

دراسة تأثير مرض السكري من النوع الثاني الغير معتمد على الانسولين (NIDDM)

على مستوى الهوموسيستين

حسام داود عبدالله¹ ، عقيل حسين العاصي² ، نزار أحمد ناجي¹¹ قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق² قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

يعتبر مرض السكري من الامراض المزمنة الواسعة الانتشار في العالم ، ومن المشاكل الصحية الرئيسية في معظم دول العالم يضم هذا المرض مجموعة من الاضطرابات الايضية المختلفة (كاربوهيدريت ، بروتينات ، دهون) ، اهمها ارتفاع مزمن في مستوى سكر الدم ، حيث ان لتحلل كلوكوز في الخلايا دور هام وذلك لأنتاج الحامض الاميني السيرين المتكون من تحول المركب الوسطي (3-Phosphoglycerate) في مسار (Glycolysis) في سلسلة من الخطوات الى السيرين، حيث يعمل السيرين كمانح لمجموعة المثلل بتحفيز انزيم سيرين هيدروكسي مثلل ترانسفيراز (SHMT1) الى الهوموسيستين في سلسلة من الخطوات في اعادة المثيلة بوجود فيتامين سيانوكوبالامين (B₁₂) نتراهيدروفوليت (THF) كعوامل مرافقة في دورة الفوليت مما يسيطر على مستوى الهوموسيستين الذي هو عبارة عن حامض اميني غير اساسي ونتاج طبيعي لتأثير الميثيونين والذي يسبب ارتفاعه تلف في بطانة الشرايين واعضاء اخرى) ، حيث يعود هذا التأثير الى نقصان جزئي في افراز الانسولين وانعدام حساسية المستقبلات للانسولين او يعاني الانسولين من المقاومة في الدم بعد ان يفرز من خلايا β البنكرياسية . يؤثر الاضطراب في ايض هذه المواد الى اضرار في مختلف اعضاء الجسم وبالاخص : العينين ، الكليتين ، الاوعية الدموية ، الاعصاب مما يؤدي الى مضاعفات مزمنة وخطيرة . ويتضمن هذا البحث دراسة بايوكيميائية واحصائية الاشخاص المصابين بمرض السكري من النوع الثاني وقد تم اخذ النماذج من المرضى الراقيدين في مستشفى تكريت التعليمي وضم 18 مريضا (9 من الذكور و9 من الاناث) و(9) نماذج من الاصحاء من موظفي جامعة تكريت كلهم من الذكور . وقد اجريت الدراسة على نماذج بلازما الدم لقياس تراكيز الهوموسيستين . حيث اظهرت الدراسة ان تركيز الهوموسيستين قد ارتفع بشكل معنوي لدى (9) من المرضى من الذكور والاناث بالمقارنة مع الاصحاء ($p < 0.01$). في حين ان تركيز الهوموسيستين لدى (9) الاخرين من المرضى بين الذكور والاناث اظهرت ارتفاع غير معنوي بالمقارنة مع الاصحاء ($p < 0.14$) .

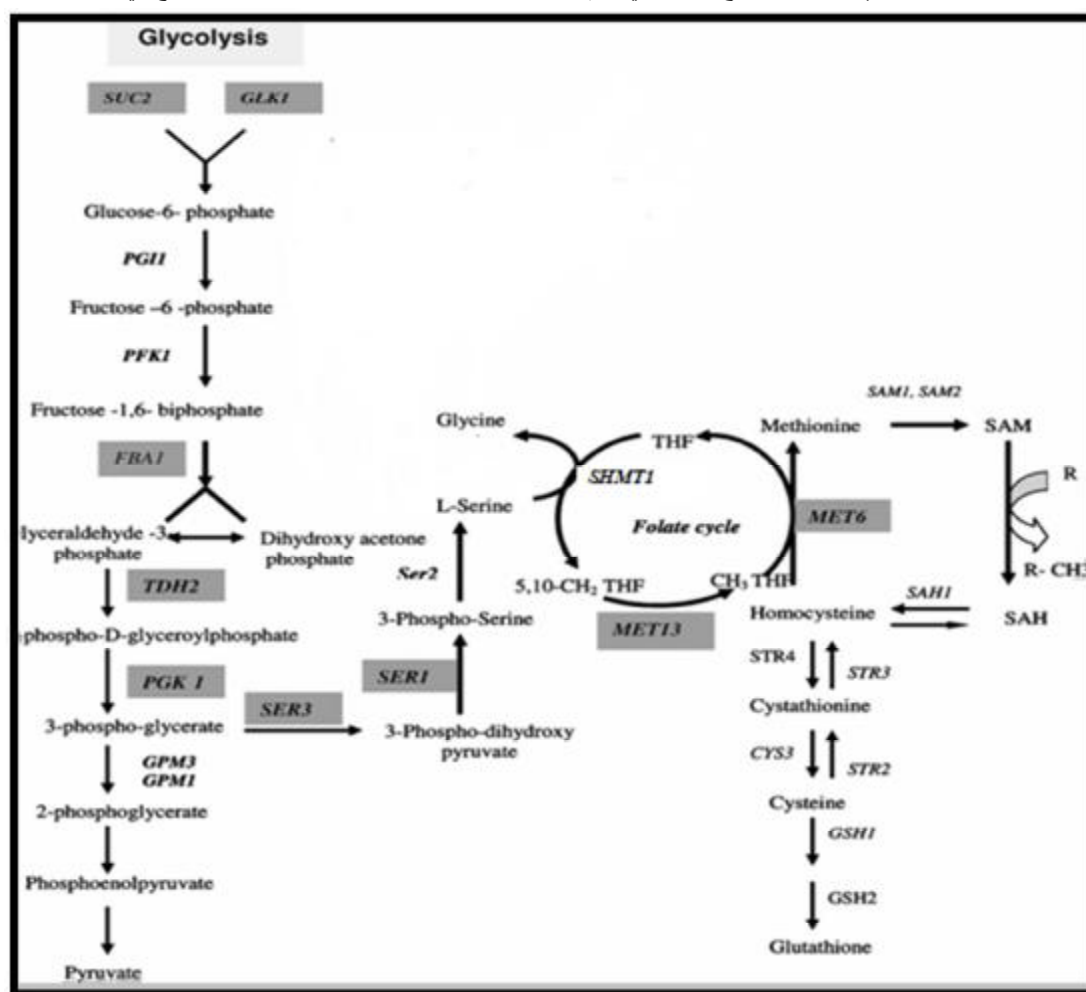
المقدمة

للانسولين ، وجود مقاومة للانسولين في الدم ، ضعف استجابة الخلايا للانسولين⁽¹⁾. مما يؤدي الى اضطرابات في العمليات الايضية للكاربوهيدرات والبروتينات والدهون اي زيادة عمليات الهدم في انسجة الجسم مما يؤدي الى ارتفاع في مستوى الاحماض الدهنية والاحماض الامينية في الدم⁽⁷⁾ . وبالتالي يؤدي هذا الارتفاع الى حالات مرضية خطيرة من بينها الفشل الكلوي وامراض الاوعية الدموية واضرار في العين والاعصاب . لذلك سعى الباحثون خلال سنوات عديدة الى ايجاد دلائل وعلامات تمكنهم من تشخيص بعض الامراض وذلك من خلال قياس مستوى بعض المواد في الدم والتي تمكنهم من معالجة هذه الامراض من خلال السيطرة المسبقة على هذه المواد⁽⁸⁾. ولعل من بين هذه المواد التي سلط عليها الضوء هو الحامض الاميني الهوموسيستين (Homocysteine) والذي هو عبارة عن حامض اميني كبريتي غير اساسي وزنه الجزيئي (135.2) دالتون ينتج كمركب وسطي طبيعي خلال عملية ايض الحامض الاميني الميثيونين^(9,10) . وفي الستينيات من القرن الماضي زاد الاهتمام كثيرا بالهوموسيستين بعد ان استنتج الباحث Mc Cully ان ارتفاع مستويات الهوموسيستين بنسبة عالية يسبب عدد من امراض الاوعية الدموية المختلفة والتي يعاني منها الاطفال والشباب في ذلك الحين ومن بينها التخلف العقلي والموت المبكر بسبب حدوث تلف قلبي او وعائي في حالة عدم تحول الزائد من الهوموسيستين في الكبد والكلى الى الميثيونين او

يعتبر مرض السكري من الامراض الواسعة الانتشار حيث يقدر المصابين به حوالي 120 مليون شخص في العالم ويظهر على المريض البطئ في استهلاك الكلوكوز، ومن ثم يؤدي الى زيادة تركيزه في الدم . وتطرح الكليتان جزء من السكر الزائد في البول وفي الحالات الحادة من داء السكري لا يستفيد جسم المريض من الدهون والبروتينات بصورة طبيعية ، وبذلك تظهر اختلالات في عملية التمثيل الغذائي لديهما (اضطرابات ايضية)^(1,2). أن مرض السكري يقسم الى نوعين رئيسيين : النوع الاول من السكر، او المعتمد على الانسولين (IDDM) والذي يصيب الاشخاص في سن الشباب وكذلك الاطفال، والنوع الثاني من السكري والذي يظهر في سن الاربعين وعندئذ يسمى بسكر متوسطي العمر او النوع الثاني من السكري من معتمد على الانسولين (NIDDM)⁽³⁾، يعد النوع الثاني من السكري من الامراض الواسعة الانتشار في العالم بنسبة عالية حيث يتوقع ان يصل عدد المصابين الى 220 مليون شخص مصاب بسنة 2020 ميلادية^(4,5) . يعد امتصاص الكلوكوز من قبل انسجة الجسم من ضمن الحالات الطبيعية وذلك لتوليد الطاقة ويحدث ذلك بمساعدة هرمون الانسولين الذي يفرزه البنكرياس حيث ان هذا الهرمون يساعد الجسم على معالجة الزيادة الطبيعية للسكر في الدم بعد تناول الغذاء⁽⁶⁾ . وان استمرار ارتفاع السكر في الدم يعد حالة غير طبيعية ويعود ذلك الى اسباب بالنسبة للنوع الثاني من مرض السكري ، قلة افراز البنكرياس

ضرراً كالذي يحدثه الهوموسيسيتين^(13,14) ، امامصدر الحامض الاميني السيرين فانه يتكون نتيجة تحول المركب الوسيطى (3-phosphoglycerate) الناتج من مسار (Glycolysis) ، وذلك باكسدته بواسطة المرافق الانزيمي (NAD^+) بوجود انزيم (Dehydrogenase) حيث يتكون المركب (3-phosphohydroxypyruvate) والذي يعاني بدوره من نقل مجموعة امين له من الحامض الاميني Glutamate بمساعدة الانزيم (phosphoserinetransaminase) مما ينتج عن ذلك (3-phosphoserine, α -ketoglutarate) ثم يعاني (3-phosphoserine) من ازالة مجموعة الفوسفات اللاعضوية (pi) وازضافة مجموعة (OH) حيث ينتج الحامض الاميني السيرين (L-Serine) الذي يعتبر المركب النهائي لهذا المسار وحلقة الوصل مع مسار اعادة المثيلة للهوموسيسيتين كما يتم تنظيم مسارات التحول الى السيرين عن طريق تثبيط انزيم فوسفوسيرين فوسفاتيز بواسطة السيرين ثم يحول السيرين الى بايروفيت بنزع جزيئة ماء بواسطة انزيم سيرين ديهيدراتازيلفلك فان اي خلل في مسار الكلايكوليسز يعتبر خلل في انتاج السيرين الواهب لمجموعة المثيل الضرورية لاعادة مثيلة الهوموسيسيتين الفائض وللتخلص من ضرره⁽¹⁵⁾ . كما موضح في المخطط :-

السستاثيونين حيث يتم طرحه خارج بيئة الخلية الى الدم ، ممايسبب اتلاف بطانة الاوعية الدموية وبالتالي اتلاف الخلايا في البطانة والتي تعمل على منع تخثر الدم فتتكون خثرة نتيجة لذلك مما تؤدى الى ضيق الوعاء الدموي مسببة عدد من امراض الاوعية الدموية⁽¹¹⁾. كما ان لهذا الحامض الاميني الهوموسيسيتين مسارين ابيضيين :- هما اعادة المثيلة (Remethylation) إلى ميثيونين، الأمر الذي يتطلب حامض الفوليك وفييتامين (B_{12}) وانتقال الكبريتات (Transsulphuration) إلى سستاثيونين، الأمر الذي يتطلب وجود فيتامين B_6 ⁽¹²⁾، يستحوذ الهوموسيسيتين في المسار الاول على مجموعة الميثيل من (MTHF)N- 5-methyltetrahydrofolate حيث ان مجموعة الميثيل المرتبطة بالمركب Tetrahydrofolate تم الحصول عليها من الحامض الاميني السيرين بمساعدة انزيم السيرين هيدروكسي ميثيل ترانسفيريز حيث يتكون المركب N^{10} - N^5 Methylenetetrahydrofolate ثم يتم اختزال المركب (N^{10} - N^5 MTHF) بواسطة العامل المرافق NADPH بوجود الانزيم N^{10} -MTHF reductase الى N^5 -MHTF حيث يقوم انزيم ميثونين سنثتيز بوجد المرافق الانزيمي وفييتامين B12 بنقل مجموعة الميثيل الى الهوموسيسيتين لتكوين الميثونين الذي لا يسبب ارتفاع مستواه في الدم



الشكل (1) يمثل المسار الايضى للميثونين والهوموسيسيتين⁽¹⁶⁾ .

يهدف هذا البحث الى دراسة تأثير مرض السكري من النوع الثاني على مستويات الهوموسيستين في بلازما الدم .

المواد وطريقة العمل

تم جمع العينات من مرضى السكري من النوع الثاني (10 ذكور+8 اناث) ضمن فئة عمرية تراوحت بين (40-85) سنة من مستشفى تكريت التعليمي، اما مجموعة السيطرة فقد تم جمعها من موظفي جامعة تكريت (9) من الذكور ضمن فئة عمرية (37-50) سنة وتم قياس تركيز الهوموسيستين باستخدام عدة التحليل Homocysteine Enzymatic Assay Kit-USA وجهاز Spectrophotometer . Germmany

التحليل الاحصائي

تم تحليل النتائج بواسطة برنامج الاحصاء الـ SPSS .

النتائج والمناقشة

ان النتائج التي تم الحصول عليها من قياس مستوى الهوموسيستين في مرضى السكري من النوع الثاني كانت متباينة ، حيث وجد ان هناك ارتفاع عالي في مستوى الهوموسيستين لدى مجموعة المرضى الاولى والبالغ عددهم (9) مريض بين ذكر واثني حيث تراوحت بين (30-50 $\mu\text{mol/L}$) في حين لم نجد ارتفاع في مستوى الهوموسيستين في المجموعة الثانية من المرضى والبالغ عددهم (9) مريض والتي تراوحت بين من (4-14 $\mu\text{mol/L}$) ، اما مجموعة السيطرة والتي ضمن تسعة من الاصحاء فقد تراوح مستوى الهوموسيستين فيها ما بين (1-10 $\mu\text{mol/L}$) ، حيث ان المدى الطبيعي لمستوى الهوموسيستين يتراوح بين (1-5 $\mu\text{mol/L}$) في بلازما الدم^(17,18) ، تم مقارنة النتائج في المجموعة الاولى والتي شكلت ارتفاعا ملحوظا مع مجموعة السيطرة على حده، اما النتائج في المجموعة الثانية والتي لم تشكل ارتفاع في مستوى الهوموسيستين فقد قورنت مع مجموعة السيطرة على حدا ايضا وتم التوصل الى النتائج التالية كما في الجدولين (1) و(2):-

* جدول (1): مستوى الهوموسيستين (مايكرومول/لتر) في بلازما الدم للعينات .

Group	N	Me an $\pm$ SD	F	Sig	t	Stad. Error%	P.V alue	Low	Up
G _I	9	42 $\pm$ 6	1.2	0.28	15.6	2	0.01	31.4	41.2
Control	9	5.4 $\pm$ 3			15.6	1	0.01	31.2	41.3

(G_I) تمثل المرضى الذين ظهر عندهم ارتفاع في مستوى الهوموسيستين .

(Control) تمثل الاصحاء ظاهريا .

،⁽²⁰⁾ al⁽²¹⁾ (Meleady and Graham) حيث اشارو الى ان هذا الارتفاع يعزى الى الاصابة بامراض الاوعية الدموية الناتجة عن اتلاف الهوموسيستين لبطانة الشرايين^(22,23) كذلك فان الاعتلال العصبي والتدخين والعلاج بالمتفورمين تسبب ارتفاعا معتدلا في مستوى الهوموسيستين لدى مرضى السكري من النوع الثاني^(24,25,26) .

ويستدل من الجدول ان هناك ارتفاع معنوي في مستوى الهوموسيستين في بلازما دم مرضى السكري من النوع الثاني ($p < 0.01$) بالمقارنة مع الاصحاء . ومن خلال البيانات التي جمعت من المرضى فسرت نتائج الارتفاع الملحوظ في مستوى الهوموسيستين في بلازما الدم حيث وجد ان هذا الارتفاع يعزى الى الامراض الاخرى التي ترافق مرض السكري من النوع الثاني والتي تتمثل بامراض الاوعية الدموية (الجلطة والذبحة) وامراض الكلية وهذه النتائج جاءت متوافقة مع الدراسة التي قام بها مجموعة من الباحثين⁽¹⁹⁾ Christen et Donner et al.,

جدول (2): مستوى الهوموسيستين (مايكرومول/لتر) في بلازما الدم للعينات.

Group	N	Mean $\pm$ SD	F	Sig	t	Stad. Error %	P.Value	Low	Up
G _{II}	9	9.5 $\pm$ 2	2.73	0.118	2.7	0.83	0.14	0.93	6.8
control	9	5.5 $\pm$ 3			2.7	1.11		0.91	6.8

(G_{II}) تمثل عينات المرضى التي لم تسجل ارتفاع في مستوى الهوموسيستين مقارنة مع السيطرة .

السكري من النوع الثاني في المجموعة الثانية يتم تفسيره من خلال البيانات التي جمعت من المرضى السكري من النوع الثاني وجد انهم لا يعانون من اي امراض اخرى سوى مرتبط بالاعوية الدموية او بالكلية وامراض اخرى⁽¹⁹⁾.

تبين من خلال تحليل النتائج احصائيا للمجموعة الثانية للاشخاص المصابين بمرض السكري من النوع الثاني والبالغ عددهم (9) مريض و (9) اصحاء، ان هناك ارتفاع غير معنوي ($P < 0.14$) في مستوى هوموسيستين بلازما الدم للمرضى مقارنة مع الاصحاء . ان الارتفاع غير المعنوي في الجدول رقم (2) لمستوى الهوموسيستين لمرضى

المصادر

15. N.V Bhagavan: Medical Biochemistry. 4Edition: 349-350, 2002 .
16. Arun. K, Lijo. J, Md. Mahmood .A, Ankit .G, Gayatri .SH, Beena. P and Shantanu. S ; " Homocysteine- and cysteine-mediated growth defect is not associated with induction of oxidative stress response genes in yeast " *Biochem. J.* **396**, 61–69, (2006).
17. Vilaseca *et al.* *Clin.Chem.* 43:690-692(1997).
18. Faure-Delanef *et al.* *Am.J.Hum.Genet.* 60:999-1001(1997)
19. Donner M, Klein G, Mathes P, Schwandt P, Richter W: Plasma total homocysteine levels in patients with early-onset coronary heart disease and a low cardiovascular risk profile. *Metabolism* 47:273–279, 1998.
20. Christen W, Ajani U, Glynn R, Hennekens C: Blood levels of homocysteine and increased risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 160:422–434, 2000 .
21. Meleady R, Graham I: Plasma homocysteine as a cardiovascular risk factor: causal, consequential, or of no consequence (Review)? *Nutr Rev* 57:299–305, 1999 .
22. Colwell JA: Elevated plasma homocysteine and diabetic vascular disease (Editorial). *Diabetes Care* 20:1805–1806, 1997.
23. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu J, Creager M: Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endotheliumdependent vasodilatation in humans. *Circulation* 95:1119–1121, 1997.
24. Stabler S, Estacio R, Jeffers B, Cohen J, Allen R, Schrier R: Total homocysteine is associated with nephropathy in non–insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 48:1096–1101, 1999 .
25. Malinow M, Duell P, Hess D, Anderson P, Kruger W, Phillipson B, Gluckman R, Block P, Upson B: Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 338:1009–1015, 1998.
26. Hoogeveen E, Kostense P, Jakobs C, Bouter L, Heine R, Stehouwer C: Does metformin increase the serum total homocysteine level in noninsulin-dependent diabetes mellitus? *J Intern Med* 242:389–394, 1997.
1. Cardell, B.S. The Pancreas. In "Systemic pathology" . (Ed. Symmers, st c.). Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York p.1332 (1978).
2. قسم التحاليل الطبية والمختبرية www.6aibib.com/lab/8.htm.
3. Draznin , M.D(2000). The Physician and Sport.Med.J.28,12.
4. درويش . علي بسام "السكري يزيد من الاوعية الدموية" المجلة الطبية العربية. 1.2002,2-5 .
5. المركز الوطني للسكري والغدد الصم والامراض الوراثية على الموقع WWW.ncd.org.jo/diabarabic/html1 .
6. Berkow R., M.D., Talbott , J.H., M.D , Consuling Editor Diabetes Mullitus "The Manual of Diagosis and Therapy".1977 Adivision of MERCK and Company p.1289-1290 .
7. الحميد، محمد بن سعد (2007) " مرض السكر أسبابه ومضاعفاته وعلاجه " الطبعة الأولى ، المكتبة الالكترونية ، ص 6 ، 29 .
8. Dioxn M. and Webb E.C. "Tooless of Biochemistry". Edited by Coperio, T.G., Jon wiley and sons. pub, Academic Press. INC, Newyork . (1961).
9. Tucker KL, Selhub J, Wilson PW & Rosenberg IH.; Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentration in the Framingham Heart Study .J. Nutr 126:3025-31(1996).
10. George N. Welcl, Joseph Loscaizo. New England *J.Medicine* 338 ;15:1042-50(1998).
11. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111-28.
12. Kruger WD. ; *J.Vitamins & Hormones* 60:333-52(2000).
13. Harpreet S. Sood, Matthew J. Hunt & Suresh C. Tyagl; "Peroxisome proliferator ameliorates endothelial dysfunction in amuring model of hyperhomocysteinemia" *American J. Physiology*; 284:333-41 (2003) .
14. Ueland P.M, Refsum H., Stabler SP, Malinow M.R, Andersson A. & Allen R.H, *J Clin. Chem.* 22;39:1764-79(1993) .

Study Biochemical effect of Diabetes type II (NIDDM) on Homocysteine level

¹Hussam Dawood Abdullah ²Akeel Hussan Ali ¹Nazar Ahamd Naji

¹ Chemistry Department, College of Science, University of Tikrit, Sallah AL-Den, Iraq.

²Biology Department, College of Science, University of Tikrit, Sallah AL-Den, Iraq.

Abstract

Diabetes is a chronic disease widespread in the world and It is amajor health problem . It is agroup of metabolic disorderd including carbohydrates , proteins and lipids . It is considersd as chronic high blood sugar (hyperglycemia) . The glycolytic pathway in the cells play an importanl role to produce serine formed by turning the phosphoglycerate in a series of steps . Serine is behaved as a donor of methyl group catalyzed by serine hydroxyl methyl transferase to produce homocysteine in a series of steps using vitamine B₁₂ and tetrahydro folate (folate cycle) to control the lack of homocysteine causes high damage to the lining of arteries and other organs . which in turn leads to partial decrease in insulin secretion or lack of insulin receptors . This may effect the eyes , kidneys , blood vessels, and herves .

This study is a biochemical and statistical research on the blood of type II diabetic people (a males and a females) compare to healthy control the study has shown a high elevation of homocysteine concentration ($p < 0.01$) among both males and females patients compared to healthy control . while there was non significal increase between maleses and females compare to healthy control .