

دراسة العلاقة بين مستوى الشحوم الثلاثية في المصل و γ GT عند مرضى الداء السكري 2

الدكتور محمد عماد خياط*

الدكتور علي درويش**

نوار سبيع الليل***

(تاريخ الإيداع 4 / 5 / 2008. قُبِلَ للنشر في 30 / 7 / 2008)

□ الملخص □

أظهرت هذه الدراسة التي أجريت على 200 مريض سكري من النمط الثاني وجود علاقة ارتباط ايجابية بين فعالية غاما غلوتاميل ترانس ببتيداز المصلية γ GT ومستوى الشحوم الثلاثية في المصل، وكذلك بين γ GT ومشعر كتلة الجسم (BMI) وهذا يدل على وجود علاقة أيضا بين فعالية γ GT ومكونات المتلازمة الاستقلابية. بالإضافة لذلك كان هناك ارتفاع في مستوى الشحوم الثلاثية عند 55,5% من المرضى الذين تمت دراستهم. أما الكوليسترول الكلي فإنه كان ضمن الحدود الطبيعية. وعند المرضى الذين ارتفع عندهم مستوى الكوليسترول الكلي أكثر من 200 ملغ% فإنه كان هناك انخفاض في مستوى HDL وارتفاع مستوى LDL عند 55,9% و 93,2% من هؤلاء المرضى على التوالي. وهذا مايفسر وجود اضطراب في استقلاب الشحومات عند مرضى السكري والذي يؤهب بدوره لأمراض وعائية قلبية.

الكلمات المفتاحية: غاما غلوتاميل ترانس ببتيداز، الشحوم الثلاثية، الداء السكري.

* أستاذ مساعد - قسم الطب المخبري - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الطب المخبري - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

The Association between Serum Triglycerides and γ GT Activity in T2DM

Dr. Mohammad Imad Khayat *
Dr. Ali Darwish **
Nawwar Sabaa Allil***

(Received 4 / 5 / 2008. Accepted 30/7/2008)

□ ABSTRACT □

This study which was carried out on 200 patients with diabetes type 2 has shown a positive association between serum gamma glutamyl transpeptidase (γ GT) activity and serum levels of triglycerides, and also between γ GT activity and body mass index (BMI), and this refers to a relation between γ GT activity and the component of metabolic syndrome. There was an increased level of triglycerides in 55,5% of patients. On the other hand, the total cholesterol was within desirable limits. In addition to that, the levels of HDL cholesterol were low and the levels of LDL cholesterol were high in 55.9% and 93.2% of the patients who had cholesterol more than 200mg% respectively. This may explain that there is dyslipidemia in diabetes mellitus subjects which may lead to cardiovascular diseases.

Key Words: Gamma glutamyl transpeptidase, Triglycerides, Diabetes mellitus.

* Associate Professor , Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Laboratory Medicine, Bio-Medical Chemistry, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

الداء السكري هو اضطراب مزمن في استقلاب السكر، الليبيدات والبروتينات بسبب عيب في فعالية أو إفراز الأنسولين. هذا الاضطراب الاستقلابي مسؤول عن المضاعفات المزمنة التي تؤثر على الأوعية الصغيرة والكبيرة. إن مظاهر المضاعفات الوعائية الصغيرة أكثر حدوثاً وتحدث في العين، الكلى والأعصاب. أما المضاعفات الوعائية الكبيرة فإنها تحدث في القلب، الدماغ وشرابين الطرفين السفليين [1]. وأوضحت بعض الدراسات أن مرضى الداء السكري 2 لديهم معدل أعلى لاضطرابات وظائف الكبد من الأشخاص السليمين، حيث قد يعكس الارتفاع المزمّن المعتدل لأنزيمات الترانس أميناز وجود مقاومة للأنسولين [2]. وأظهرت دراسات أخرى وجود علاقة وثيقة بين تركيز غاما غلوتاميل ترانس ببتيداز (γ GT) المصلية وعوامل الخطورة القلبية الوعائية حيث قد تنبئ هذه العلاقة بتطور داء قلبي، ارتفاع الضغط، السكري 2، اضطرابات الشحوم والمتلازمة الاستقلابية [3]. هناك دراسات كثيرة توضح الرابط بين استقلاب الشحوم والسكري وحسب إحدى الدراسات فإن حوالي 70-97% من السكريين يعانون من اضطراب في الشحميات [4].

وهذا ما وجهنا لدراسة الرابط الذي يجمع بين مستوى الشحوم الثلاثية و γ GT في المصل عند مرضى الداء السكري 2.

غاما غلوتاميل ترانس ببتيداز (γ GT) : يتواجد أنزيم غاما غلوتاميل ترانس ببتيداز في الكبد، الطرق الصفراوية، الكلية، البنكرياس، البربخ، الرئة، الأمعاء الدقيقة، نقي العظام، الغدد اللعابية، التيموس، الطحال، الدماغ. ويعتبر الأنزيم المفتاح في دورة الغلوتامات كما أنه فعال أيضاً في تنظيم استقلاب الغلوتاتيون [5] حيث يساهم γ GT في نقل الزمرة (غاما غلوتاميل) من غاما غلوتاميل ببتيد إلى الحموض الأمينية والماء والببتيدات الصغيرة، وفي معظم الأجهزة الحيوية يكون الغلوتاتيون هو المتبرع بزمرة غاما غلوتاميل.

ترتفع γ GT في التهاب المرارة، تشمع الكبد، التهابات الكبد الفيروسية، تشحم الكبد، البورفيريا، أذية الكبد السمية، التهاب البنكرياس، سرطان البنكرياس، احتشاء العضلة القلبية، المتلازمة النفروزية، السكري، قصور القلب الأيمن، البدانة، إدمان النيكوتين، أورام الدماغ [5].

وترتفع أيضاً في حال تناول بعض الأدوية مثل الوارفارين - الفينوباريتال - الفينوتئين [6].

إن انخفاض γ GT إلى مادون المعدل الطبيعي يمكن أن يلاحظ خلال إعطاء الأستروجينات واعتباراً من الثلث الثاني للحمل، استهلاك القهوة الزائد [5] وإن بعض الأدوية تسبب انخفاضاً في قيم γ GT مثل الكلوفبيرات وحبوب منع الحمل [6].

علاقة γ GT والداء السكري: على الرغم من أن فعالية γ GT المصلية استخدمت وبشكل شائع كواسم لاستهلاك الكحول وأمراض الكبد، فإنه لا يمكن لأي منهما أن يشرح العلاقة بين γ GT المصلية والداء السكري، حيث يمكن أن تكون γ GT واسماً لحساسية الجسم بأكمله للأنسولين، ويمكن تفسير ذلك بإحدى الآليات الآتية:

أولاً: إن الشدة التأكسدية يمكن لها أن تشرح العلاقة بين γ GT المصلية والداء السكري، حيث يمكن أن تقوم γ GT الخلوية بتوليد جزيئات أكسجينية ارتكاسية في حال وجود حديد حر أو معادن ناقلة أخرى، ويمكن لهذا الحديد الحر أن يتحرر من البروتينات المخزنة للحديد مثل الفيريتين وذلك بواسطة أكسيد النتريك أو فوق الأكاسيد، و من

المعروف جيداً أن الشدة التأكسدية الأساسية تتواجد عند مرضى الداء السكري وارتفاع الضغط لذلك فإن لديهم امكانية أكبر لتحرير الحديد من البروتينات المخزنة له .

وعلى النقيض ، تلعب فعالية γ GT الخلوية دوراً في الآلية الدفاعية المضادة للأكسدة حيث تقوم بالحصول على الغلوتاتيون داخل الخلايا وهو مضاد الأكسدة غير البروتيني الأكثر أهمية للخلية [3] إن العلاقة بين γ GT الخلوية و γ GT المصلية غير معروفة تماماً لكن يعتقد بأن γ GT تنتسرب إلى المصل كنتيجة محتملة للتحويل الخلوي الطبيعي والشدة الخلوية . لذلك فإن الارتفاع في تركيز γ GT المصلية يمكن أن يكون استجابة للشدة التأكسدية.[7]

ثانياً: إن ارتفاع γ GT يمكن أن يكون اسماً للتشحم الحشوي وبشكل خاص تشحم الكبد والذي يؤدي بدوره لمقاومة الكبد للأنسولين وبالتالي الإصابة بالداء السكري [8] ويمكن تفسير ذلك بالمخطط التالي :

زيادة الوارد الحراري ← ارتفاع الأنسولين ← ارتفاع البروتين الرابط للستيرون (SREBP-1C) ← زيادة إنتاج الليبيدات ← زيادة التشحم ← ترسب هاجر لليبيدات في الكبد والعضلات ← مقاومة للأنسولين ← سمية لليبيدية لخلايا بيتا في البنكرياس ← ارتفاع الغلوكوز .[9]

لذلك فإن ارتفاع γ GT يمكن أن يكون منبئاً لداء سكري لاحقاً .

ثالثاً: γ GT يمكن أن تكون اسماً للالتهاب المزمن. حيث تتوسط التحويل الداخلي للغلوتاتيون الحاوي على الوسيط الالتهابي (اللوكترين C4) إلى اللوكترين D4 [10]، كما أن γ GT المصلية يمكن أن تكون انعكاساً للالتهاب المزمن المرتبط مع مستويات منخفضة من الهرمونات المضادة للالتهاب مثل الأديبونكتين التي تنخفض في حالة البدانة أو مع الفعالية المنخفضة للأنسولين كمعدل لفعل السيتوكين [11].

اضطراب الشحميات السكري: من بين الاضطرابات الاستقلابية التي تترافق بشكل شائع مع السكري 2 هو اضطراب في إنتاج وتصفية ليوبروتينات البلازما، كما أن تطور خلل الشحميات يمكن أن يكون منبئاً لداء سكري لاحقاً [12].

إن مصطلح (اضطراب الشحميات السكري) يتألف من :

1-ارتفاع الشحوم الثلاثية وخاصة في العينات العشوائية.

2-انخفاض HDL (High Density Lipoprotein).

3-كولسترول كلي وLDL (Low Density Lipoprotein) طبيعي لكن جزيئات LDL تكون صغيرة

وكثيفة [13].

4-ارتفاع تركيز (apo B) الأبوپروتين B100 [14].

أسباب اضطراب الليوبروتينات عند مرضى السكري :1- عيوب في عمل الأنسولين وفرط الغلوكوز .

2- السمنة ومقاومة الأنسولين التي تؤدي لاضطرابات ليبيدية.[13].

آلية حدوث الاضطرابات الشحمية عند السكريين : إن العيب الاستقلابي الأساسي عند مرضى السكري النمط

الثاني هو في الاستقلاب غير الطبيعي لليبيدات وليس في الغلوكوز ، ويمكن توضيح ذلك في المخطط الآتي:

الفائض الحراري ← ارتفاع الأنسولين ← ارتفاع البروتين الرابط للستيرون (SREBP-1C) ← زيادة إنتاج

الليبيدات ← زيادة التشحم ← ترسب هاجر لليبيدات في الكبد والعضلات ← مقاومة للأنسولين ← سمية ليبيدية

لخلايا بيتا في البنكرياس ← ارتفاع الغلوكوز

لذلك، في حال وجود المقاومة للأنسولين ، يقل التنظيم لركازة مستقبلات الأنسولين 2 ، لكن بالمقابل يزداد التنبيه لإنتاج البروتين الناقل للستيرون الذي ينبه إنتاج الليبيدات. لذلك يتابع الكبد تصنيعه للحموض الدسمة التي تعاكس فعل الأنسولين في تثبيط تحلل الغليكوجين واستحداث السكر .[9]

إن التوافر الزائد للحموض الدسمة الحرة في الكبد يثبط تحطيم (apo B) ويؤدي إلى تشكيل كميات أكبر من VLDL .[14]

أولاً : ارتفاع الشحوم الثلاثية : إن انخفاض فعالية الأنسولين في الخلايا الشحمية يؤدي إلى تحرير أكبر للحموض الدسمة غير المؤسرة ، وإن إدخال الحموض الدسمة غير المؤسرة الزائدة إلى الكبد يرفع الإنتاج الكبدي للشحوم الثلاثية والتي بدورها تؤدي إلى زيادة الإنتاج الكبدي ل VLDL .

حيث أن VLDL هي الجزيئات الليبوبروتينية الحاملة للشحوم الثلاثية في الحالات الصيامية [13]

ثانياً : انخفاض تركيز HDL : يمكن تفسير الانخفاض في تركيز HDL بأحدى الآليتين التاليتين :

1- في الحالات الطبيعية يلقى الأبوليبوبروتين A1 والفسفوليبيد من سطح VLDL بينما يعمل الليباز البروتيني الشحمي على حلقة الشحوم الثلاثية في لب VLDL وبهذه الطريقة يتشكل HDL .

في حال وجود مقاومة للأنسولين فإن هذه الطريقة لإنتاج HDL تتناقص وهذا يعزى لانخفاض فعالية الليباز البروتيني الشحمي .[13]

2- إن التراكيز المرتفعة من VLDL في البلازما عند مرضى السكري تحفز استبدال الشحوم الثلاثية في VLDL باسترات الكوليسترول الموجود في HDL وذلك بتوسط البروتين الناقل لاسترات الكوليسترول (CETP).

إن الشحوم الثلاثية في HDL هي ركازة الليباز البلازمي وخاصةً الليباز الكبدي والذي يحول HDL إلى جزيئات أصغر حجماً والتي تصفى بسرعة من البلازما . [12]

ثالثاً : جزيئات LDL الصغيرة والكثيفة : عند مرضى السكري فإن جزيئات LDL الغنية بالشحوم الثلاثية والتي تعزى إلى فرط الشحوم الثلاثية وفعالية CETP الزائدة سوف تحوّل إلى جزيئات أكثر كثافة وأصغر حجماً عن طريق فعالية الليباز الكبدي المؤثر في الشحوم الثلاثية . [13]

أهمية البحث وأهدافه:

تكمّن أهمية هذا البحث في شيوع الداء السكري وخطورة اختلالاته العديدة المتنوعة حيث يصيب السكري 10.3% من مجموع السكان في سوريا، كما يتوقع وصول عدد المصابين بالداء السكري بالعالم إلى 300 مليون مصاب في عام 2025 [15]، وإن مرضى الداء السكري أكثر تعرضاً للاضطرابات في استقلاب الشحومات والتي تعتبر بحد ذاتها عاملاً مؤهباً للتصلب العصيدي والاصابات القلبية الوعائية، هذا بالإضافة إلى تأثيرها على الأنسجة الأخرى ومنها الكبد مما يؤدي إلى حدوث التغيرات الأنزيمية الكبدية واضطراب وظائف الكبد ، ومن هنا جاءت أهمية هذا البحث الذي تم إجراؤه لأول مرة في سورية وذلك بدراسة العلاقة بين الشحوم الثلاثية والتغيرات في الوظيفة الكبدية وبشكل خاص التغيرات في γ GT وهذا يساعدنا في فهم الآليات الدقيقة لهذه الاضطرابات وتفصيها ووضع الخطط العلاجية المناسبة واتخاذ التدابير الضرورية للحد من هذه الاضطرابات .

يهدف البحث إلى :

- توضيح علاقة الارتباط بين مستوى الشحوم الثلاثية و γ GT عند مرضى الداء السكري 2

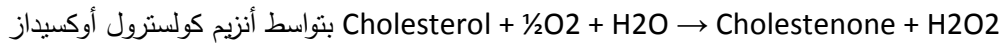
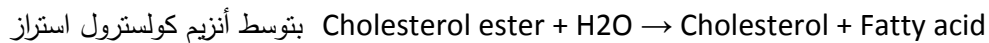
- دراسة العلاقة بين γ GT ومشعر كتلة الجسم عند مرضى السكري 2
- معرفة التغيرات الاستقلابية المرافقة للسكري مثل التغيرات في الليبوبروتينات والخمائر الكبدية .

طرائق البحث ومواده :

تم إجراء الدراسة على مرضى الداء السكري النمط الثاني المراجعين للعيادة في مشفى الأسد الجامعي ومراجعي مركز معالجة السكري في محافظة اللاذقية ، تراوحت أعمارهم بين 36-76 سنة خلال الفترة الممتدة من 2007/1/2 إلى 2007/10/12 وعددهم 200 مريض سكري 2 بالإضافة ل 50 شاهد تراوحت أعمارهم بين 32-63 سنة . حيث قمنا بأخذ عينات دم وريدية صباحية من كل فرد خضع للدراسة بعد التأكد من فترة الصيام التي كانت لاتقل عن 14 ساعة ، وتم إجراء المعايير الكيميائية باستخدام محاليل مصنعة من قبل شركة BioSystems على جهاز KONELAB 30i . المعايير المجرأة هي :

- سكر الدم على الريق بطريقة غلوكوز أوكسيداز/ بيروكسيداز
- الكولسترول الكلي بطريقة كولسترول أوكسيداز/ بيروكسيداز
- الشحوم الثلاثية بطريقة غليسيرول فوسفات أوكسيداز/ بيروكسيداز
- γ GT اعتماداً على قدرتها على نقل زمرة غامتا غلوتاميل من غامتا غلوتاميل-3-كربوكسي-4-نتروأنيليد إلى غليسيل غليسين.

- ALT اعتماداً على قدرتها على نقل الزمرة الأمينية من الألانين إلى الأوكزوجلوتارات
- AST اعتماداً على قدرتها على نقل الزمرة الأمينية من الأسبارتات إلى الأوكزوجلوتارات
- HDL و LDL في حال الكولسترول الكلي أكثر من 200 ملغ%مل. حيث تم معايرة HDL بالطريقة المباشرة التي تعتمد المبدأ الآتي : يتم تحطيم الكولسترول الموجود في LDL و VLDL والشيلوميكرونات وذلك بتوسط كولسترول أوكسيداز بتفاعل أنزيمي غير ملون . في الخطوة الآتية، تقوم المادة الموجودة في المحلول B بحل الكولسترول الموجود في HDL وذلك في العينة المأخوذة .
- تمت معايرة LDL أيضاً بالطريقة المباشرة التي تعتمد المبدأ الآتي: يتم حل الكولسترول من HDL و VLDL و الشيلوميكرونات بوجود مادة خاصة ، ثم يتم تحطيم استرات الكولسترول بوساطة كولسترول استراز و كولسترول أوكسيداز بتفاعل غير ملون . في الخطوة الآتية ، تقوم المادة الموجودة في المحلول B بحل الكولسترول الموجود في LDL وذلك في العينة المأخوذة . ثم يقاس LDL و HDL كما في التفاعلات الآتية :



كما تم قياس وزن وطول كل مريض من أجل حساب معدل كتلة الجسم (Body Mass Index) BMI وفقاً للقانون الآتي: معدل كتلة الجسم = الوزن (كغ) / مربع الطول (م²)

وتم استجواب مرضى الداء السكري حول وجود تشخيص مسبق ومؤكد لارتفاع الضغط الشرياني .

وتم قبول مجموعة الشاهد اعتماداً على المعايير الآتية : غير مصاب بالسكري ، غير كحولي ، لايشكو من فرط الشحوم الثلاثية، لايتناول أدوية يمكن أن تؤثر على مستوى الشحوم الثلاثية γ GT في المصل ، ليس لديه أية شكاية يمكن لها أن ترفع مستوى الشحوم الثلاثية أو γ GT في المصل .

حيث استثنينا من الدراسة كل مريض سكري أو شاهد لديه: قصور الدرقية، تناذر نفروزي، قصور قلب احتقاني، مدمني الكحول، متناولي خافضات الشحوم، آفات الكبد والمرارة والبنكرياس الالتهابية، تشمع الكبد .

استخدمنا في الدراسة الاحصائية قانون كاي مربع X^2 للاستقلال الذي يمكننا من أن نقرر ما إذا كان المتغيران (مستوى الشحوم الثلاثية وقيمة γ GT) مستقلين أم غير مستقلين وهو:

$$X^2 = \sum (O_i - E_i) / E_i$$

حيث E هو التكرار المتوقع ، O هو التكرار الشاهد

الفرض العدم H_0 : ينص على استقلال التغيرات في مستوى الشحوم الثلاثية عن قيم γ GT

الفرض البديل H_1 : ينص على عدم استقلال التغيرات في مستوى الشحوم الثلاثية عن قيم γ GT

بالإضافة لحساب معامل الارتباط بين المتغيرين .

كما تم حساب المتوسط الحسابي لكل من AST و ALT عند كل من مرضى السكري والشاهد. بالإضافة إلى حساب وجود فرق ذي دلالة إحصائية بين معدلات الشحوم الثلاثية والكوليسترول و HDL و LDL و γ GT و ALT و AST لمجموعتي الدراسة (مرضى السكري ومجموعة الشاهد) باعتبارهما عينتين مستقلتين حيث تحسب احصائية الاختبار من المعادلة الآتية:

$$T = (X_1 - X_2) - (M_1 - M_2) / \sqrt{[(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2 / (n_1 + n_2)] [1/n_1 + 1/n_2]}$$

X_1 هو متوسط القيم للعينة الأولى ، X_2 متوسط القيم للعينة الثانية ، n_1 حجم العينة الأولى، n_2 حجم العينة الثانية، S_1^2 تباين العينة الأولى، S_2^2 تباين العينة الثانية.

وتقارن قيمة إحصائية الاختبار T بالقيمة الحرجة المستخرجة من جدول توزيع t بدرجات حرية $n_1 + n_2 - 2$ ومستوى دلالة 5%

النتائج والمناقشة :

تضمنت الدراسة 200 مريض سكري من النمط الثاني تراوحت أعمارهم بين 36 و 76 سنة وقسم المرضى حسب الجنس فكان 84 حالة إناث (42%) و 116 ذكور (58%).

ثم تم تقسيم المرضى بحسب قيمة الشحوم الثلاثية إلى ثلاث مجموعات أظهرت أن أكبر نسبة للمرضى لديهم مستوى الشحوم الثلاثية في المصل بين 160-300 ملغ% عند 87 مريض بنسبة 43,5% .

الجدول رقم (1) يبين توزيع المرضى وفقاً لقيمة الشحوم الثلاثية في المصل

المجموع	C	B	A	المجموعات
	300<	300-160	160>	الشحوم الثلاثية ملغ %
100%)200	(13,5%)2	43,5%)87	(43%)86	العدد والنسبة المئوية

(7	(
---	---	---	--	--

إن 55,5 % من مرضى الدراسة كان لديهم ارتفاع في مستوى الشحوم الثلاثية فوق القيمة المرجعية أي أن هناك ميلاً لارتفاع مستوى الشحوم الثلاثية عند مرضى السكري 2. وقد اعتبرت قيم الشحوم الثلاثية <160 ملغ % مرتفعة اعتماداً على القيمة المرجعية لمخبر المشفى وعلى طريقة المعايرة المتبعة في الدراسة. كما تم تقسيم المرضى وفقاً لقيم γ GT المصلية إلى ثلاث مجموعات أظهرت أن أكبر نسبة للمرضى لديهم قيمة γ GT أقل من 25 وحدة/ل عند 103 مريض بنسبة % 51,5. (القيم الطبيعية ل γ GT عند الرجل أقل من 55 وحدة/لتر، وعند المرأة أقل من 38 وحدة/لتر وذلك بدرجة حرارة $37^{\circ}C$).

الجدول رقم (2) يظهر توزيع المرضى حسب قيمة γ GT المصلية

المجموعات	A1	B1	C1	المجموع
γ GT وحدة/ل	25>	45-25	45<	
العدد والنسبة المئوية	103(51,5%)	81(40,5%)	16(8%)	200(100%)

الإناث:

تراوحت قيم γ GT عند الإناث بين 2 و 53 وحدة/ل، أما قيم الشحوم الثلاثية فكانت بين 43 و 781 ملغ %.

الجدول رقم (3) يبين العلاقة بين مستوى الشحوم الثلاثية و γ GT عند الإناث

المجموع	مستوى الشحوم الثلاثية			γ GT
	300<	160-300	160>	
44	2	21	21	25>
29	2	14	13	45-25
11	4	5	2	45<
84	8	40	36	المجموع

وعند حساب قيمة كاي مربع X^2 بمستوى دلالة 0,05 ودرجة حرية 4 كانت 11,48 وبمقارنتها بالقيمة الجدولية (9,48) يتبين وجود علاقة بين مستوى الشحوم الثلاثية ومستوى γ GT وأشار معامل الارتباط الايجابي (0,17) لكونها ايجابية.

الذكور:

تراوحت قيم γ GT عند الذكور بين 4-65 وحدة/ل، أما قيم الشحوم الثلاثية فهي بين 44-490 ملغ %.

الجدول رقم (4) يبين العلاقة بين مستوى الشحوم الثلاثية و γ GT عند الذكور

المجموع	مستوى الشحوم الثلاثية			γ GT
	300<	160-300	160>	
59	5	21	33	25>
52	13	24	15	45-25
5	1	2	2	45<

116	19	47	50	المجموع
-----	----	----	----	---------

كانت نتيجة الاختبار $X^2=10,11$ وبمعامل ارتباط ايجابي (0,33) مما يشير لوجود علاقة ايجابية أيضاً بين

مستوى الشحوم الثلاثية ومستوى γ GT.

مجموعة الشاهد :

تراوحت قيم γ GT لمجموعة الشاهد بين 7-36 وحدة/ل، أما قيم الشحوم الثلاثية فهي بين 42-368 ملغ/مل

الجدول رقم (5) يبين العلاقة بين مستوى الشحوم الثلاثية و γ GT عند مجموعة الشاهد

المجموع	مستوى الشحوم الثلاثية			γ GT
	300<	-160 300	160>	
38	1	4	33	25>
12	0	7	5	45-25
0	0	0	0	45<
50	1	11	38	المجموع

كانت نتيجة الاختبار $X^2=12,22$ وبمعامل ارتباط ايجابي (0,1) مما يشير لوجود علاقة ايجابية أيضاً بين

مستوى الشحوم الثلاثية ومستوى γ GT عند مجموعة الشاهد.

عند دراسة التغيرات الاستقلابية المرافقة عند مرضى السكري 2 فإننا نجد أن مستوى الكوليسترول الكلي كان ضمن الحدود المرغوبة عند أغلب السكريين ، وتمت معايرة HDL و LDL عند 59 مريض سكري كان عندهم الكوليسترول الكلي أكثر من 200 ملغ% حيث أن 55 مريض (93,2%) كان لديهم ارتفاع في قيم LDL أكثر من 100 ملغ% ، و 33 مريض (55,9%) كان لديهم انخفاض في قيم HDL أقل من 35 ملغ%. (القيمة الطبيعية ل HDL أكثر من 35 ملغ% مل، والقيمة الطبيعية ل LDL أقل من 100 ملغ% مل حسب الطريقة المتبعة للمعايرة). أما عند مجموعة الشاهد فقد وجد 8 (16%) أشخاص كان لديهم الكوليسترول الكلي <200 ملغ% وتمت معايرة HDL و LDL عند هؤلاء حيث كان هناك انخفاض في قيم HDL أقل من 35 ملغ% عند شخصين (25%) ، وارتفاع LDL أكثر من 100ملغ% عند 6 أشخاص (75%) .

بلغ المتوسط الحسابي ل (ALT) عند مرضى السكري 20,08 مقارنة مع مجموعة الشاهد حيث بلغ المتوسط الحسابي ل (ALT) 17,3 . أما أنزيم (AST) فقد بلغ المتوسط الحسابي له عند مرضى السكري 22,78 وبلغ المتوسط الحسابي ل (AST) عند مجموعة الشاهد 22,66 .

الجدول رقم (6) يبين متوسط قيم المعايير مع قيم T للفرق الاحصائي عند المرضى والشاهد

المعايير	المرضى	الشاهد	قيمة T
الكوليسترول الكلي	178,95	158,64	2,66
الشحوم الثلاثية	196,35	123,76	3,496
HDL	34,79	45,75	-1,621
LDL	139,20	122,25	3,177
γ GT	24,88	20,78	2,046
ALT	20,08	17,3	3,564
AST	22,78	22,66	0,19

يتبين من الجدول السابق وجود فرق جوهري بين مجموعتي المرضى والشاهد بقياس مستوى الكولسترول والشحوم الثلاثية و HDL و LDL و γ GT و ALT ، لكن لا وجود لفرق جوهري بقياس AST . وذلك اعتماداً على مقارنتها بالقيمة الجدولية (1,645).

واعتماداً على استجواب مرضى السكري فإنه كان هناك تشخيص مسبق ومؤكد لارتفاع الضغط الشرياني عند 117 مريض وبنسبة مئوية (58,5%) .

تمت دراسة فيما إذا كان هناك علاقة ذات قيمة إحصائية بين قيم γ GT مع مشعر كتلة الجسم (BMI) لذلك قسمنا قيم γ GT عند مرضى السكري إلى 3 مجالات :

☒ المجال الأول: γ GT > 25 وحدة/ل

☒ المجال الثاني: γ GT بين 25-45 وحدة/ل

☒ المجال الثالث: γ GT < 45 وحدة/ل

وقسمت مجموعة الدراسة أيضاً إلى ثلاث مجموعات حسب BMI :

• BMI > 25 كغ/م² -1

• BMI بين 25-30 كغ/م² -2

• BMI < 30 كغ/م² -3

ثم تمت دراسة قيم γ GT وفقاً للمجالات السابقة لكل مجموعة وقسمنا مجموعة الدراسة إلى ذكور وإناث وفقاً

BMI كما يأتي :

أولاً: الذكور

الجدول رقم (7) يبين العلاقة بين قيم γ GT و BMI عند الذكور

المجموع	BMI			γ GT
	30<	30-25	25>	
59	3	39	17	25>
52	12	39	1	45-25
5	4	1	0	45<
116	19	79	18	المجموع

وعند حساب قيمة كاي مربع X^2 بمستوى دلالة 5% ودرجات حرية 4 كانت 34,34 مما يشير لوجود علاقة

بين مشعر كتلة الجسم و γ GT .

ثانياً: الإناث

الجدول رقم (8) يبين العلاقة بين قيم γ GT و BMI عند الإناث

المجموع	BMI			γ GT
	30<	30-25	25>	
45	9	30	6	25>

28	10	16	2	45-25
11	8	2	1	45<
84	27	48	9	المجموع

أظهرت قيمة كاي مربع $(12,08)X^2$ لوجود علاقة بين مشعر كتلة الجسم و γ GT .

أظهرت هذه الدراسة التي تمت على 200 مريض سكري من النمط الثاني وعلى مجموعة الشاهد وجود علاقة ايجابية وهامة ما بين مستوى الشحوم الثلاثية في المصل وفعالية γ GT المصلية، مع وجود فرق جوهري بين مرضى السكري ومجموعة الشاهد بقياس الشحوم الثلاثية و γ GT . هذه العلاقة أظهرتها أيضا الدراسة التي قام بها Martin وزملائه والتي أجريت على 228 مريض سكري [16]. هذا يعزى إلى زيادة انتاج الليبيدات وترسبها في الكبد والعضلات و حدوث مقاومة للأنسولين و تشحم الكبد وبالتالي ارتفاع γ GT [9]، [17] .

عند إجراء الدراسة على مجموعة الشاهد لوحظ وجود علاقة ايجابية أيضاً بين مستوى الشحوم الثلاثية في المصل وفعالية γ GT المصلية وهذا مشابه للدراسة التي قام بها Martin وزملائه أيضاً على 109 شخص تم إخضاعهم للتقسي الروتيني لمستوى الشحومات والبروتينات الشحمية حيث أكدت الدراسة وجود علاقة ايجابية وهامة بين فعالية غاما غلوتاميل ترانس بيبنداز المصلية ومستوى الشحوم الثلاثية، وكذلك بين فعالية γ GT وتركيز البروتينات الشحمية ما قبل بيتا في المصل [18]. هناك دراسة حديثة أجريت عام 2007 على عينة سكانية عشوائية أظهرت وجود علاقة ايجابية بين γ GT والشحوم الثلاثية وكذلك بين γ GT و LDL وأيضاً نسبة الكوليسترول الكلي/HDL ، بينما كان هناك علاقة سلبية بين γ GT و HDL. [19]

لوحظ وجود ارتفاع الضغط الشرياني عند أغلب المرضى المأخوذون لهذه الدراسة ، بالإضافة إلى وجود علاقة ارتباطية بين γ GT ومشعر كتلة الجسم (BMI) عند مرضى السكري ، وهذا يدل على وجود علاقة ارتباطية أيضاً ما بين γ GT والمتلازمة الاستقلابية . إحدى الدراسات التي تمت في اليابان عام 2004 والتي أجريت على مجموعة نساء من اليابان أوضحت أن ارتفاع γ GT يرتبط وبشكل مستقل مع ارتفاع الشحوم الثلاثية والداء السكري، كما بينت أيضاً أن المتلازمة الاستقلابية ارتبطت بشكل مباشر (وليس بشكل غير مباشر من خلال المرض الكبدى الشحمي) مع ارتفاع γ GT عند النساء في اليابان [20] .

إن آلية هذه العلاقة غير مفهومة حالياً لكن إحدى الآليات المحتملة المقترحة أن γ GT ترتبط مع وجود المرض الكبدى الشحمي والذي يرتبط بدوره مع مقاومة الكبد للأنسولين مما يؤدي إلى حدوث متلازمة مقاومة الأنسولين. لكن الكبد الشحمي لا يتوسط دائماً العلاقة بين مقاومة الأنسولين وارتفاع γ GT لأن أغلب السكريين ليس لديهم مرض كبدى شحمي .

إن مستوى الشحوم الثلاثية والداء السكري معروفان بارتباطهما الوثيق مع مستوى الأنسولين وكلاهما من عناصر المتلازمة الاستقلابية التي تتعلق بوجود المقاومة للأنسولين. على أية حال لم يعرف بعد آلية العلاقة بين مقاومة الأنسولين وارتفاع γ GT ولكن إحدى الآليات المقترحة ارتباط ارتفاع γ GT مع مقاومة الأنسولين والتي لها علاقة مع وجود حالة شدة تأكسدية تؤدي لنخر الخلية الكبدية بتحريض السيتوكينات الالتهابية [20] .

أما بالنسبة للاضطرابات الشحمية الملاحظة عند مرضى السكري 2 في هذه الدراسة فهي : ارتفاع الشحوم الثلاثية-انخفاض HDL-ارتفاع LDL مع وجود فرق احصائي هام بقيمتها بين مجموعة المرضى والشاهد. يرتبط ارتفاع

الشحوم الثلاثية المصلية بشكل شائع مع وجود المقاومة للأنسولين وتمثل واسم سريري قابل للتقييم للمتلازمة الاستقلابية (خلل الشحومات المرضي-ارتفاع الضغط-ارتفاع سكر الدم) والتي تزيد خطورة المرض القلبي الاكليلي [21].

إن الاضطرابات في فعل الأنسولين وليس ارتفاع الغلوكوز له صلة مع هذه الاضطرابات الليبيدية (فرط الشحوم الثلاثية-ارتفاع HDL-انخفاض LDL)، وهناك عدة عوامل من المحتمل أن تكون مسؤولة عن اضطراب الشحومات عند السكريين منها تأثيرات الأنسولين على إنتاج الكبد للأبوبروتينات-تنظيم الليياز البروتيني الشحمي (LPL)- فعل البروتين الناقل لاسترات الكولسترول (CETP) والفعل المحيطي للأنسولين على العضلات والنسج الشحمية [12] وارتفاع الحموض الدسمة الحرة في البلازما [14].

إن أنزيمات الترانس أميناز (ALT-AST) كانت ضمن الحدود المقبولة عند أغلب السكريين لكن المتوسط الحسابي لكليهما كان أكبر مما هو عند غير السكريين حيث وجد فرق جوهري بقيم ALT لكن دون وجود ذلك بمعايرة AST ، يمكن تفسير ذلك بحدوث تشحم الكبد الناجم عن ترسب الليبيدات في الكبد بالإضافة لزيادة الحموض الدسمة الحرة التي تعتبر سامة بشكل مباشر للخلايا الكبدية . تتضمن الآليات المقترحة لذلك تمزيق غشاء الخلية بالتركيز المرتفع للحموض الدسمة الحرة - سوء وظيفة المتقدرات- تشكل سمي- عمليات تثبيط وتفعيل في تنظيم الاستقلاب . إن التفسير الآخر لارتفاع الترانس أميناز في حالات مقاومة الأنسولين تتضمن الشدة التأكسدية وزيادة السيوكينات ما قبل الالتهابية مثل العامل المنخر للورم α (TNF) التي يمكن أن تساهم في الأذية الخلوية الكبدية. [17]

الاستنتاجات و التوصيات:

- 1- يجب تثقيف مرضى الداء السكري لكي يخضعوا لفحص منظم وإجراء التحاليل الضرورية لتقصي اضطراب الليبيدات ، وإذا كانت الليبيدات غير طبيعية فيجب التأكيد على الضبط الفعال لليبيدات والسكر بالأدوية المناسبة .
- 2- إخضاع مرضى السكري لتقصي وجود اضطراب في وظائف الكبد (AST-ALT- γ GT) الناجمة عن وجود المقاومة للأنسولين .
- 3- من المهم السيطرة على عدة عوامل حياتية تؤثر على حدوث السكري 2 ومنها السيطرة على زيادة الوزن- تناول طعام قليل الكولسترول ذي نسبة منخفضة من الدهون المشبعة- ممارسة التمارين الفيزيائية المنتظمة.

المراجع:

- 1- TRES,G.S.;HUGO,R;LISBÔAK;SYLLOS,R;CANANI,L.H;GROSS,J.L.*Prevalence and characteristics of diabetic polyneuropathy in Passo Fundo,South of Brazil.* Arq Bras Endocrinol Metab,São Paulo,vol.51.No.6,2007.<[http :// www.lib.bioinfo.pl/](http://www.lib.bioinfo.pl/)>.
- 2- HARRIS,E.H.*Elevated Liver function Tests in type2 diabetes.* American Diabetes Association,Inc,Clinical Diabetes,Vol.23,No.3,2005,115 -119. < [http : //clinical.diabetes.journals.org](http://clinical.diabetes.journals.org/)>.
- 3- LEE,D.H;JACOBS,D.R;GROSS,M;STEFFES,M.Serum γ -glutamyltransferase was Differently Associated with Microalbuminuria by status of Hypertension or Diabetes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults(CARDIA)study. American Association for Clinical Chemistry, Clinical Chemistry, Korea. Vol.51, No.7, 2005,1185 -1191.<[http :// www.clinchem.org](http://www.clinchem.org/)>.
- 4-CUMPAGNA,F.A;ROLKA,D.B;BECHLES,G.L;GREEG,E.W;NARYAN,K.M.*Prevalence of Lipid abnormalities, awareness, and treatment in U.S.adults with diabetes (abstract)* . Diabetes,Vol.4,No.1,2000,78.
- 5-KUNTZ, E; KUNTZ, H.D. *Hepatology Principles and practice: History, Morphology,, Biochemistry.* 2nd.ed.Berlin,2006,97 - 98.
- 6- BISHOP,M.L;FODY,E.P;SCHOEFF,L.E.*Clinical Chemistry.* 5 th ed,Lippincott Williams&Wilkins,U.S.A,2005,255 - 256.
- 7-LEE,D.H;JACOBS,D.R;GROSS,J.M;KIEFE,C.I;ROSEMAN,J;LEWIS,C.E; STEFFES,M. γ - Glutamyltransferase Is a Predictor of Incident Diabetes and Hypertension:The Coronary Artery Risk Development in Young Adults(CARDIA)Study.Clinical Chemistry,Vol.49,No.8,2003,1358-1366. <[http : // ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov/)>.
- 8-PERRY,I.J;WANNAMETHEE,S.G;SHAPER,A.G;*Prospective Study of Serum Gamma Glutamyltransferase and Risk of NIDDM.*Diabetes Care,Vol.21,No.5,1998,732-737. <[http :// ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov/)>.
- 9-ROGER,H;UNGER,MD.*Reinventing Type 2 Diabetes,Pathogenesis,Treatment,and Prevention.*JAMA,Vol.299,No.10,2008,68-69.
- 10- LEE,D.S;EVANS,J.C;ROBINS,S.J;WILSON,P.W;ALBANO,I;FOX,C.S;WANG, T.J;BENJAMIN,E.J;AGOSTINO,R.B.D';VASAN,R.S.*Gamma Glutamyltransferase and Metabolic Syndrome,Cardiovascular Disease,and Mortality Risk.Arteriosclerosis, Thrombosis,and Vascular Biology.* American Heart Association,Inc, Canada, Vol,27.No,1,2007,27.<[http:// atvb.ahajournals.org](http://atvb.ahajournals.org/)>.
- 11- ORTEGA,E;KOSKA,J;SALBE,A.D;TATORANNI,P.A;BUNT,J.C.*Serum γ - Glutamyl transpeptidase is a Determinant of Insulin Resistance Independently of adiposity in pima Indian children.*Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism, U.S.A,Vol.91,No.4,2006,1419 -1422.<[http :// www.jcem.endojournals.org](http://www.jcem.endojournals.org/)>.
- 12- GOLDBERG,I.J.*Dyslipidemia :Causes and Consequences.*The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism,New York ,Vol.86,No.3,2001, 965 - 971. < [http ://jcem.endojournals.org](http://jcem.endojournals.org/)>.
- 13- VALABHJI,J;ELKELES,R.S.*Dyslipidemia in Type 2 Diabetes :Epidemiology and Biochemistry.*British Journal of Diabetes and Vascular Diseases,Vol.3,No.3,2003, 184 -189. <[http :// www.medscape.com](http://www.medscape.com/)>.
- 14- FREDERICO,G.S;TOLEDO,MD;SNIDERMAN,A.D;KELLEY,D.E.*Influence of Hepatic Steatosis (Fatty Liver) on Severity and Composition of Dyslipidemia in*

- Type 2 Diabetes*. American Diabetes Association, Diabetes Care, Vol.29, No.8, 2006, 1845 -1850. <<http://care.diabetesjournals.org>>.
- 15- WATKINS, P.J.; AMIEL, S.W.; HOWELL, S.L. *Diabetes and its Management*. sixth ed, Wiley Blackwell, 2003, 15 -16.
- 16- MARTIN, J.R.; HAGUE, R.V.; MARTIN, P.J.; CULLEN, D. R.; GOLDBERG, D.M. *The association between serum triglycerides and gamma glutamyl transpeptidase activity in diabetes mellitus*. Clin Biochem, Vol.9, No.4, 1976, 208 - 211. <<http://ncbi.nlm.nih.gov>>.
- 17- HARRI, E.H. *Elevated Liver Function Tests in type 2 Diabetes*. American Diabetes Association, Clinical Diabetes, Vol.23, No3, 2005, 115-119. <<http://clinicaldiabetesjournals.org>>.
- 18- MARTIN, P.J.; MARTIN, J.R.; GOLDBERG, D.M. *Gamma-glutamyl transpeptidase, triglycerides, and enzyme induction*. British Medical Journal, Vol.4, No.1, 1975, 17 -18. <<http://pubmedcentral.nih.gov>>.
- 19- LIPPI, G.; TARGHER, G.; MONTAGNANA, M.; SALVAGNO, G.L.; GUIDI, G.C. *Relationship between gamma-glutamyltransferase, Lipids and Lipoprotein in the general*. Clin Chim Acta, Italy, Vol.384, No.(1-2), 2007, 163 -166. <<http://www.sciencedirect.com>>.
- 20- SAKUGAWA, H.; NAKAYOSHI, T.; KABASHIGAWA, K.; NAKASONE, H.; KAWAKAMI, Y.; YAMASHIRO, T.; MAESHIRO, T.; TOMIMORI, K.; MIYAGI, S.; KINJO, F.; SAITO, A. *Metabolic Syndrome is directly associated with gamma glutamyl transpeptidase elevation in Japanese women*. World Gastroenterol, Japan, Vol.10, No.7, 2004, 1052 -1055. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>.
- 21- NAHEED, T.; KHAN, A.; MASOOD, G.; YUNUS, B.B.; CHAUDHRY, M.D. *Dyslipidemias in Type II Diabetes Mellitus Patients in a teaching hospital of Lahore, Pakistan*. Pakistan Journal of Medical Science, Pakistan, Vol.19, No.4, 2003, 283 -286. <<http://www.pjms.com.pk>>.