاعلية؛ وهو أنزيم يتوضع في غشاء الخلايا البطانية، الخلايا العضلية الملساء والأرومات الليفية، وهو المصدر الأكبر لإنتاج جذر فوق الأوكسيد. (Aleksandar et al,2020, Article ID 6627144, 30pages. <https://doi.org/10.1155/2020/6627144>).

وأظهرت العديد من الدراسات الدور الهام لـ NADPH أوكسيداز في الخلل الوظيفي البطاني. حيث يبدأ الخلل الوظيفي البطاني بالتفعيل البطاني، التي تُمثّل التعبير عن الخصائص ما قبل التخثر وما قبل الالتهاب غير الطبيعية في الخلايا البطانية، مؤديةً إلى تغيرات مزمنة أخرى. يتضمن الخلل الوظيفي البطاني خللاً في التوسّع الوعائي، فعالية وعائية وتقبض وعائي غير طبيعي،

من قبل الخلايا البطانية مما يسهم في هجرة الكريات البيضاء إلى الجدار الوعائي. (Ayala A et al,2014, doi:)

(Giannini C et) (10.1155/2014/360438

^[11](al,2011,436-460

^[12](Libby P,2012,2045-2051) تزل البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة مؤكسدة Oxidized-Low-Density Lipoprotein (ox-LDL)

المفرطة بوساطة البالعات التي تؤدي إلى تشكل خلايا رغوية Foam Cells وبداية الطبقات الشحمية. هذه الخلايا الرغوية

تُحرر السيتوكينات الالتهابية كانترلوكين-1 وانترلوكين-6، محرضةً بذلك جذباً إضافياً من الخلايا الالتهابية. نتيجةً

لذلك تنمو الخلايا العضلية الملساء وتهاجر إلى البطانة Intima، مما يُسهّل تشكيل العصيدة الليفية

Fibroatheroma. ويتقدم الإصابة، إذا حدث تقوُّح أو شق في اللويحة Plaque، تتكشف المواد المولدة للخرثرات مما

يؤدي إلى التصاق الصفيحات Platelets وتجمعها، مما يُعزز من تشكيل الخثرات. (Unai Galicia et al,2020,)

(doi:10.3390/ijms21176275 Badimon L et)

(Aleksandar et al,2020,) الشكل (1). Article ID 6627144, 30pages.

<https://doi.org/10.1155/2020/6627144>. إضافة إلى

دور البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة مؤكسدة في التكوّن التعصدي Atherogenesis، لها دور في تحفيز

تشكيل مستقلبات الأوكسجين التفاعلية، الخلل الوظيفي في البطانة الوعائية، تثبيط اصطناع أوكسيد النتريك Nitric

Oxide (NO)، نخر الخلايا البطانية الوعائية والاستماتة الخلوية. (M.A.Incalaza et al,2018,1-19).

يتضح مما سبق أن ارتفاع غلوكوز الدم هو أحد العوامل التي تحث على إنتاج الجذور الحرة، ومن ناحية أخرى يؤدي إلى ضعف النظام الدفاعي الداخلي لمضادات الأكسدة التي تؤدي دور الحماية من سمية المشتقات الأوكسجينية التفاعلية. هذا كله يقود إلى الكرب الأكسدي بنتائج المؤذية للأنسجة مما قد يسهم بالحدوث الالتهابي والتصلب العصيدي.

مع أن مدة الإصابة بالداء السكري هو عامل الاختطار الرئيسي لتطور الاختلالات الوعائية سواء كانت اختلالات الأوعية الكبيرة أو اختلالات الأوعية الصغيرة، إلا أن الضبط الجيد لكل من غلوكوز الدم وضغط الدم وعوامل الاختطار الأخرى تكون معدلة لسير المرض. (L.K.Mahan,2017,587-617)

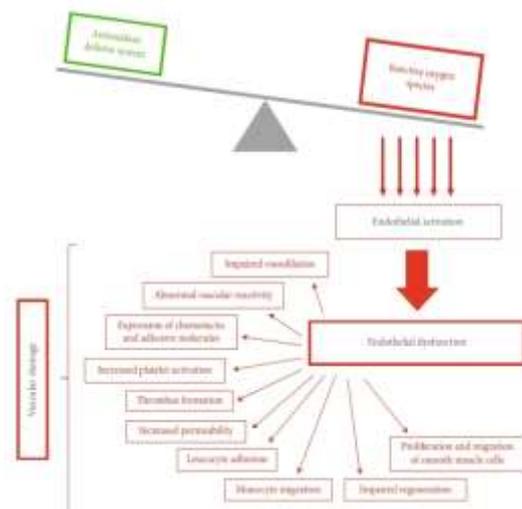
ومع محاولات ضبط عوامل الاختطار المذكورة سابقاً للوقاية من اختلالات الداء السكري عامة والأمراض القلبية الإقفارية خاصة، لاتزال هذه الاختلالات واسعة الانتشار وتهدد حياة الكثيرين ونوعيتها. ولذا تتابع البحوث والدراسات البحث في مجالات أخرى مرتبطة بعوامل اختطار أخرى قد تؤهب لتطور هذه الاختلالات، ومن هذه المجالات الدور المحتمل لتبدلات مستويات الهابتوغلوبين Haptoglobin (Hp) في المصل، لاسيما بعد معرفة وظائفه المتنوعة وخاصة في التخفيف من تشكيل الجذور الحرة والحالة الالتهابية والكرب الأكسدي.

الهابتوغلوبين هو بروتين سكري Glycoprotein ينضوي تحت بروتينات الطور الحاد Acute Phase Proteins ، وهو من غلوبولينات البلازما ألفا-2. ويجرى تخليقه بشكل أساسي في الكبد، وبشكل ثانوي في الرئة والجلد والطحال والكلية والنسيج الشحمي. (Mark,2016,148-157) (Andrew et al,2014,4) يبلغ مجاله المرجعي في بلازما الإنسان 0.3-3 مغ/مل، ويزداد أضعاف عدة عند حدوث

التعبير المفرط عن جزيئات الالتصاق والجذب الكيميائي، زيادة تفعيل الصفائح وتشكيل الخثرات، زيادة النفوذية الوعائية، التصاق الكريات البيضاء وهجرة الوحيدات إلى الجدار الوعائي، الخلل في تجديد البطانة الوعائية، ونمو الخلايا العضلية الملساء وهجرتها مما يؤدي إلى الأذية الوعائية. (Aleksandar et al,2020, Article ID 6627144, 30pages. Paolo et) (<https://doi.org/10.1155/2020/6627144>) (al,2020,21, doi:10.3390/ijms21218118 الشكل (2) M.A.Incalaza et) (Badimon L et al,2012,60-74) (al,2018,1-19).

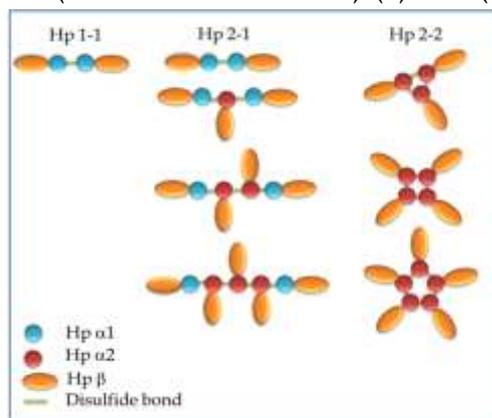
ومن المعروف أيضاً أن الداء السكري يترافق مع حالة التهابية مزمنة تتجلى في زيادة السيتوكينات الالتهابية مثل البروتين المتفاعل C (CRP) C-Reactive Protein، والإنترلوكين -6، والإنترلوكين-10، وغيرها. وتترافق هذه الحالة الالتهابية مع زيادة مقاومة الأنسولين والتبدلات الاستقلابية المحدثه للعصيدة. (Leticia et al,2019,available at:

<https://doi.org/10.1155/2019/6737318>.

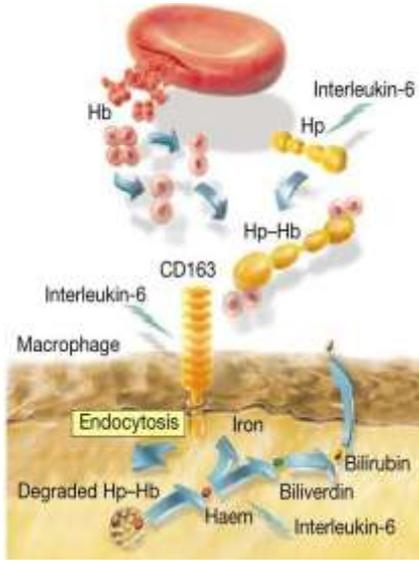


الشكل (2): الخلل الوظيفي البطاني وتطور الأذية الوعائية. (M.A.Incalaza et) (Badimon L et al,2012,60-74) (al,2018,1-19)

التهاب موضعي أو جهازى في الجسم. وتحدث هذه الزيادة نتيجة تفعيل عامل انتساخ جين الهابتوغلوبين بوساطة السيتوكينات المحرّضة للالتهاب Pro-cytokines مثل الإنتروكين-6 وعامل نخر الورم Tissue Necrosis Factor (TNF) (Calicia et al,2011,)^[21] كما يزداد هذا التعبير بفعل هرمون النمو والأنسولين والذيفانات الداخلية الجرثومية والكاتكولامينات والقشريات السكرية ونقص الأكسجة. (Leticia et al,2019,available at: <https://doi.org/10.1155/2019/6737318>. Calicia et al,2011,)^[19] (Mark,2016,148-157)^[21] (10.5772\22483 تتكون جزيئة الهابتوغلوبين من أربع سلاسل: سلسلتا ألفا (α) وسلسلتا بيتا (β). تتوضع مورثة الهابتوغلوبين على الصبغي 16 (16q22.1) وهي ترمز للسلاسل ألفا وبيتا معاً ويُعبّر عنها على شكل سلسلة بيتيدية واحدة تُشطر لاحقاً بالحل البروتيني إلى سلسلة ألفا قصيرة وسلسلة بيتا طويلة، وتبقى السلسلتان مرتبطتين بروابط ثنائية السلفيد Disulfids Bonds (Calicia et al,2011, 10.5772\22483). يتميز الهابتوغلوبين 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 عند البشر (Hp1 و Hp2)، يقود التعبير عنهما إلى ثلاثة أنماط ظاهرية Phenotypes رئيسة وهي Hp₁₋₁، Hp₂₋₁ و Hp₂₋₂. (Mark,2016,148-157)^[19] (Carter K,2007,92-110)^[22] الشكل (3). (Calicia et al,2011, 10.5772\22483)^[21] (al,2011, 10.5772\22483 الوظيفة الرئيسية للهابتوغلوبين هي كنس الخضاب Hemoglobin (Hb) الحر والوقاية من الكرب الأكسدي. حيث يقوم الخضاب الحر المتولد في أثناء انحلال الكريات



الشكل (3): ترسيم تخطيطي لبنية مكائير الهابتوغلوبين المختلفة المحددة بالنمط الظاهري. تختلف بنى هذه المكائير بعدد السلاسل وتهايوها الشكلي ونوع السلسلة ألفا لكن نوع السلسلة بيتا واحد في كل الأشكال (Calicia et al,2011, 10.5772\22483) يقود تشكيل هذه المعقدات إلى الوقاية من الأذية الأكسدية التي قد يُحدثها الخضاب الحر السّام جداً بسبب محتواه من الهيم (الحديد). حيث يملك الخضاب الحر قدرة كبيرة على توليد مواد كيميائية مؤكسدة قوية بوساطة تفاعل هابر-ويس Haber-Weiss المحفّز



الشكل (4): ارتباط الخضاب بالهابتوغلوبين وتقويضهما (Lim et al,2001,,219-227)

إذن، فغياب عمل الهابتوغلوبين سيقود إلى قيام الخضاب الحر بتشكيل الجذور الحرّة وتحفيز الأوكسدة الفائقة والكرب الأوكسدي، وزيادة الأوكسدة الناجمة عن النحاس، وبالتالي تحفيز أكسدة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة وبروتينات أخرى ضمن جدار الوعاء الدموي. (Rabea et al,2018,71-82) (Mark,2016,148-157) إلى جانب قدرة الهابتوغلوبين المضادة للأوكسدة، أثبتت الدراسات أنه يمارس دوراً مباشراً على التكوّن الوعائي Angiogenesis وإعادة هيكليّة الشرايين. (Calicia et al,2011, 10.5772\22483) فهو ضروري من أجل نمو الخلايا البطانيّة الوعائيّة وتمايزها، وارتفاعه في الحالات الالتهابيّة المزمنة قد يؤدي دوراً مهماً في ترميم الأنسجة، وهو ما قد يكون بعد الإقفار Ischemia لتحفيز تكوّن أوعية جانبية. ويُحرّض التكوّن الوعائي المرضي تطور مرض السكري ويزيد الارتشاح بالبالعات وثخانة جدار الوعاء الدموي مؤدياً إلى نقص الأوكسجة وتمزق العصيدة التصليبيّة. (Mi-kyung oh et al,2015,1009-1017)

بالحديد (أو تفاعل فينتون) الذي يحول المستقلبات الأوكسجينية التفاعليّة، كجذر فوق الأوكسيد، ويوجد الماء الأوكسجيني (H_2O_2) إلى جذر الهيدروكسيل الحر. (Ayala A et al,2014,) (Barakat Yet al,2014,446-151) Lim et al,2001,,219-) (doi: 10.1155/2014/360438) [25] ويمكن أن يكون الحديد الحر عاملاً مساعداً في تفعيل عملية الأوكسدة الفائقة وتضخيمها بواسطة تحريض خطوة الابتداء اعتماداً على جذر الهيدروكسيل الحر (شديد التخریب والفعاليّة). (Mark,2016,148-157) ويعمل الخضاب الحر ومعدّد الهابتوغلوبين مع الخضاب، ولكن ليس الهابتوغلوبين الحر، على كنس أوكسيد النتريك، والأخير يُنتج من أنواع عدة من الخلايا كالخلايا البطانيّة الوعائيّة، وله دور في المقويّة العضليّة وتعديل وظيفة النقل العصبي ويُسهّم في الدفاع الخلوي وتجمع الصفائح. وبناءً عليه فإن ارتفاع مستويات الخضاب الحر والمعقدات سيؤدي إلى انخفاض أوكسيد النتريك أو نضوبه الذي يقود إلى تقبّض الأوعية وفرط الضغط الجهازى والرئوي والخثار وتجمع الصفائح؛ وكل ذلك يُسهّم في حدوث الأمراض القلبية الوعائيّة. (Mark,2016,148-157) (Alayash,2011,493-498) (Vania et al,2008,602-) (620) وبعيداً عن قدرته على ربط الخضاب الحر، فالهابتوغلوبين مركّب فعال ضد الأوكسدة التي تُحدثها أيونات النحاس وأوكسدة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. وهو يؤدي أيضاً دوراً في المقاومة الخلويّة للكرب الأوكسدي لأن التعبير عنه يجعل الخلية أكثر مقاومة للأذية بالماء الأوكسجيني. (Tseng et al,2004,2221-2228)

الجسم (BMI) Body Mass Index والخضاب الغلوكوزي (HbA_{1c}) Glycosylated Hemoglobin. (Gehan et al,2014,257-264)

وأيضاً فإن مرضى الداء السكري مؤهبون للإصابة بالعدوى بمعدل ضعفين إلى أربعة أضعاف مقارنةً مع الأشخاص الأسوياء. (Azra et al,2014,163-166) التنوع الجيني للهابتوغلوبين له دور أيضاً في المساهمة في حدوث الوفيات الحاصلة بسبب كُُلِّ من العوامل الممرضة داخل الخلوية وخارجها. (Mark,2016,148-157) فالعوامل الممرضة كالعنقوديات المذهبة Staphylococcus Aureus تحتاج إلى الحديد لنموها، لذلك قد يسمح انخفاض فعالية الهابتوغلوبين بتصفية الخضاب الحر لهذه الجراثيم باستخدام الحديد كمصدر نمو لها. وبهذا تزداد نسبة الإصابة بإنذانات الطرق البولية والتنفسية والأنسجة الرخوة لديهم. (Courtni et al,2015,553-562) (Tiedemann et al,2012,751-760)

كما أظهرت بعض الدراسات ارتباط اعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy بالهابتوغلوبين. وقد افترضت سبل كيميائية حيوية عدة روابط قوية بين فرط غلوكوز الدم واعتلال الشبكية السكري؛ وهي الكرب الأكسدي وزيادة التعبير عن عوامل النمو مثل عامل النمو البطاني الوعائي Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) وغيرها. حيث ترتفع مستويات جذر فوق الأوكسيد في الشبكية Retina لدى السكريين، وكذلك الأوكسدة الفائقة والأذية الأكسدية للحمض النووي DNA نتيجةً للأذية المخرضة بالمشتقات الأوكسجينية التفاعلية. (Wei Joanna M,et al,2013,343560) (wang,2018,1816) يوحي العرض السابق للنشآت الطبية باحتمال وجود علاقة بين مستويات الهابتوغلوبين المصلية والمضاعفات القلبية الوعائية (أمراض القلب الإقفارية) عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري. وعلى حد علمنا لاتوجد دراسة لمستويات

ويؤدي الهابتوغلوبين أيضاً دوراً مهماً في الفعالية المناعية وتنظيمها، فكونه من بروتينات الطور الحاد يُسلط الضوء على قدرته في تنظيم وزيادة الفعالية المناعية، إضافة إلى الفعالية المثبطة في تركيب البروستاغلاندينات Prostaglandins وبالنتيجة خصائص مضادة للالتهاب. (Mark,2016,148-157)

وهناك العديد من الدراسات التي تربط التعبير عن الهابتوغلوبين وتعدد أشكاله بالعديد من الأمراض وتقدمه على أنه واصل لنشاط بعضها. تشير مراجعة النشرات الطبية إلى ارتباطه بالعديد من الأمراض المناعية والالتهابية (Calicia et al,2011, 10.5772\22483) وعدة أنواع من السرطانات (Abdullah et al,2009,639-647) (Kumar et al,2010,5557-5567) والتهاب المفاصل (Cylwik et al,2010,80-85) والصدفية (Maresca et al, 2010, 1429-1439) وغيرها. (Calicia et al,2011, 10.5772\22483)

وقد أظهرت دراسات عدة ارتباط النمط الجيني Hp₂₋₂ مع زيادة اختطار التصلب العصيدي واحتشاء العضلة القلبية Myocardial Infarction. (Calicia et al,2011, 10.5772\22483) وربما يكون السبب في ذلك نقص القدرة المضادة للأوكسدة لهذا النمط الظاهري من الهابتوغلوبين، وكذلك نقص قدرته على تنشيط البالعات على إفراز السيتوكينات المضادة للالتهاب بعد الارتباط بالمستقبلات C163. (Levy et al, 2007, 134-140) (Gehan et al,2014,257-264) وقد أظهرت دراسة لتبديلات الهابتوغلوبين لدى مرضى النمط الثاني من الداء السكري مع أمراض القلب الإكليلية ودونها ارتفاع مستويات الهابتوغلوبين والبروتين المتفاعل C في المصل عند مجموعة المرضى السكريين مع إصابة إكليلية. كما أظهرت ارتباط هذه الإصابة بالنمط الظاهري Hp₂₋₂ ومنسب كتلة

الدموي، الأمراض الكبدية المزمنة، إصابة التهابية فعالة و/أو إلتانات جهازية أو موضعية، استخدام الستيروئيدات، والمتلازمة النفروزية.

حُصل على موافقة المجالس من قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، وجامعة دمشق. وحُصل على الموافقة على الاعتيان من مشفى المواساة الجامعي. وحصل على موافقة المشاركين بالدراسة بتوقيعهم على الموافقة المستنيرة.

الإجراءات:

أُجريت الاستبانة لمعرفة العمر والجنس والتاريخ المرضي والدوائي. وأخذت القصة المرضية لتحري مدة الإصابة بالسكري (التي تراوحت بين 5-30 سنوات)، وقصة وجود قصور كلوي أو كبدي أو أمراض ومعالجات أخرى قد تؤثر في الدراسة لأخذها بالحسبان، وقصة وجود اضطرابات قلبية وعائية. وأخذت القياسات البشرية والسريرية وهي الطول والوزن لحساب منسب كتلة الجسم، وضغط الدم. وأجريت التحاليل المخبرية بعد صيام 14 ساعة. حيث سُحب دم وريدي من

المشاركين وقُسمت إلى جزئين: أُجريت معايرة الخضاب الغلوكوزي (HbA_{1c}) Glycosylated Hemoglobin في أحدهما؛ المسحوب على مانع تخثر Ethylene DiamineTetraacetic Acid (EDTA)، وفصل المصل من الجزء الثاني المسحوب على أنابيب جافة مُخلّاة من الهواء Vaculated Tubes مباشرةً وخزنه في درجة حرارة 20 تحت الصفر حتى موعد إجراء الاختبارات التي تضمنت: غلوكوز الدم الصيامي Fasting Blood Glucose (FBG)، وثلاثيات أسيل الغليسرول Triglycerides (TAG)، والكوليسترول الإجمالي Total Cholesterol (TC)، وكوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)، وكوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة - High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) والبولية

الهابتوغلوبين في مصل المصابين بالداء السكري من السوريين.

ويهدف البحث الحالي إلى استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين في النمط الثاني من الداء السكري؛ وتحري العلاقة بين مستويات الهابتوغلوبين وأمراض القلب الإقفارية وعوامل اختطارها (الالتهابية والاستقلابية)؛ عند عينة من السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري مع أمراض القلب الإقفارية ودونها.

مواد البحث وطرقه:

دراسة رقابية من نمط الحالة- الشاهد Case-Control study. وكانت مدة الدراسة عاماً كاملاً بدءاً من تاريخ موافقة كلية الطب البشري في جامعة دمشق، من تشرين الثاني 2019 م إلى تشرين الثاني 2020م. وجرى الحصول على العينات من المرضى المراجعين لعيادات مشفى المواساة الجامعي وشعبه والمصابين بالنمط الثاني من الداء السكري مع قصة إصابة بمرض قلبي إقفاري أو بدونه. وضمت هذه الدراسة 70 شخصاً (28 أنثى و42 ذكراً)، ووزعوا في ثلاث مجموعات وفق ما يلي:

1- المجموعة الشاهد (الضابطة - القياسية) وضمت 14 شخصاً (أربعة إناث و10 ذكور) من الأسوياء ظاهرياً والمقاربتين من ناحية العمر والجنس للمجموعتين التاليتين.

2- مجموعة المرضى الأولى وضمت 28 مريضاً (15 أنثى و13 ذكراً) من المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري دون وجود إصابة قلبية إقفارية.

3- مجموعة المرضى الثانية وضمت 28 مريضاً (تسعة إناث و19 ذكراً) من المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري مع وجود إصابة قلبية إقفارية.

وشملت معايير الاشتمال بالدراسة المرضى المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري منذ أكثر من خمس سنوات على الأقل. بينما شملت معايير الاستبعاد كلاً من الانحلال

النتائج:

يعرض الجدول (1)، (2)، و(3) المعطيات الأنتروبومترية والسريية والمخبرية لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا. وعُرضت النتائج على شكل متوسط \pm انحراف معياري. حيث دلت الدراسة الإحصائية على توافق المجموعات المدروسة من حيث العمر والجنس، أي لا يوجد فرق يعتد به إحصائياً ($P < 0,05$). وتبين بأنه يوجد فرق معتد به إحصائياً في البولة، والكرياتينين، والوزن بين مجموعة الذاء السكري مع إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة الشاهد. ويوجد فرق معتد به إحصائياً في الضغط الانقباضي، والضغط الانبساطي، والغلوكوز الصيامي، والخضاب الغلوكوزي، والكوليسترول الإجمالي، كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة، كوليسترول Non-HDL، والنسب $TC \setminus HDL-C$ ، $LDL-C \setminus HDL-C$ ، $Non-HDL-C \setminus HDL-C$ ، والبروتين المتفاعل C؛ الشكل (5)، والهابتوغلوبين؛ الشكل (6)، بين مجموعة الذاء السكري دون إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الذاء السكري مع إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعتي الشاهد والذاء السكري دون إقفار قلبي. وبالنسبة لمنسب كتلة الجسم وثلاثيات أسيل الغليسرول فإنه يوجد فرق يعتد به إحصائياً بين مجموعة الذاء السكري دون إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الذاء السكري مع إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة الشاهد.

Urea (Ur) والكرياتينين (Cr) Creatinine، وناقاة أمين الألاتين (ALT) Alanine Aminotransferase، وناقاة أمين الأسبارتات Aspartate Aminotransferase، والبروتين (AST)، والألبومين (Alb) Albumin، والبروتين المتفاعل C (CRP) C - Reactive Protein، والهابتوغلوبين (Haptoglobin (Hp). واستخدم جهاز (Ichroma TM \ Boditech) (biotechnology \ Korea) لمعايرة الخضاب الغلوكوزي. وأيضاً استخدم جهاز تحليل كيمياء سريية آلي لمعايرة الهابتوغلوبين وهو (Vitalab Flexor E, Vital Scientific, Netherland). واستخدم جهاز تحليل كيمياء سريية آلي (Mindray B5- (800M\2019\Mindray corporation\China) لمعايرة البروتين المتفاعل C. واستخدم أيضاً جهاز (Olympus AU-400-Olympus corporation) لمعايرة بقية التحاليل المخبرية.

الدراسة الإحصائية:

أدخلت البيانات إلى برنامج Excel ذي الإصدار 2007. واستخدم برنامج SPSS الإحصائي (Chicago, Illinois) ذو الإصدار 24، لتقييم نتائج البحث بعرض قيمها على شكل متوسط \pm انحراف معياري ($Mean \pm SD$). ومن ثم أجري اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا ANOVA) لتقييم الاختلاف بين قيم متوسطات الهابتوغلوبين في مجموعات الدراسة (الضابطة ومجموعي المرضى). ثم جرى تقييم علاقة الارتباط بين الهابتوغلوبين وكل من عوامل الاختطار القلبية الوعائية الأخرى باستخدام تقنية بيرسون Pearson's Correlation Technique. وعُدت قيم الاحتمالية (P) الأقل من 0.05 ذات دلالة إحصائية.

دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عينة من السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري

الجدول (1): مقارنة المعطيات الأنثروبومترية والسريرية لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا.

P	المجموعة 3 (سكري مع IHD)		المجموعة 2 (سكري دون IHD)		المجموعة 1 (الشاهد)		القياس
	28		28		14		
	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	الجنس
Ns	19 (%67.9)	9 (%32.1)	13 (%46.4)	15 (%53.6)	10 (%71.4)	4 (%28.6)	
	متوسط ± انحراف معياري		متوسط ± انحراف معياري		متوسط ± انحراف معياري		
Ns	3.25 ± 55.29		6.12 ± 54.75		6.21 ± 51.36		العمر (سنة)
*	12.14 ± 76.89		7.63 ± 75.14		4.02 ± 69.07		الوزن (كغ)
*	0.07 ± 1.67		0.07 ± 1.63		0.07 ± 1.72		الطول (م)
*	4.56 ± 27.63		3.22 ± 28.27		1.40 ± 23.39		BMI (كغ/م ²)
*	16.86 ± 147.14		14.33 ± 134.64		6.79 ± 120		SBP (ملم/زئبقي)
*	9.81 ± 94.63		7.01 ± 87.50		3.63 ± 78.57		DBP (ملم/زئبقي)
*	5.83 ± 13.71		4.25 ± 9.39		-		مدة الإصابة (سنة)

P : قيمة الاعتداد، ns: أكثر من 0.05 (غير مهمة إحصائياً)؛ * : أقل من 0.05. IHD: أمراض القلب الإقفارية.
BMI: منسب كتلة الجسم. SBP: ضغط الدم الانقباضي. DBP: ضغط الدم الانبساطي.

الجدول (2): مقارنة المعطيات المخبرية لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا.

P	المجموعة 3 (سكري مع IHD)	المجموعة 2 (سكري دون IHD)	المجموعة 1 (الشاهد)	القياس
	متوسط ± انحراف معياري	متوسط ± انحراف معياري	متوسط ± انحراف معياري	
*	112.13 ± 261.39	87.83 ± 170.32	6.73 ± 87.36	FBG (ملغ/دل)
*	2.28 ± 10.51	2.11 ± 8.06	0.48 ± 5.40	HbA1C (%)
*	74.18 ± 157.11	81.33 ± 148.61	13.36 ± 84.79	TAG (ملغ/دل)
*	21.10 ± 185.93	22.51 ± 168.18	10.87 ± 147.57	TC (ملغ/دل)
*	15.86 ± 119.36	18.63 ± 98.46	10.56 ± 81.19	LDL-C (ملغ/دل)
*	7.13 ± 35.14	8.05 ± 40	4.40 ± 49.43	HDL-C (ملغ/دل)
*	21.73 ± 150.79	21.59 ± 128.18	9.95 ± 98.14	Non-HDL-C (ملغ/دل)
*	1.28 ± 5.50	0.96 ± 4.35	0.27 ± 3	TC/HDL
*	0.95 ± 3.56	0.68 ± 2.55	0.25 ± 1.65	LDL/HDL
*	1.28 ± 4.50	0.96 ± 3.35	0.27 ± 2	Non-HDL/HDL

P : قيمة الاعتداد، ns: أكثر من 0.05 (غير مهمة إحصائياً)؛ * : أقل من 0.05. IHD: أمراض القلب الإقفارية. FBG: غلوكوز الدم الصيامي. HbA1c: الخضاب الغلوكوزي. TAG: ثلاثيات أسيل الغليسرول. TC: الكوليسترول الإجمالي. LDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. HDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة.

الجدول (3): مقارنة المعطيات المخبرية لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا.

P	المجموعة 3 (سكري مع IHD)	المجموعة 2 (سكري دون IHD)	المجموعة 1 (الشاهد)	القياس
	متوسط ± انحراف معياري	متوسط ± انحراف معياري	متوسط ± انحراف معياري	
*	8.52 ± 33.54	9.57 ± 29.89	5.70 ± 23.93	Ur (ملغ/دل)
*	0.27 ± 1.08	0.32 ± 0.94	0.14 ± 0.83	Cr (ملغ/دل)
Ns	12.41 ± 20.50	9.32 ± 16.46	8.07 ± 16.14	ALT (IU/L)
*	10.29 ± 23.82	5.27 ± 17.11	5.30 ± 17.07	AST (IU/L)
*	0.38 ± 3.87	0.52 ± 4.18	0.43 ± 4.09	Alb (غ/دل)
*	5.42 ± 9.88	2.66 ± 4.64	1.24 ± 1.39	CRP (ملغ/ل)
*	37.67 ± 73.42	23.92 ± 45.64	8.91 ± 18.52	Hp (ملغ/دل)

P : قيمة الاعتداد، ns: أكثر من 0.05 (غير مهمة إحصائياً)؛ * : أقل من 0.05. IHD: أمراض القلب الإقفارية. Ur: البولة. Cr: الكرياتينين. ALT: ناقلة أمين الألانين. AST: ناقلة أمين الأسبارتات. Alb: الألبومين. CRP: البروتين المتفاعل C. Hp: الهابتوغلوبين.

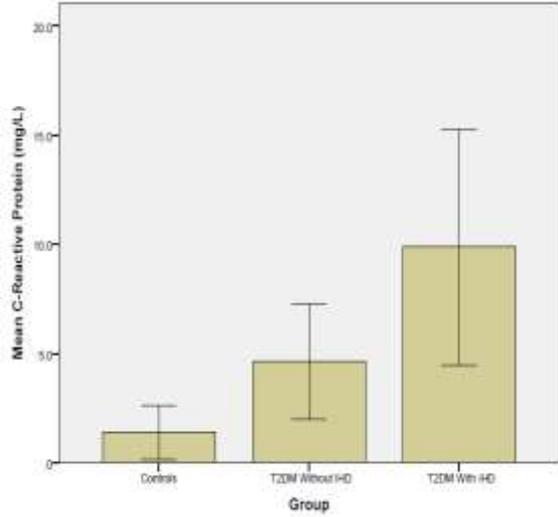
الهابتوغلوبين وأي من القياسات الأخرى باستثناء البروتين المتفاعل C لدى مجموعة الداء السكري مع إقفار قلبي.

المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

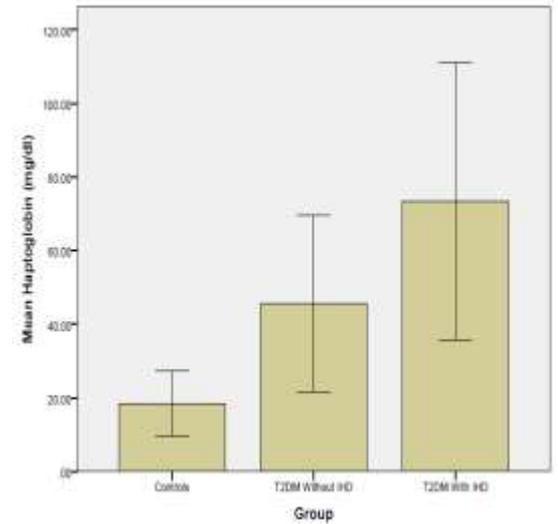
تعد أمراض القلب الإقفارية من الاختلالات الشائعة للداء السكري، الذي يعد بدوره أحد عوامل الاختطار للإصابة بأمراض القلب الإقفارية فضلاً عن عوامل اختطار أخرى تترافق أيضاً مع الداء السكري. ومع محاولات ضبط عوامل الاختطار للوقاية من هذه الاختلالات، وخاصة أمراض القلب الإقفارية، إلا أنها لاتزال واسعة الانتشار وتهدد حياة الكثيرين. ولذا تتابع الدراسات البحث عن عوامل اختطار أخرى قد تؤهب لتطور هذه الاختلالات. ومن هذه العوامل الدور المحتمل لتبدلات مستويات الهابتوغلوبين المصلية، الذي له دور في التخفيف من الحالة الالتهابية وتشكيل الجذور الحرة وبالتالي الحد من الكرب الأوكسدي. فالكرب الأوكسدي هو أحد العوامل المسببة للخلل الوظيفي في خلايا بيتا البنكرياسية والبطانة الوعائية. ومن أشكال التعبير عن الكرب الأوكسدي، الأوكسدة الفائقة للشحيمات التي تزداد في الداء السكري مما يسهم في زيادة حدوث التصلب العصيدي والخلل في البطانة الوعائية مما يؤدي إلى تطور الأمراض القلبية الوعائية بما فيها أمراض القلب الإقفارية.

ففي دراسة (Gehan Hamdy) التي أجريت في العام 2014م عن تبدلات مستويات الهابتوغلوبين في المصل في الداء السكري مع أمراض القلب الإكليلية ودونها، كان عدد المشاركين في الدراسة 160 مشارك وكان توزيعهم في ثلاث مجموعات (مجموعة الشاهد وضمت 40 مشارك، ومجموعة الداء السكري دون الداء الإكليلي وضمت 72 مشارك، ومجموعة الداء السكري مع الداء الإكليلي وضمت 48 مشارك).

وأظهرت هذه الدراسة أنه لا يوجد فرق معند به إحصائياً بين المجموعات المدروسة بالنسبة للعمر، ومستويات كل من



الشكل (5): مقارنة متوسطات CRP بين المجموعات المدروسة.



الشكل (6): مقارنة متوسطات Hp بين المجموعات المدروسة.

يعرض الجدول (4) نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين والقياسات الأخرى في مجموعات البحث الثلاثة. حيث أظهرت النتائج المبينة في الجدول (4) بأن هنالك ارتباط معند به إحصائياً بين الهابتوغلوبين والبروتين المتفاعل C والألبومين لدى مجموعة الشاهد. ولم يكن هنالك ارتباط معند به إحصائياً بين الهابتوغلوبين وأي من القياسات الأخرى باستثناء منسب كتلة الجسم والبروتين المتفاعل C لدى مجموعة الداء السكري دون إقفار قلبي. وأيضاً تبين بأنه لم يكن هنالك ارتباط معند به إحصائياً بين

الهابتوغلوبين في مجموعة الداء السكّري مع إقفار قلبي أعلى مقارنةً مع مجموعة الداء السكّري دون إقفار قلبي. أي يوجد فرق معتمد به إحصائياً في الهابتوغلوبين بين مجموعة الداء السكّري دون إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الداء السكّري مع إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعتي الشاهد والداء السكّري دون إقفار قلبي. وكذلك الأمر بالنسبة للقياسات المتعلقة بالضغط الانقباضي، والضغط الانبساطي، والغلوكوز الصيامي، والخضاب الغلوكوزي، والكوليسترول الإجمالي، والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة، و *Non-HDL-C*، والنسب $(HDL-C/TC)$ ، $(HDL-C/LDL-C)$ ، و $(HDL-C/Non-HDL-C)$ ، والبروتين المتفاعل *C*. ويوجد فرق معتمد به إحصائياً في البولة، والكرياتينين، والوزن بين مجموعة الداء السكّري مع إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة الشاهد. أما بالنسبة لمنسب كتلة الجسم وثلاثيات أسيل الغليسرول فإنه يوجد فرق معتمد به إحصائياً بين مجموعة الداء السكّري دون إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الداء السكّري مع إقفار قلبي مقارنةً مع مجموعة الشاهد. ودلت دراستنا الإحصائية أيضاً على توافق المجموعات الثلاث من حيث الجنس والعمر ($P>0.05$).

الكوليسترول الإجمالي وثلاثيات أسيل الغليسرول. (Gehan et al,2014,257-264)

وأظهرت الدراسة أيضاً وجود فرق معتمد به إحصائياً في كل من الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي في مجموعتي المرضى السكّريين دون الداء الإكليلي ومعه مقارنةً مع مجموعة الشاهد. وكذلك الأمر بالنسبة لغلوكوز الدم الصيامي، والخضاب الغلوكوزي، وكوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة؛ في حين كانت مستويات البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة في مجموعتي المرضى السكّريين دون الداء الإكليلي ومعه مقارنةً مع مجموعة الشاهد. (Gehan et al,2014,257-264)

وتبيّن أن تراكيز الهابتوغلوبين المصلية أعلى في مجموعتي الداء السكّري دون الداء الإكليلي (126.1 ± 10.5) ومع الداء الإكليلي (149.3 ± 8.4) مقارنةً مع مجموعة الشاهد (78.2 ± 11.2). وأيضاً تبين أنه يوجد اختلاف مهم في مستوياته بين مجموعة الداء السكّري دون الداء الإكليلي ومجموعة الداء السكّري مع الداء الإكليلي، حيث كانت مستوياته أعلى في مجموعة الداء السكّري مع الداء الإكليلي. (Gehan et al,2014,257-264)

وأيضاً بالنسبة للبروتين المتفاعل *C* كان هناك فرق معتمد به إحصائياً حيث كانت مستوياته أعلى في مجموعة المرضى السكّريين مع الداء الإكليلي (1.3 ± 0.7) مقارنةً مع مجموعة الشاهد (0.43 ± 0.07) ومجموعة المرضى السكّريين دون الداء الإكليلي (0.9 ± 0.2). (Gehan et al,2014,257-264) الجدول (5).

وهذا يتوافق مع دراستنا التي أظهرت أن متوسط الهابتوغلوبين لدى مجموعتي الداء السكّري دون إقفار قلبي ومعه أعلى مقارنةً مع مجموعة الشاهد، ومتوسط الهابتوغلوبين لدى مجموعتي الداء السكّري دون إقفار قلبي ومعه أعلى مقارنةً مع مجموعة الشاهد، ومتوسط

دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عينة من السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري

الجدول (4): نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين والقياسات الأخرى (قيمة معامل الارتباط لبيرسون (r) وقيمة الاحتمالية (P) في المجموعات المدروسة.

مجموعة الداء السكري مع IHD		مجموعة الداء السكري دون IHD		مجموعة الشاهد		القياس
28		28		14		العدد
قيمة P	قيمة r	قيمة P	قيمة r	قيمة P	قيمة r	
0.541	-0.12	0.406	-0.01	0.665	0.127	العمر (سنة)
0.608	0.101	0.001	0.606	0.687	0.119	BMI (كغ/م ²)
0.189	0.255	0.635	0.094	0.575	0.164	SBP (ملم/زئقي)
0.908	0.023	0.117	0.303	0.756	-0.091	DBP (ملم/زئقي)
0.123	0.298	0.808	0.048	0.356	0.267	FBG (ملغ/دل)
0.377	0.174	0.458	0.146	0.720	-0.106	HbA1C (%)
0.061	0.359	0.359	0.912	0.671	0.125	TAG (ملغ/دل)
0.376	0.174	0.174	0.849	0.419	-0.235	TC (ملغ/دل)
0.933	0.017	0.017	0.676	0.736	-0.099	LDL-C (ملغ/دل)
0.167	-0.26	-0.26	0.509	0.136	-0.419	HDL-C (ملغ/دل)
0.187	0.257	0.257	0.657	0.808	-0.072	Non-HDL-C (ملغ/دل)
0.076	0.340	0.076	0.340	0.464	0.213	TC\HDL
0.226	0.237	0.347	0.185	0.590	0.158	LDL\HDL
0.076	0.340	0.516	0.128	0.464	0.213	Non-HDL\HDL
0.777	0.056	0.875	-0.031	0.060	0.515	Ur (ملغ/دل)
0.330	0.191	0.740	0.066	0.088	-0.047	Cr (ملغ/دل)
0.266	0.218	0.456	0.147	0.468	0.212	ALT(IU\L)
0.001	0.581	0.950	-0.012	0.961	-0.014	AST(IU\L)
0.484	-0.138	0.528	0.124	0.002	-0.753	Alb (غ/دل)
0.000	0.959	0.000	0.963	0.000	0.909	CRP (ملغ/ل)

IHD: أمراض القلب الإقفارية. BMI: منسب كتلة الجسم. SBP: ضغط الدّم الانقباضي. DBP: ضغط الدّم الانبساطي. FBG: غلوكوز الدّم الصيامي. HbA1c: الخضاب الغلوكوزي. TAG: ثلاثيات أسيل الغليسول. TC: الكوليسترول الإجمالي. LDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. HDL-C: كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. Ur: البولة. Cr: الكرياتينين. ALT: ناقلة أمين الألانين. AST: ناقلة أمين الأسبارتات. Alb: الألبومين. CRP: البروتين المتفاعل C.

الجدول (5): مقارنة المعطيات الأنثروبومترية والسريرية و المخبرية لمجموعات الدراسة.

الاعتداد p	المجموعة 3 (سكري مع CAD)		المجموعة 2 (سكري دون CAD)		المجموعة 1 (الشاهد)		القياس
	48		72		40		العدد
	ذكور (%/عدد)	إناث (%/عدد)	ذكور (%/عدد)	إناث (%/عدد)	ذكور (%/عدد)	إناث (%/عدد)	الجنس
Ns	33 (%68.8)	15 (%31.25)	45 (%62.5)	27 (%37.5)	28 (%70)	12 (%30)	
	متوسط ± انحراف معياري		متوسط ± انحراف معياري		متوسط ± انحراف معياري		
Ns	8.9 ± 54.6		5.8 ± 49.3		3.1 ± 45.2		العمر (سنة)
Ns	4.6 ± 32.2		3.2 ± 30.2		3.1 ± 27.9		BMI (كغ/م ²)
P ¹ <0.05 P ² <0.05	9.3 ± 142.3		12.3 ± 139.5		5.2 ± 112.8		SBP (ملم/زئبقي)
P ¹ <0.05 P ² <0.05	14.1 ± 92.3		10.4 ± 89.3		9.5 ± 72.3		DBP (ملم/زئبقي)
	1.9 ± 6.13		2.1 ± 5.5		-		مدة الإصابة (سنة)
P ¹ <0.01 P ² <0.01	16.4 ± 153.2		11.6 ± 149.3		4.5 ± 78		FBG (ملغ/دل)
P ¹ <0.05 P ² <0.05	2.8 ± 9.23		2.5 ± 8.6		0.4 ± 5.3		HbA1C (%)
Ns	23.7 ± 160		31.5 ± 151.4		27.7 ± 152		TAG (ملغ/دل)
Ns	11.7 ± 194.5		9.2 ± 189		9.2 ± 178.4		TC (ملغ/دل)
P ¹ <0.05 P ² <0.05	10.3 ± 144.6		11.7 ± 139		3.5 ± 108.2		LDL-C (ملغ/دل)
P ¹ <0.05 P ² <0.05	6.2 ± 28.3		4.9 ± 31.4		4.2 ± 42.3		HDL-C (ملغ/دل)
P ¹ <0.05 P ² <0.01 P ³ <0.05	0.7 ± 1.3		0.2 ± 0.9		0.07 ± 0.43		CRP (ملغ/ل)
P ¹ <0.01 P ² <0.001 P ³ <0.05	8.4 ± 149.3		10.5 ± 126.1		11.2 ± 78.2		Hp (ملغ/دل)

P₁: الداء السكري دون الداء الإكليلي مقارنةً بالشاهد. P₂: الداء السكري مع الداء الإكليلي مقارنةً بالشاهد. P₃: الداء السكري دون الداء الإكليلي مقارنةً مع الداء السكري مع الداء الإكليلي. قيمة p أقل من 0.05 وأقل من 0.01 ذات دلالة إحصائية مهمة. NS: لا يوجد أهمية إحصائية.

الاستنتاجات:

توحي نتائج هذه الدراسة بأنه:

1- يترافق النمط الثاني من الداء السكري مع زيادة المستويات المصلية للواصمات الالتهابية (البروتين المتفاعل C والهابتوغلوبين).

2- يترافق النمط الثاني من الداء السكري مع الإقفار القلبي مع زيادة المستويات المصلية للواصمات الالتهابية (البروتين المتفاعل C والهابتوغلوبين).

3- المستويات المصلية للواصمات الالتهابية (البروتين المتفاعل C والهابتوغلوبين) أعلى لدى المرضى المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري مع الإقفار قلبي مقارنة مع المرضى المصابين بالداء السكري دون إقفار قلبي.

4- يوجد ارتباط معتد به إحصائياً بين الهابتوغلوبين

ومنسب كتلة الجسم والبروتين المتفاعل C لدى المصابين بالداء السكري مع الإقفار القلبي.

التوصيات:

1- يمكن اعتبار الهابتوغلوبين كعامل اختطار مؤهب لتطور الإقفار القلبي لدى النمط الثاني من الداء السكري.

2- يمكن استخدام الهابتوغلوبين (Hp) في الاختبارات المسحية للتحري المبكر عن أمراض القلب الإقفارية (IHD) لدى السكريين.

3- القيام بدراسات لتقييم دور وعلاقة النمط الظاهري والجيني للهابتوغلوبين في تطور أمراض القلب الإقفارية لدى السكريين السوريين.

References

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(Supplement 1): S81-S90.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *2018 Apr*;138:271-281.
3. 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>.
4. 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.
5. Salvatore De Rosa, Biagio Arcidiacono, Eusebio Chiefari, Antonio Brunetti, Ciro Indolfi and Daniela P. Foti. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and epigenetic Links. 17 January 2018 doi: 10.3389/fendo.2018.00002.
6. Barakat Y: Free radicals, peroxides and protection mechanisms. In Barakat Y; Abo Samra R; Hamadeh F et al. (eds.): *Medical Biochemistry* (part 1). 1st ed. ACATAB Damascus 2014. pp:446-451.
7. Fatmah AMatough, 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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 murine pancreatic beta cell. *J. Biol. Chem*. 2019, 294, 168–181.
11. 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.
12. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012, 32, 2045–2051.
13. 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.
14. 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, 30 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/6627144>.
15. 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.
16. 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.
17. 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>.
18. L K Mahan, J L Raymond. *Food & The Nutrition Care Process*, Krause's 14th edition, Elsevier 2017, 587-617.
19. Mark MacKellar and David J. Vigerust. .. Role of Haptoglobin in Health and Disease: A Focus on Diabetes. 2016 Jul; 34(3): 148–157.
20. Andrew W.Y. Shih, Andrew McFarlane, and Madeleine Verhovsek. Haptoglobin testing in

- hemolysis: Measurement and interpretation. American Journal of Hematology, Vol. 89, No. 4, April 2014.
21. Galicia, Georgina & Ceuppens. Haptoglobin Function and Regulation in Autoimmune Diseases. Jan (2011). 10.5772/22483.
 22. Carter, K. and Worwood, M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases. Int.J.LabHematol. (2007). 29:92-110.
 23. 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.
 24. C. Dennis (2001): Haemoglobin scavenger. Nature 409 (6817), pp 141-143. <https://doi.org/10.1038/35051680>.
 25. Lim, S.K., Ferraro, B., Moore, K., & Halliwell, B. Role of haptoglobin in free hemoglobin metabolism. (2001). Redox.Rep. 6:219-227.
 26. Alayash, A.I. Haptoglobin: Old protein with new functions. (2011). ClinicaChimicaActa. 412:493-498.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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 pharmacogenomic interactions with vitamin E supplementation. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018:11 71-82 .
 30. Mi-Kyung Oh, Hyo-Jung Park, Joo-Hyun Le, Hyun-Mi Bae, In-Sook Kim. Single chain precursor pro-haptoglobin promotes angiogenesis by upregulating expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor 2. Volume 589, Issue 9, 13 April 2015, Pages 1009-1017.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Cylwik, B., Chrostek, L., Gindzienska-Sieskiewicz, E., Sierakowski, S., & Szmikowski, M. Relationship between serum acute-phase proteins and high disease activity in patients with rheumatoid arthritis. (2010). Adv.Med.Sci. 55:80-85.
 34. 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 haptoglobinglycoform variants in psoriasis. (2010). Biol. Chem. 391:1429-1439.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Courtnei 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.

39. Tiedemann MT, Pinter TB, Stillman MJ. Insight into blocking heme transfer by exploiting molecular interactions in the core Isdheme transporters IsdA-NEAT, IsdC-NEAT, and IsdE of *Staphylococcus aureus*. *Metallomics* 2012;4:751–760.
40. Wei Wang and Amy C. Y. Lo. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. 2018 Jun; 19(6): 1816.
41. Joanna M. Tarr, KirtiKaul, Mohit Chopra, Eva M. Kohner, and RakeshChibber*.Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. 2013: 343560.