



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ذي قار

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

## فرط الأكسدة وآثره على بعض المعايير الكيموحيوية لدى مرضى السكري النوع الثاني وإرتفاع ضغط الدم

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ذي قار

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

علم الحيوان / الفلسفة الحيوانية

من قبل

**بشار حمد مطلق**

بكالوريوس علوم حياة ٢٠٠٧

ياشرف

**أ.د. حميد محمود مجيد**

٢٠١٥ م

١٤٣٦ هـ

Ministry of Higher Education and Scientific Research  
University of Diyala  
College of Education for Pure Science  
Department of Biology



# **Excessive Oxidation and its effect on some biochemical Parameters in Patients with Type II Diabetes and High Blood Pressure**

A thesis submitted to

College of Education for pure Science as a Partial Fulfillment of  
the Requirements for the Degree of

M.Sc.in Biology

(Zoology / Animal Physiology )

By

**Bashar Hammad Motlak**

B.Sc. Biology,2007

Supervised by

**Prof . Dr . Hameed Mahmood Majeed**



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

❖ اللَّهُ نُورُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ مِثْلُ نُورِهِ كَمِشْكُوتٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ  
الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ  
مُبْرَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ  
تَمْسَسْهُ نَارٌ نُورٌ عَلَى نُورٍ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ يَشَاءُ وَيَضْرِبُ  
اللَّهُ الْأَمْثَلَ لِلنَّاسِ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴿٣٥﴾

# الإهداء ...

الى ينبوع العلم ومعدن الفهم..  
الى الرحمة المهداة.. الرسول الحبيب..  
الى عُلاك وانت شمس لا تغيب..  
اليك وانت مأوانا ومأواك القلوب..  
اليك يا وطني الجريح..  
الى شهداء العراق من الشمال الى الجنوب..  
إلى من تطلع متى يقطف ثمار ما غرست يداه..  
والذي اطل الله بقاءه والبسه ثوب الصحة والعافية..  
الى الشفاه التي اكثرت لنا الدعاء كلما نطقت ..  
الى العيون التي رأت فينا املاً كلما نظرت ..  
الى القلب الذي ازداد بنا فخراً كلما نبض ..  
الى حبيبتي التي اخص الله الجنة تحت اقدامها .. امي الغالية..  
الى من احبهم حباً لو مرّ على أرض قاحلة لتفجرت منها ينابيع  
المحبة.. اخي وأخواتي ..  
إلى من حصدوا الأشواك عن دربي ليمهدوا لي طريق العلم والمعرفة..  
أساتذتي الافاضل ..  
أهدي لهم ثمرة جهدي المتواضع ..

بشار

بسم الله الرحمن الرحيم

## إقرار المشرف

نشهد بأن إعداد هذه الرسالة الموسومة بـ (فرط الاكسدة وآثره على بعض المعايير الكيميوحيوية لدى مرضى السكري النوع الثاني و إرتفاع ضغط الدم ) التي قدمها طالب الماجستير (بشار حمد مطلق ) كانت بإشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

التوقيع

المشرف : أ.د. حميد محمود مجيد

كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

التاريخ : / / ٢٠١٥ م

---

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءً على التوصيات المتوافرة نرشح هذه الرسالة للمناقشة

التوقيع :

م.د. منثى محمد ابراهيم

رئيس لجنة الدراسات العليا - رئيس قسم علوم الحياة

التاريخ : / / ٢٠١٥ م

## بسم الله الرحمن الرحيم

### إقرار لجنة المناقشة

نشهد إننا أعضاء لجنة المناقشة أطلعنا على الرسالة الموسومة بـ ( فرط الأوكسدة وآثره على بعض المعايير الكيميوحيوية لدى مرضى السكري النوع الثاني و إرتفاع ضغط الدم ) وقد ناقشنا الطالب (بشار حمد مطلق ) في محتوياتها، وفي ما له علاقة بها ونعتقد إنها جديرة بالقبول لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان و بتقدير ( أمتياز )

#### عضو اللجنة

التوقيع :

الأسم: د. عبد القادر محمد نوري

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

التاريخ: / / ٢٠١٥

#### رئيس اللجنة

التوقيع :

الأسم: د. سعدي محمد محمود

المرتبة العلمية: أستاذ

التاريخ: / / ٢٠١٥

#### عضو اللجنة المشرف

التوقيع :

الأسم: د. حميد محمود مجيد

المرتبة العلمية: أستاذ

التاريخ: / / ٢٠١٥

#### عضو اللجنة

التوقيع :

الأسم: د. زينة فاروق فؤاد

المرتبة العلمية: مدرس

التاريخ: / / ٢٠١٥

---

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصادق على ماجاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع :

العميد: د. غالب إدريس عطية

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

التاريخ: / / ٢٠١٥

## إقرار الخبير اللغوي

أشهد ان هذه الرسالة الموسومة بـ (فرط الاكسدة واثره على بعض المعايير الكيميوحيوية لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري النوع الثاني) المقدمة من قبل طالب الماجستير (بشار حمد مطلق) قسم علوم الحياة / علم الحيوان قد تم مراجعتها من الناحية اللغوية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة .

التوقيع :

الاسم :

المرتبة العلمية :

التاريخ : / / ٢٠١٤م



## إقرار الخبير العلمي

أشهد ان هذه الرسالة الموسومة بـ (فرط الاكسدة واثره على بعض المعايير الكيميوحيوية لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري النوع الثاني) المقدمة من قبل طالب الماجستير (بشار حمد مطلق) قسم علوم الحياة / علم الحيوان قد تم مراجعتها من الناحية العلمية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة .

التوقيع :

الاسم :

المرتبة العلمية :

التاريخ : / / ٢٠١٤م

# الشكر والتقدير

بعد أن تم بعون الله إنجاز رسالتي يسعدني ويشرفني أن أتقدم بالشكر والإمتنان الجزيلين الى  
مشرفي الأستاذ الدكتور حميد محمود مجيد لما قدمه لي من توجيهات سديدة طوال فترة  
البحث .... أدام الله له الصحة والعافية .

وأتقدم بالشكر الى المدرس المساعد فاطمة كاظم المهداوي لما قدمته لي من عون متمنياً لها  
الموفقية والتقدم .

وعرفاناً بالجميل أقدم شكري الى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة — رئاسة قسم علوم  
الحياة لإتاحتها الفرصة لي لإكمال مسيرتي الدراسية ، وبالإعتزاز أقدم شكري الى زملائي طلبة  
الدراسات العليا جميعاً في قسم علوم الحياة — كلية التربية للعلوم الصرفة — جامعة ديالى  
داعياً الله بدوام النجاح والموفقية .

وأقدم شكري وإمتناني الى العاملين في مختبرات مستشفى بعقوبه التعليمي ومستشفى خانقين  
العام ومستوصف خانقين لمساعدتهم لي في جمع العينات ..... جزاهم الله خير  
الجزاء.

وشكري وإعتزازي لكل من غفل قلبي عن ذكرهم ..... جزاهم الله خير الجزاء  
...ووقفهم وسدد خطاهم....

بشار

## الخلاصة Summary

يعد فرط الأوكسدة بإنتاجه للجذور الأوكسجينية الحرة السبب الرئيسي في حدوث مضاعفات مرض السكري النمط الثاني ، ومرضى السكري هم أكثر تعرضا لإرتفاع ضغط الدم مقارنة ببقية المجتمع ، إن التعايش بين مرض السكري وارتفاع ضغط الدم يبدو بأنه يسرع من حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الكبيرة والصغيرة ، مما يرفع من خطورة أمراض القلب الوعائية مثل الضربة القلبية وأمراض المرحلة النهائية للفشل الكلوي. ولرسم العلاقة بين فرط الأوكسدة والتغير الحاصل في مستويات البروتينات الشحمية لدى مرضى السكري النمط الثاني وارتفاع ضغط الدم جاءت الدراسة .

جمعت 132 عينة دم لمرضى السكري النمط الثاني والسكري وارتفاع ضغط الدم وارتفاع ضغط الدم من مدينتي بعقوبة وخانقين ضمن محافظة ديالى ، تراوحت اعمارهم بين ٣٠-٨٠ سنة، للفترة من الاول من تشرين الثاني لعام 2013 ولغاية الاول من نيسان 2014 ، ممثلة لثلاثة مجاميع من المرضى ( 43 عينة لمرضى السكري النمط الثاني أعمارهم ٣٥-٧٠ سنة ، 47 عينة لمرضى ارتفاع ضغط الدم أعمارهم ٣٠-٦٠ سنة و42 عينة لمرضى السكري وارتفاع ضغط الدم أعمارهم ٤٥-٨٠ سنة) قورنت مع 40 عينة دم لاشخاص أصحاء تراوحت أعمارهم ٣٠-٨٠ سنة .

### أظهرت النتائج :

\* وجود ميل واضح للبدانة لدى المرضى من خلال إرتفاع مؤشر كتلة الجسم .

\* إرتفاع سكرية الدم يعكس سوء الايض الغذائي، وهذا واضح من خلال فرط الاكسدة ، والذي يمكن معرفته من قياس (MDA (Malondialdehyde) والذي يعطي بطريقة غير مباشرة الضرر الخلوي الناتج .

\* إرتفاع مستويات الكولسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الشحمية الأخرى عدا البروتين الشحمي عالي الكثافة ينبأ بحدوث مضاعفات الأوعية الدموية الكبيرة والصغيرة لدى المرضى .

نستنتج مما سبق وجود علاقة سالبة بين MDA و high density lipoprotein HDL-C لدى جميع المرضى ووجود علاقة إرتباط موجبة بين MDA والكولستيرول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الشحمية الأخرى.

قائمة المختصرات  
List of abbreviation

4-AP	4-Aminophennazone
AGEs	Advanced glycation end products
ATP	Adenosine triphosphate
CHD	Caronary heart disease
CHE	Cholesterol esterase
CHOD	Cholesterol oxidase
DAG	Diacylglycerol
CVD	Cardiovascular disease
DNA	Deoxyribose nucleic acid
D.W	Distal water
F.A	Fatty acid
FBS	Fasting blood suger
FPG	Fasting plasma glucose
GOD	Glucose oxidase
GK	Glycerol kinase
GPD	Glycerol -3- oxidase
GADPD	Glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase
GSH	Glutathion
GPX	Glutathione peroxidase
GFAT	Glutamine:fructose 6-phosphate amidotransferase
HDL	High density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipase
MDA	Malondaialdehyde
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
PKC	Protien Kinase C
ROS	Reactive oxygen species
SOD	Super oxide dismutase
TBA	Thiobarbituric acid
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
TCA	Thrichloro acetic acid
TC	Total cholesterol
TG	Triglycerides
VLDL	Very low density lipoprotein

## قائمة المحتويات

### Table of Contents

الصفحة	الموضوع	التسلسل
III	الخلاصة	١
II	قائمة المختصرات	٢
III	قائمة المحتويات	٣
III	قائمة الجداول	٤
III	قائمة الأشكال	٥
الفصل الأول/ المقدمة		
١	المقدمة	١
الفصل الثاني / إستعراض المراجع		
٤	إستعراض المراجع	٢
٤	داء السكري	١,٢
٥	تصنيف داء السكري	٢.2
٧	آليات فرط السكرية المُحدثة للضرر الوعائي	3.2
١٤	أرتفاع ضغط الدم	4.2
١٥	تصنيف أرتفاع ضغط الدم	1.4.2
١٧	نظام الرنين - الأنجيوتنسين	2.4.2

## IV

١٨	الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم	3.4.2
١٩	البدانة وارتفاع ضغط الدم	5.2
٢٠	العلاقة بين ارتفاع ضغط الدم وداء السكري	6.2
٢١	الجنور الحرة	7.2
٢٥	تفاعلات الجنور	8.2
٢٦	مضادات الأكسدة	9.2
٢٧	فرط الأكسدة وبيروكسيد الشحوم	10.2
٢٨	معامل كتلة الجسم وعلاقتها بالحالات المرضية	11.2
٣٠	النسق الشحمي	12.2
٣٢	العلاقة بين السكري والبروتينات الشحمية	13.2
<b>الفصل الثالث / المواد وطرائق العمل</b>		
٣٤	المواد وطرائق العمل	٣
٣٤	المواد الكيماوية	1.3
٣٥	الاجهزة المستخدمة والشركات المصنعة	2.3
٣٥	مجاميع الدراسة	3.3
٣٦	قياس كتلة الجسم	4.3
٣٦	جمع عينات الدم	1.4.3
36	طرائق قياس المؤشرات الكيموحيوية	5.3
36	قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم	1.5.3
39	قياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم	2.5.3
٤١	قياس مستوى الكليسريدات الثلاثية في مصل الدم	3.5.3
٤٣	قياس مستوى البروتينات عالية الكثافة في مصل الدم	4.5.3

## V

٤٥	حساب البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً في مصل الدم	5.5.3
٤٦	حساب البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة في مصل الدم	6.5.3
٤٦	قياس مستوى المألون داي الديهايد في مصل الدم	6.3
٤٧	التحليل الاحصائي	7.3
<b>الفصل الرابع / النتائج</b>		
٤٨	النتائج	٤
<b>الفصل الخامس / المناقشة</b>		
٦١	المناقشة	٥
٧٤	الإستنتاجات	
٧٥	التوصيات	
٧٦	المصادر	
٧٦	المصادر العربية	
٧٨	المصادر الأجنبية	

## قائمة الجداول

## List of Tables

رقم الجدول	عنوانه	الصفحة
1-2	جدول تصنيف أرتفاع ضغط الدم	١٦
3-2	التصنيف العالمي لمعامل كتلة الجسم	٢٩
1-3	المواد الكيماوية المستخدمة والشركة المجهزه لها	٣٤
2-3	الأجهزة والشركات المجهزة لها	٣٥
1-4	قيم متوسطات الطول والوزن والعمر وكتلة الجسم وضغط الدم الانقباضي والانبساطي ومعدل ضربات القلب لمرضى داء السكري مقارنة بالسيطرة.	٤٨
2-4	متوسطات العمر والطول والوزن وكتله الجسم وضغط الدم الانقباضي والأنبساطي ومعدل ضربات القلب لدى المرضى المصابين بأرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة	٤٩
3-4	متوسطات العمر والطول والوزن وكتله الجسم وضغط الدم الانقباضي والأنبساطي ومعدل ضربات القلب لدى المرضى المصابين بالسكري وأرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة.	٥٠
4-4	قيم متوسطات سكر الدم، MDA والنسق الشحمي في مصل مرضى داء السكري مقارنة بالسيطرة.	٥١
5-4	قيم متوسطات سكر الدم، MDA والنسق الشحمي في مصل دم مرضى أرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة	٥٢
6-4	قيم متوسطات سكر الدم، MDA والنسق الشحمي في مصل دم مرضى داء السكري وأرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة	٥٣
7-4	قيم متوسطات سكر الدم، MDA والنسق الشحمي في مصل دم مجاميع المرضى الثلاثة قيد الدراسة	٥٤
8-4	يوضح العلاقات الترابطية بين الـ MDA و النسق الدهني لدى مجاميع الدراسة الثلاث.	٥٥



## VII

## قائمة الأشكال والمخططات

## List of the Figures and Schemes

الصفحة	عنوانه	رقم الشكل
٨	تدفق مسار الـ Polyol	١-٢
١٠	إنتاج AGS داخل الخلية	٢-٢
١١	زيادة نشاط Protien Kinase	٣-٢
١٣	تدفق مسار Hexosamine	4-٢
١٨	نظام الرنين- الأنجيوتنسين	٥-٢
٥٦	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ CHOL لدى مجموعة مرضى السكري من النوع الثاني.	١-٤
٥٦	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ TRIGL لدى مجموعة مرضى السكري من النوع الثاني.	٢-٤
٥٦	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ HDL لدى مجموعة مرضى السكري من النوع الثاني	٣-٤
٥٧	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ VLDL لدى مجموعة مرضى السكري من النوع الثاني.	٤-٤
٥٧	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ LDL لدى مجموعة مرضى السكري من النوع الثاني.	٥-٤
٥٧	يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA و الـ CHOL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم	٦-٤
٥٨	يوضح العلاقات الترابطية بين الـ MDA و الـ TRIGL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم.	٧-٤
٥٨	يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA و الـ HDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم.	٨-٤

## VIII

٥٨	يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA الـ VLDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم.	٩-٤
٥٩	يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA الـ LDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم.	١٠-٤
٥٩	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA والـ CHOL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.	١١-٤
٥٩	يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA والـ TRIGL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.	١٢-٤
٦٠	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA والـ HDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.	١٣-٤
٦٠	يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA والـ VLDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.	١٤-٤
٦٠	يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA والـ LDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.	١٥-٤

# الفصل الأول

## المقدمة

# Introduction

الفصل الثاني

إستعراض المراجع

*Literature*

*review*

الفصل الثالث المواد

وطرائق العمل

*Materials &  
Methods*

# الفصل الرابع

## النتائج

## *Results*

# الفصل الخامس

## المناقشة

## *Discussion*

المصادر

*References*



الإستنتاجات

والتوصيات

*Conclusions*

*&*

*Recommendations*

الملاحق

Appendix

## ١. المقدمة Introduction

يعرف مرض السكري بأنه خلل أیضي يتصف بفرط سكرية الدم نتيجة عن نقص في إفراز الأنسولين أو ضعف عمل الأنسولين أو كليهما ، إن الأیض غير الطبيعي للكربوهيدرات والدهون والبروتينات في مرضى السكري ناتج عن ضعف فعل الأنسولين على الأنسجة المستهدفة بسبب عدم كفاية إفراز الأنسولين أو ضعف الاستجابة النسيجية للأنسولين في واحد أو أكثر من المسارات المعقدة لفعل الهرمون (American diabetes Association ، ٢٠١٢). وعلى المدى الطويل فإن فرط السكرية المزمن يؤدي الى ضعف وفشل الأداء الوظيفي لأعضاء مختلفة خاصة العيون ، الكليتين، الجهاز العصبي ، القلب والأوعية الدموية وشلل العضلة القلبية (حميد وآخرون ، ٢٠١٣).

معظم حالات الاصابة بمرض السكري تقع ضمن تصنيف الأمراض الوراثية etiopathogenetic وتشمل :-

\* السكري المعتمد على الانسولين ( النمط الاول ، سكري الاطفال )

### Insulin dependent diabetes mellitus IDDM (Type I)

وهو الفقد الكامل في إفراز الأنسولين ويشكل 5-15% من مرضى السكري ، وهو ناتج عن تلف خلايا B- Cells البنكرياسية ويصاب به الأشخاص عادة من سن الطفولة وحتى سن ٤٥ سنة.

\* السكري غير المعتمد على الانسولين ( النمط الثاني ، البالغون )

### Noninsulin dependent diabetes mellitus NIDDM (TypeII)

يشكل 92-95% ، إذ إن وجود مقاومة مضادة لفعل الأنسولين بالإضافة الى قلة إفرازه يجعل مستقبلات الأنسولين على سطوح الأغشية الخلوية لأنسجة الجسم المختلفة لا تستجيب بصورة صحيحة للأنسولين ، ويظهر عادة بعد سن ٤٥ ومعظم مرضى هذا النمط يتميزون بالسمنة حيث المقاومة للأنسولين ، وهناك أنماط أخرى منها سكر الحمل الذي يظهر أثناء فترة حمل المرأة ويظهر عادة بعد الشهر الرابع من الحمل (American diabetes Association ، ٢٠١٣) . يعد مرض السكري من أكثر الامراض انتشارا في العالم ، فهو يمثل المرتبة الثالثة في قائمة الامراض الفتاكة بعد مرض السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية ، ويقدر عدد المصابين به على مستوى العالم بـ ١٢٠ مليون شخص ، ويتوقع أن يصل العدد الى ٢٢٠ مليون شخص مصاب بحلول سنة ٢٠٢٠ في حالة عدم وضع علاج ناجح (الحكاك ، ٢٠١٠). وأوضحت منظمة الصحة العالمية إن عدد المصابين بالسكري في سنة ٢٠١٣ يقدر بحوالي ٣٤٧ مليون نسمة في جميع أنحاء العالم (American diabetes Association ،

(٢٠١٣) . ويتم تشخيص مليون شخص يعانون من مرض السكري كل عام ، إضافة ٧,٠ مليون تذهب دون تشخيص ومعالجة ففي مراكز السيطرة على الأمراض في الولايات المتحدة الأمريكية لسنة (٢٠١١) ينفق ١ من ٥ دولارات للرعاية الصحية في الولايات المتحدة يذهب إلى رعاية مرض السكري وتشخيصه ، وتكلف \$ ٢٤٥٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠ دولار سنويا ( Health Care ، ٢٠١٤) . أما ما قد يجهله الكثير من مرضى السكري فهو الارتباط الكبير بين السكري وارتفاع ضغط الدم إذ يصل عدد المصابين بمرض السكري وارتفاع ضغط الدم معاً إلى ما يقارب الـ ٧٠% من مرض السكري (Lafta وآخرون ، ٢٠١٠)، وتشير التقارير إلى أن أكثر من ٦٥% من مرضى السكري يموتون نتيجة أمراض القلب والسكتة الدماغية ، التي تعد من مضاعفات ارتفاع ضغط الدم .

إن ارتفاع ضغط الدم الذي يطلق عليه أحياناً المرض الصامت بسبب عدم وجود أعراض خاصة به ، وفي حالات كثيرة لا يشخص المرض إلا بعد ظهور أعراض الإصابة بالمرض ، علماً بأن 95% من المصابين بارتفاع ضغط الدم لا يعرف سبب إصابتهم ، ويعد ارتفاع ضغط الدم المستمر وغير المسيطر عليه عامل أساسي في تطوير مضاعفات مرض السكري المتمثلة في إختلال شبكية العين ، خلل وظائف الكلى ، وأمراض الشريان التاجي ، إختلال الأوعية الطرفية في الساقين والذراعين (Korner وآخرون، ٢٠٠٨) . ويجب معالجة ارتفاع ضغط الدم عند المرضى والمحافظة على القياس أقل من 90/140 ملم زئبق ، أما عند مرضى السكري فيجب المحافظة على القياس أقل من 80/130 ملم زئبق لأن ارتفاع ضغط الدم عند 80/130 ملم زئبق يعني الإصابة بارتفاع ضغط الدم ، مما يتطلب وصف العلاج الخافض لضغط الدم، بالإضافة إلى المتابعة المستمرة مع إجراء الأختبارات الدورية لتجنب المضاعفات ، تتعرض كل خلية في جسم الإنسان عند مرضى السكري إلى تراكيز عالية من الجلوكوز، وتُحدث فرط السكرية Hyperglycemia ضرراً في خلايا معينة دون الأخرى ، إذ أن استهداف تلك الخلايا بواسطة فرط السكرية يعكس قصورها في تنظيم دخول الجلوكوز عند ارتفاع تركيزه خارج الخلايا، وان عدم قدرة الخلايا على تحسس الضرر الذي تُحدثه فرط السكرية بشكل مباشر يُشير إلى توافر علاقة عكسية بين تراكيز الجلوكوز خارج الخلايا والجلوكوز المنتقل وعلى العكس من ذلك فإن الخلايا الطلائية الوعائية والتي تُعدّ أهدافاً رئيسة للضرر الذي تُحدثه فرط السكرية لم تُظهر أية تغيرات في معدل الجلوكوز المنتقل عندما يرتفع تركيزه متنسببة بفرط السكرية داخل الخلايا (Yagna وآخرون ، ٢٠١٠) .

وُتسبب فرط السكرية في احداث الضرر النسيجي من خلال خمس آليات رئيسة هي:

١. زيادة تدفق الكلوكوز والسكريات الاخرى من خلال مسار Polyol.
٢. زيادة تكوين Advanced glycation end products (AGEs) داخل الخلايا.
٣. زيادة تعابير مستقبلات (AGEs) وتنشيطها للـ Ligands.
٤. تنشيط البروتين كابينيز (PKC).
٥. فرط نشاط مسار Hexosamine.

تُشير العديد من الدراسات الى ان هذه الآليات الخمس يجري تنشيطها بواسطة مصدر واحد هو فرط انتاج المايثوكوندريا من الانواع الأوكسجينية الفعالة Reactive oxygen species (ROS) (Barwnlee ، ٢٠٠٥).

وفي الحالات الطبيعية يعد تواجد تراكيز قليلة من الجذور الحرة ضرورياً للأداء الوظيفي الخلوي والأشارات الخلوية ولكن في الحالات المرضية فإن زيادة إنتاج هذه الجذور يتسبب بأضرار في الـDNA والبروتينات والكربوهيدرات والشحوم ( Droge ، ٢٠٠٢).

## Aims of Study

## ١،١ أهداف البحث

- ١- معرفة أثر الجذور الحرة في التغييرات الحاصلة على مرضى السكري وأرتفاع ضغط الدم مقارنة مع الأشخاص الأصحاء .
- ٢- التعرف على مرض السكري وأرتفاع ضغط الدم والتداخل بينهما .
- ٣- دراسة مضاعفات السكري وإرتفاع ضغط الدم على القلب والأوعية الدموية من خلال قياس النسق الشحمي Lipid Profile .

## ٢. إستعراض المراجع Literature Review

## ١,٢ داء السكري ( Diabetes Mellitus (DM

هو مرض أضي يتميز بزيادة الكلوكوز في الدم Hyperglycemia والناجمة عن نقص إفراز الانسولين أو ضعف فعل الانسولين أو كليهما (Diabetes care، ٢٠٠٩). أكتسب المرض اسم Diabetes في القرن الأول الميلادي وتعني هذه الكلمة الرومانية siphon دلالة على طرح كميات كبيرة من البول وكلمة Mellitus تعني العسل Honey إشارة الى الحلاوة التي تعود الى وجود السكر في البول (مهدي، ٢٠٠٩). ويتحكم في توزيعه وإنتشاره عوامل عدة منها:- الوراثة ، العمر ، الغذاء ، الحالة النفسية والتعرض للمواد الكيماوية فضلاً عن ذلك إن العوامل النفسية المتعلقة بالوضع الأمني أو الصدمات النفسية نتيجة لحدث مفاجيء معين تعد إحدى المحفزات على زيادة مستويات سكر الدم وذلك عن طريق إفراز عدد من الهرمونات مثل الكلوكاكون والكاتيكيول أمينات وهرمونات النمو المعاكسة في عملها للانسولين (حسين، 2012).

ومنذ أكتشاف المرض منذ مئات السنين وحتى الآن تزداد أهمية المرض من الناحية السريرية والوبائية إذ أصبح يمثل مشكلة لها أهمية كبيرة وقضية صحية رئيسية إن جميع الأضطرابات التي ترافق هذا الداء تؤدي الى ظهور مضاعفات عدة منها زياده الأحماض الكيتونية Ketoacidosis كمضاعفات حادة فضلاً عن المضاعفات المزمنة كالفشل الكلوي Renal failure إذ تزداد نفاذية الغشاء الكبيبي مما يؤدي الى طرح البروتينات وإنخفاض ألبومين مصل الدم وحصول وذمة Edema ومن ثم ارتفاع ضغط الدم وأعتلال عصبي Neuropathy كما تتأثر العين ويحدث إعتلال شبكيه العين Retinopathy الذي ينتهي بالعمى نتيجة لتحطم الخلايا العصبية وقد يعود السبب لإحتواء هذه الخلايا على كميات كبيرة من الكلوكوز والتي تتأيض بطرق ثانوية ينتج عنها السكر الكحولي sorbitol وهذه المادة لا يمكنها الخروج من الخلايا مما يؤدي الى حدوث إنتفاخ أزموزي للخلايا ثم موتها (مهدي، ٢٠٠٩).

إن النقص في كمية الأنسولين يؤدي الى تغيرات بايوكيميائية عديدة تصاحب مرض السكري (Rawi، ٢٠١١). منها تثبيط عملية تحول الكلوكوز الى بايروفيت في العضلات مسبباً تراكمه فيها ، وأن هذا التراكم يمنع دخول كلوكوز الدم الى خلايا العضلات والأنسجة الدهنية مما يؤدي الى زيادة تركيزه في الدم ، أما نقص الأنسولين في الكبد فإنه يؤدي الى إنخفاض معدل تحول الكلوكوز الى كلاكوجين بعملية Glycogenesis وزيادة تحلل الكلاكوجين بعملية Glycogenolysis كلها مجتمعة تؤدي الى إرتفاع نسبة السكر في الدم ( حميد وآخرون ،

٢٠١٣). كما أن نقص الأنسولين يؤدي إلى تثبيط عملية تخليق البروتين وتنشيط عملية تحلل البروتينات إلى أحماض أمينية حرة إذ تتحول إلى كلوكوز في الكبد عن طريق عملية (Gluconeogenesis) ، ويؤدي إلى اختلال في تمثيل الدهون إذ أن هناك قلة في معدل أستهلاك الكلوكوز من قبل الأنسجة الدهنية بذلك يقلل من عملية تخليق الأحماض الدهنية و تخزينها على شكل دهون متعادلة بل يحدث زيادة في تحرر الدهون المتعادلة إلى حوامض دهنية Free fatty acids ، وبما أن الدم يحتوي على زيادة في الدهون الأخرى مثل الكوليسترول والدهون المفسفرة والبروتينات الدهنية ونتيجة لعدم قدرة الجسم على الأكسدة التامة للحوامض الدهنية الناتجة إلى ثنائي أوكسيد الكربون وماء ، إذ تتجمع نواتج الأكسدة الجزيئية لهذه المركبات في الدم على شكل أجسام كيتونية وتظهر في الأدرار (Rorsma،2005) .

## ٢,٢ تصنيف داء السكري Classification of Diabetes Mellitus

### ١-النوع الأول المعتمد على الأنسولين

#### Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)

يشكل هذا النوع من داء السكر حوالي ٥-١٥% من المجموع الكلي للمصابين بهذا المرض ويسمى بسكري الأحداث Juvenile Diabetes وإن الإصابة بهذا النوع من المرض يكون قبل سن 35 سنة (Seino وآخرون، ٢٠١٠).

ويتميز هذا النوع بتحطم معظم أو جميع خلايا بيتا  $\beta$  في البنكرياس التي تفرز الأنسولين فيقل بذلك إفرازه أو ينعدم كلياً ، والسبب الرئيس لهذا التحطم هو مناعة ذاتية تتميز بهجوم خلايا T المناعية على خلايا بيتا  $\beta$  المنتجة للإنسولين ، وأغلب مسببات هذا النوع هي عوامل وراثية Genetic Factors ، وعوامل بيئية Environmental Factors ومن أهم أعراض هذا النوع هو أن يصاب المريض الذي لايتعاطى الإنسولين بالحماض الكيتوني Ketoacidosis نتيجة الأكسدة غير التامة للأحماض الدهنية FFA (Nathan، ٢٠٠٩) ويعاني من كثرة التبول Polyuria ، والأحساس بالعطش Polydipsia ، وفقدان الوزن Loss of Weight ، ونحول Weakness ، وفقدان الشهية Anorexia، و تقيؤ Vomiting (Silverstein وآخرون، ٢٠٠٥).

### 2- داء السكري غير المعتمد على الإنسولين (النوع الثاني)

#### NonInsulin Dependent Diabetes Mellitus(NIDDM)

يكون هذا النوع أكثر شيوعاً من النوع الأول ، ويشكل 92-٩٥% من المجموع الكلي للمصابين بداء السكري ، و عادة ما يصيب الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن (40) سنة

ويسمى بسكر البالغين Adult-onset diabetes (Standiford وآخرون ، ٢٠١٤). والذي يحدث نتيجة الربط ما بين الإفراز الرديء للأنسولين عند ارتفاع تركيز الكلوكوز في الدم مع مقاومة الأنسولين من قبل الأنسجة المستهدفة نتيجة انخفاض حساسية هذه الأنسجة كالكبد والخلايا العضلية والأنسجة الدهنية (American Diabetes Association، ٢٠١٣).

أهم ما يميز النوع الثاني من داء السكري هو ارتباطه مع اضطرابات أيضية مختلفة مثل السمنة Obesity، ارتفاع الضغط Hypertension وأختلال صورة الدهون Dyslipidemia مما يزيد من خطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية Cardio vascular disease تترافق هذه الأعراض مع حالة مقاومة الأنسولين ، كما أن تجمع هذه الأعراض معا تشكل ما يسمى بالمتلازمة الأيضية X Syndrome أو ما يسمى syndrome Metabolic (Andrews وآخرون ، ٢٠١١). تحدث مقاومة الأنسولين نتيجة لكون جزيئة الأنسولين غير إعتيادية أو نتيجة لزيادة الأجسام المضادة للأنسولين في مجرى الدم أو نتيجة لوجود خلل في مستقبلات الأنسجة الهدف والسبب الأخير هو أكثر الأسباب شيوعاً عند مرضى النوع الثاني من داء السكري (American Diabetes Association، ٢٠١٢).

### Gestational Diabetes

### 3- سكري الحمل

يمثل النوع الثاني من حيث قلة الإنسولين النسبية ، وضعف إستجابة أنسجة الجسم لمفعول الإنسولين، ويعاني ما بين 2- 5% من الحوامل من هذا المرض ، ولكنه يختفي أو تتحسن حالة الأم بعد الولادة بصورة نهائية إذا كانت هناك مراقبة طبية في أثناء مدة الحمل (Nhanes، 2007). يحدث هذا النوع من السكري للنساء اللواتي لديهن تحمل ضعيف للكلوكوز (Reece، ٢٠١٠). بسبب زيادة الهرمونات المضادة لعمل الأنسولين كهرمون البروجيسترون Progesterone Hormone في أثناء مدة الحمل الطبيعية والذي يؤدي إلى زيادة تحفيز هرمون النمو Growth Hormone المضاد للإنسولين (American Diabetes Association ، ٢٠١٤). مما يرفع من إفراز الأنسولين من البنكرياس وبالتالي لاتستطيع البنكرياس تلبية هذه الزيادة من الأنسولين لسكر الدم (Metzger وآخرون ، ٢٠١٠). وتظهر الحامل عدم تحمل الكلوكوز في أثناء مدة الحمل (American Diabetes Association ، ٢٠٠٦). بسبب توسع نبيبات الكلية (Landon وآخرون ، ٢٠١٠). حيث يؤدي سكر الحمل إلى التأثير على صحة الأم الحامل أو صحة الجنين إذ يتضخم جسد الجنين ، وقد تحدث تشوهات في القلب أو الجهاز العصبي المركزي (Langer وآخرون ، ٢٠٠٥).



#### 4 - الأنواع الأخرى من داء السكري Other species Diabetes

يوجد العديد من المسببات النادرة لمرض داء السكر التي لا يمكن تصنيفها كنوع أول أو ثاني ، وتكون بعض الحالات من السكري بسبب عدم إستجابة مستقبلات الإنسولين على أنسجة الجسم ، حتى لو كانت مستويات الإنسولين طبيعية ، وهذا يجعل هذه الحالة مختلفة عن النوع الثاني هذا النوع نادر جداً (American Diabetes Association ، ٢٠١١). كما إن الطفرات الجينية في الصبغيات أو في المايتوكوندريا يمكن إن تؤدي إلى تشوهات في وظيفة خلايا بيتا  $\beta$  (Hongfang وآخرون ، ٢٠١٠) . ويمكن لأي مرض يصيب البنكرياس أن يؤدي إلى السكري ، على سبيل المثال ، التهاب البنكرياس المزمن أو التليف الخلوي ، كذلك الأمراض التي يصاحبها إفراز زائد لهرمونات مضادة للإنسولين ( American Diabetes Association ، ٢٠١٠) . قد تحدث نتيجة الإصابة ببعض الأمراض كألتهاب البنكرياس المزمن الذي يؤدي الى عجز خلايا بيتا على إنتاج كمية كافية من الأنسولين ويعتمد المريض في هذه الحالة على العقاقير المخفضة لسكر الدم Oral hypoglycemic Drug والمحفزة لخلايا بيتا لإنتاج أكبر كمية من الأنسولين (Diabetes Care ، ٢٠٠٩). وتعالج هذه الحالة بالحمية الغذائية أولاً وفي حال عدم القدرة على تعديل السكر يلجأ الى العلاج بالأدوية الفموية الخافضة لسكر الدم (حسين وآخرون ، ٢٠١٢).

وكما أشير بالمقدمة فإن عدم التوازن بين إنتاج الانواع الأوكسجينية الفعالة ومضادات الاكسدة ينتج عنه فرط الاكسدة الذي تتمثل عواقبه في: (Whiteman&Halliwell، 2004).

- ١ . التكيف الخلوي نتيجة زيادة فعالية الانظمة الدفاعية.
- ٢ . الجرح الخلوي الناتج عن استهداف الجزيئات الحيوية مثل الشحوم وDNA والبروتينات والكربوهيدرات.
- ٣ . موت الخلايا نتيجة الضرر التأكسدي خاصة للـDNA بواسطة موت الخلايا المبرمج Apoptosis أو النخر Necrosis.

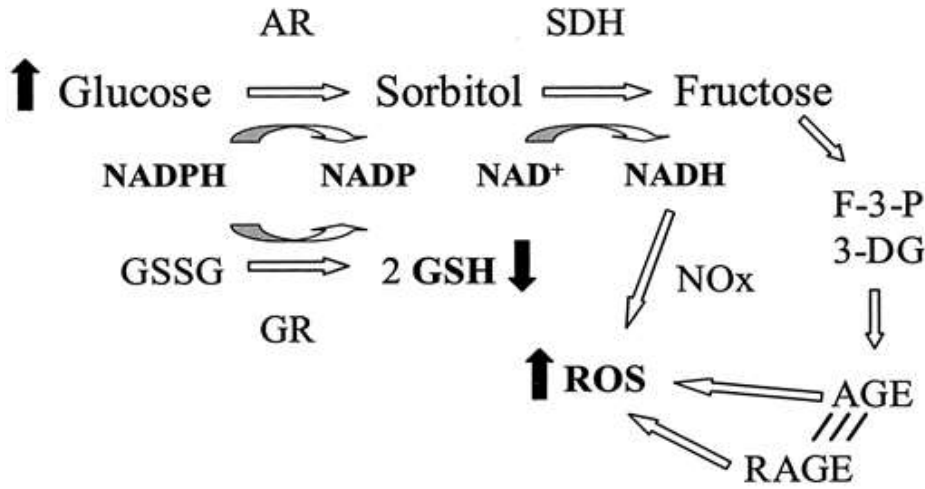
### 3.2 آليات فرط السكرية المُحدثة للضرر الوعائي

#### Mechanism of hyperglycemia induced damage

تُشير معظم الدراسات الى إن الضرر الوعائي لدى مرضى السكري والذي يحدث بواسطة فرط السكرية يجري بواسطة الآليات الخمس الرئيسة المشار اليها سابقاً، وتشير نتائج الدراسات السريرية الى ان إيقاف مسار واحد فقط من المسارات الخمسة يؤدي الغرض ما يعني بان الآليات الخمس كلها تنشط بواسطة عامل واحد هو فرط إنتاج المايتوكوندريا من الأنواع الأوكسجينية الفعالة (ROS) (King & Geraldles ، 2010).

١- زيادة تدفق مسار البوليول Polyol Increased flux polyol pathway

يعتمد مسار الـ Polyol على مجموعة انزيمات Aldo-keto-reductase التي تستخدم مركبات الكربونيل واسعة الانتشار كمادة أساس للتفاعل وتختزلها بواسطة NADPH الى المركبات متعددة الهيدروكسيل Polyols ، الكلوكوز يتحول الى Sorbitol بواسطة انزيم Aldose reductase ومن ثم مع الـ Sorbitol الذي يتأكسد الى Fructose بواسطة انزيم Sorbitol dehydrogenase ومع  $NAD^+$  بوصفه عاملاً مساعداً. الشكل (1-2) (Stephen وآخرون ، 2003).



Figure(2-1) Polyol pathway–induced oxidative stress. AR competes with glutathione reductase (GR) for their co-factor NADPH, leading to a decrease in GSH. Increased NADH causes NADH oxidase (NOx) to produce ROS. Fructose-3-phosphate (F-3-P) and 3-deoxyglucosone (3-DG), metabolites of fructose, increase Advanced glycation end product formation. AGE and binding of AGE to receptor of AGE (RAGE) increase oxidase stress.

يتوافر Aldose reductase في الأنسجة مثل الألياف العصبية، وشبكية العين، والعدسات العينية، والكبيبات الكلوية والخلايا الوعائية (Prabhakar وآخرون، 2007). في العديد من هذه الأنسجة فإن الكلوكوز المنتقل لا يعتمد على الأنسولين ولهذا فإن تراكيز الكلوكوز داخل الخلايا يرتفع موازياً لفرط السكرية، وأفترضت آليات عديدة لتوضيح الكيفية التي تحدث بها فرط السكرية زيادة تدفق مسار الـ Polyol المسبب للضرر النسيجي والشاهد الأكبر في هذا هو الزيادة الحاصلة في Redox stress المتسببة بإستهلاك NADPH إذ أن الـ NADPH عامل مساعد يحتاج إليه لإعادة توليد الكلوكتاتيون المختزل GSH، و GSH هو مزيل مهم للـ ROS وهذا سوف يحدث فرط تأكسدي داخل الخلية ، أو بالأحرى فرط تعابير Aldose reductase الذي يزيد من تصلب الشرايين Atherosclerosis في الفئران ويقلل التعابير

الجينية المنظمة لإعادة توليد GSH (Vikramadithyn وآخرون، 2005). GSH المختزل أيضاً يتم إستنزافه في العدسات للـ Transgenic mice التي تظهر فرط Aldose reductase وفي عدسات الفئران المصابة بالسكري مقارنة بعدسات الفئران غير المصابة بالسكري (Li وآخرون، ٢٠١٣).

في الخلايا الوعائية لمرضى السكري لم يظهر الكلوكوز بوصفه الـ Substrate الذي يعمل عليها Aldose reductase بسبب ان Km للـ Aldose reductase للكوكوز هو 100mmol/L، بينما تركيز الكلوكوز داخل الخلايا في مرضى السكري للخلايا الـ Endothelial هو 30 nmol/mg protein (Zhany وآخرون، 2003).

## ٢- زيادة إنتاج Advanced glycation end products داخل الخلية

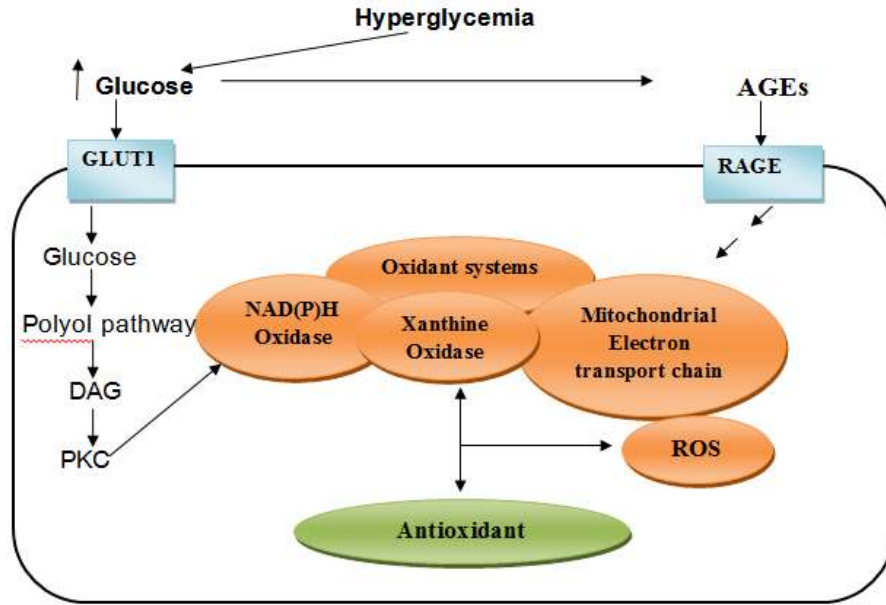
### Increased intracellular AGE formation

تتكون AGE بواسطة التفاعلات غير الانزيمية للكوكوز وبقية مركبات الـ Glycating المشتقة من الكلوكوز ومن زيادة أكسدة الأحماض الدهنية في الخلايا الـ Endothelial الوعائية لاسيما القلب (مثال Dicarbonyls) مثل 3-deoxyglucosone, Methylglyoxal, glyoxal مع البروتينات (Schalkwijk وآخرون، ٢٠٠٤). في مرضى السكري، AGE متوافرة بكميات فائضة في الصفيحة خارج الخلايا (Huijberts وآخرون، ٢٠٠٨).

إن إنتاج AGEs داخل الخلايا يحدث الضرر بالخلايا بثلاث آليات عامة هي:

- تحويل بروتينات داخل الخلايا مما يغير من وظيفتها.
- تحويل مكونات الصفيحة خارج الخلايا مما يجعلها تتفاعل بشكل غير طبيعي مع بقية مكونات الصفيحة Matrix ومع مستقبلات الـ Matrix (Integrins) المتوافرة على سطوح الخلايا.
- تحويل بروتينات البلازما بواسطة AGEs يربطها مع مستقبلات AGE على سطوح الخلايا مثل Vascular smooth muscle cells و Vascular endothelial cells و Macrophages، ان ارتباط مستقبل AGE (RAGE) يحدث إنتاج ROS والتي تنشط - (NF) (nuclear factor) Pleiotropic transcription factor، مُحدثاً العديد من التغيرات المرضية في التعابير الجينية (Goldin وآخرون، 2006). فضلاً عن زيادة متأصلات Methylglyoxal في الخلايا الـ Endothelial الوعائية

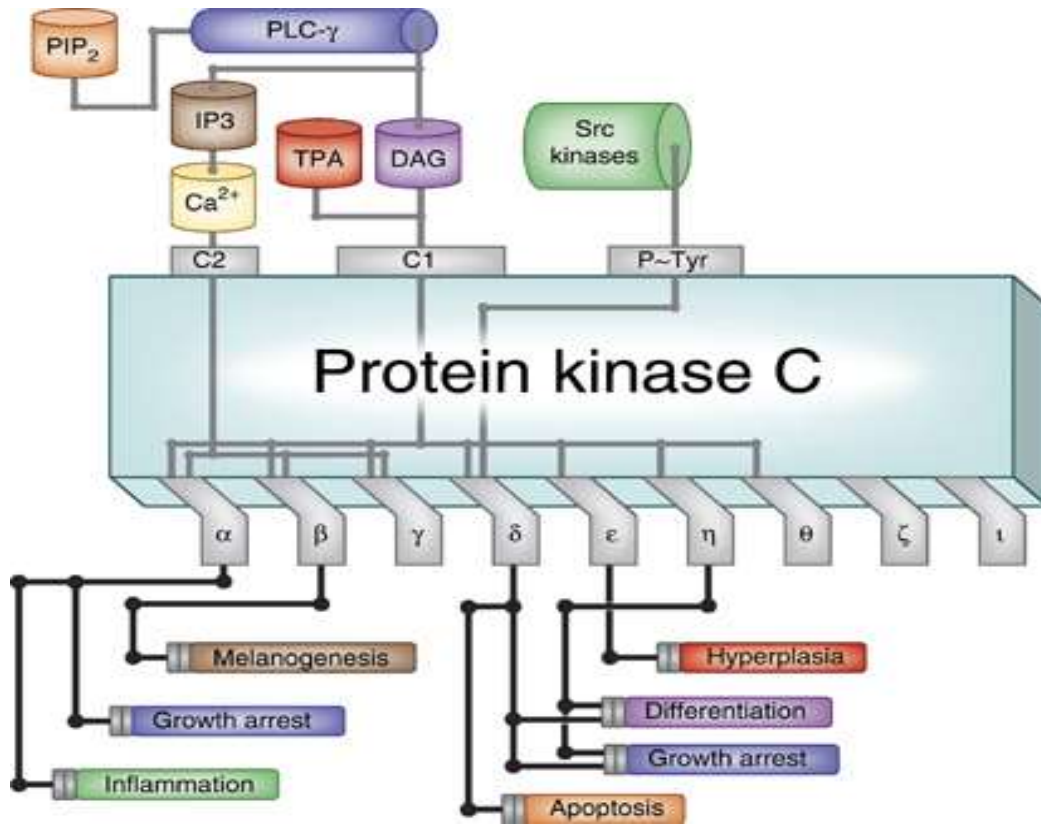
الشريانية وفي الخلايا الطلائية الوعائية لكلى الجرذان. الشكل (2-2) يوضح الالية (Jean & Rejean ، 2004).



Figure(2-2) Schematic representation of the mechanisms responsible for the formation of reactive oxygen species (ROS) in glucose sensitive cells expressing the glucose transporter GLUT1. Increase in extracellular glucose concentration is associated with increase in glucose uptake via an upregulation of the expression of GLUT1 and the formation of advanced glycation end products (AGEs). Increase in intracellular glucose activates protein kinase C (PKC) while AGEs bind to specific receptors (RAGE). Activation of PKC and RAGE synergistically stimulates oxidant systems resulting in the formation of ROS.

### 3- زيادة تنشيط بروتين كاينيز C Increased protein kinase C activation

PKCs مجموعة مكونة على الاقل من 11 isoforms متوافرة بشكل واسع في أنسجة الثدييات، ويستهدف الإنزيم بروتينات مختلفة وإن نشاط الـ Isoforms يعتمد بدرجة كبيرة على ايونات  $Ca^{2+}$  و Phosphatidyl serine ويقوم بتقوية هذا النشاط ( Zulet وآخرون، 2009). بواسطة Diacylglycerol (DAG) الشكل (3-2) (Mascia وآخرون ، 2012).



Figure(2-3) Integration of protein kinase C (PKC) signaling circuitry. PKC isoforms can be activated by the second messenger inputs calcium ( $Ca^{2+}$ ) and diacylglycerol (DAG) generated by the activity of phospholipase C (PLC). Intracellular calcium activates PKC $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$  via their C2 domains, whereas DAG and 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) activate PKC $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ , and  $\theta$  via C1 domains. Src family kinases can also tyrosine phosphorylate and alter the expression of PKC $\delta$ . The outputs of PKC signaling are isoform dependent as indicated: PKC $\alpha$  (differentiation-associated growth arrest and cytokine-mediated inflammation), PKC $\beta$  (melanogenesis), PKC $\delta$  (squamous differentiation, growth arrest, and apoptosis), PKC $\eta$  (squamous differentiation and growth arrest), and PKC $\epsilon$  (hyperplasia). PIP<sub>2</sub>, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate.

إن زيادة استمرارية تنشيط العديد من PKC isoforms يُخلف مساراً ثالثاً يتوسطه

الجرح النسيجي الذي يحدث بواسطة فرط السكرية المُنتج للـ ROS ، ان زيادة تكوين DAG من الكلوکوز عن طريق Triose phosphate والذي يزداد توافرها بسبب زيادة ROS المثبط لفعالية انزيم Glycolytic (GAPDH)، رافعاً مستويات DAG triose phosphate داخل الخلايا (Inoguchi وآخرون ، 1992).

وتشير الدراسات الى ان تنشيط PKC isoforms ينتج ايضاً من التفاعل بين AGEs ومستقبلاتها المتوافرة على سطوح الخلايا (King & Gerald ، 2010 ، Oliveira وآخرون، 2013). وعادة ما يقوم فرط السكرية بتنشيط PKC isoforms of  $\beta$   $\alpha$   $\delta$  في مواقع الخلايا الوعائية (Xia وآخرون ، 1994).

## ٤- زيادة تدفق مسار هكسوزامين Increased hexosamine pathway flux Hexosamine

فرط السكرية ومقاومة الانسولين تؤدي الى زيادة أكسدة الأحماض الدهنية فضلا عن مساهمتها في نشوء مضاعفات داء السكري عن طريق زيادة تدفق Fructose 6-phosphate في مسار Hexosamine (James وآخرون، ٢٠٠٢).

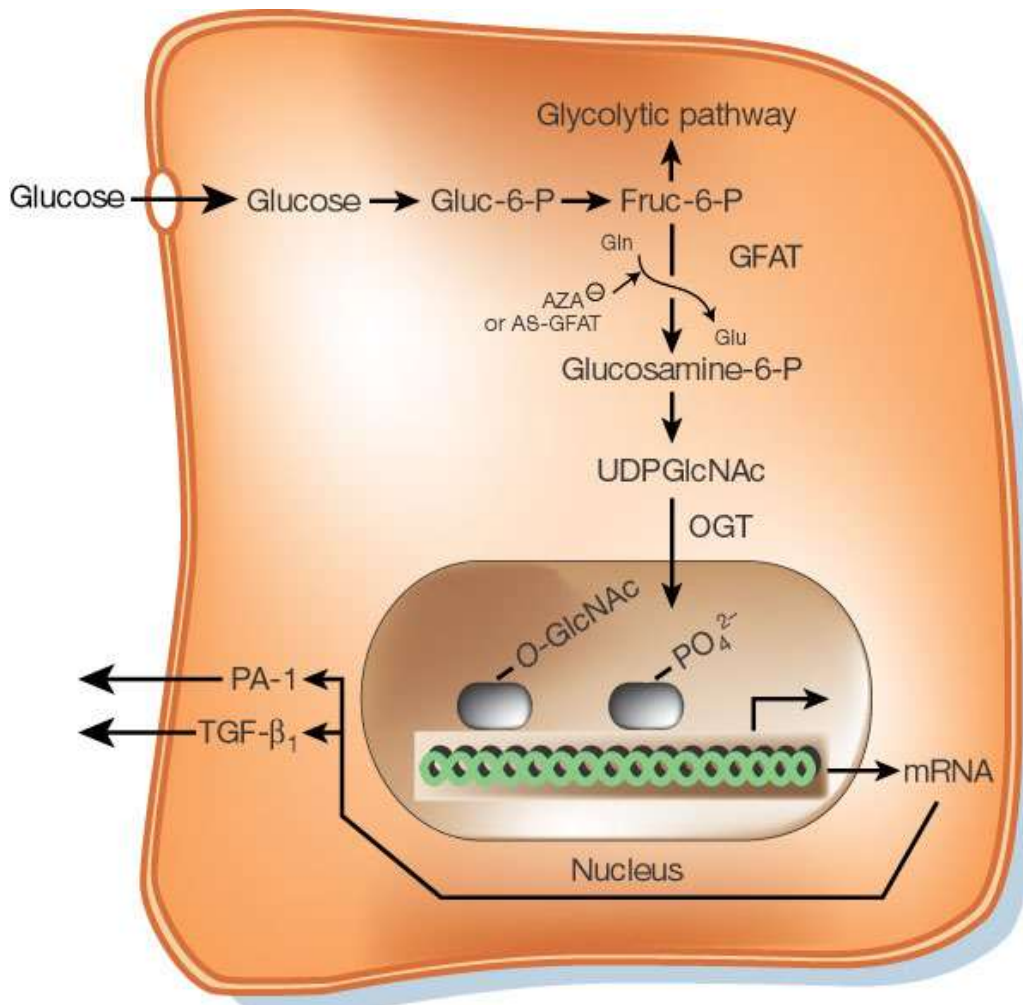
في هذا المسار فان Fructose 6-phosphate المتكون من تحلل سكر الكلوكوز يقوم بتجهيز مادة التفاعل لمعدل انزيمي محدود في هذا المسار، Glutamine: fructose 6-phosphate amidotransferase (GFAT) (Brownlee، ٢٠٠١).

GFAT يحول Fructose 6-phosphate الى Glucosamine 6-phosphate والذي يتحول بعد ذلك الى UDP-N-Acetyl glucosamine.

O-GlcNAc transferase Specific يستعمل هذا for post translational modification of specific serine & threonine residues on cytoplasmic & nuclear protein by O-GlcNAc.

إن تثبيط GFAT يمنع فرط السكرية من احداث زيادة استنساخ كل من  $TGF-\alpha$  و  $TGF-\beta_1$  (Kolm وآخرون، 1998).

وعلى الرغم من عدم وضوح كيفية زيادة التدفق من خلال مسار Hexosamine والذي يتوسط فرط السكرية المؤدية الى الزيادة في الاستنساخ الجيني للجينات مثل  $TGF-\alpha$  و  $TGF-\beta_1$ ، إلا إنه إتضح بأن فرط السكرية تتسبب في زيادة مقدارها اربعة أضعاف في O-GlcNAc acylation لعامل استنساخ SP1 المنظم للخلايا العضلية الملساء الوعائية (Chen وآخرون ، 1998). و  $TGF-B1$  و PAI-1 في الخلايا الطلائية الوعائية الشريانية كما (Brownlee، ٢٠٠١). في الشكل (٢-٤).



**Figure(4-2) The glycolytic intermediate fructose-6-phosphate (Fruc-6-P) is converted to glucosamine-6-phosphate by the enzyme glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT). Intracellular glycosylation by the addition of *N*-acetylglucosamine (GlcNAc) to serine and threonine is catalysed by the enzyme *O*-GlcNAc transferase (OGT). Increased donation of GlcNAc moieties to serine and threonine residues of transcription factors such as Sp1, often at phosphorylation sites, increases the production of factors as PAI-1 and TGF-β1. AZA, azaserine; AS-GFAT, antisense to GFAT**

## ٤,٢ ارتفاع ضغط الدم Hypertension

**يعرف ضغط الدم :** بأنه القوة التي يسلطها الدم على جدران الأوعية الدموية أثناء جريانه فيها ، في كل مره ينبض فيها القلب يندفع الدم عبر الأوعية الدموية التي تدعى الشرايين الى كافة أنحاء الجسم ليزود أنسجة الجسم والخلايا بالأوكسجين والمواد الغذائية للنمو وتقوم هذه الشرايين بتنظيم الضغط وكمية الدم التي تمر بها عن طريق التمدد والتقلص المنتظم مع نبضات القلب وإذا ما فقدت هذه الشرايين مرونتها لأي سبب من الأسباب عندها تزداد مقاومة الشرايين لمرور الدم فيرتفع ضغط الدم لذا فإن مقاومة جدران الأوعية الدموية لمرور الدم يعد عاملا مهما لمعرفة مستوى ضغط الدم والسيطرة عليه (Kidney International ، ٢٠١٢). إن الفرد يتفاعل مع المتغيرات الخارجية في البيئة من جهة ومع المتغيرات في المحيط الخارجي من جهة أخرى ، تتأثر أوجة متعددة في هذا الكيان بعدة إضطرابات ومن هذه الأضطرابات إرتفاع ضغط الدم وأضطرابات القلب وأمراض الشرايين التاجية وقرحة المعدة والأمعاء ( حسين ، ٢٠٠٥). إرتفاع ضغط الدم هو من أكثر الحالات المرضية إنتشاراً اليوم فأعداد المراجعين الى عيادات الأطباء يفوق عدد المصابين بأي مرض آخر (أبو زينة ، ٢٠٠٠). فقد أشار العيسوي عام (٢٠٠٠) أن عدد المصابين بمرض إرتفاع ضغط الدم في قطرنا العزيز عام ٢٠٠٠ بلغ (٢٦٣٨١٨) شخص، وحوالي ثلث البالغين في معظم بلدان العالم المتقدمة والنامية ونحو ٣٠% من السكان البالغين في الولايات المتحدة الأمريكية وغالبية الناس الذين تتجاوز أعمارهم ٦٥ سنة يعانون من مرض إرتفاع ضغط الدم لذا فإن مايقارب من ٦٦٩٠٠٠٠٠ شخص في الولايات المتحدة الأمريكية يعانون من هذا المرض، وتشير الدراسات والتقديرات إن هذا الرقم سيرتفع في الأشخاص الذين تتجاوز أعمارهم ٦٥ سنة فضلاً عن عدد المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة . إن إرتفاع ضغط الدم هو أحد الأمراض الرئيسية التي تؤدي الى أمراض الأوعية الدموية مثل السكتة الدماغية وأحتشاء عضلة القلب وكذلك أمراض الكلى المزمنة وقصور القلب الأحتشائي ، ووجد أن معدلات الإصابة بإرتفاع ضغط الدم بين السكان الأمريكيين من أصل أفريقي هي الأعلى في الولايات المتحدة الأمريكية (Luehr وآخرون، ٢٠١٢) . يصاحب إرتفاع ضغط الدم عوامل خطيرة أخرى تشمل إرتفاع نسبة الدهون ، أمراض القلب والأوعية الدموية وإرتفاع معدلات السمنة المفرطة ويلاحظ بأن أقل من ٥٠% من مرضى إرتفاع ضغط الدم لديهم القدرة على السيطرة



على هذا المرض (Sung وآخرون ،٢٠١٣). ويتركز علاج ارتفاع ضغط الدم على الأدوية الخافضة له والتي تم اكتشافها في النصف الثاني من القرن العشرين ومن خلال التقدم الكبير في الدراسات السريرية والتجريبية الى معرفة الكثير من العوامل المؤدية والمؤثرة على ارتفاع ضغط الدم (Mozaffarian وآخرون ، ٢٠١٤). وهناك نوعان من ضغط الدم :-

### 1- الضغط الإنقباضي : Systolic Pressure

يكون هذا الضغط في ذروته في وقت إنقباض البطين الأيسر مؤدياً الى دفع الدم عبر الشرايين ويسمى (الضغط العالي) .

### 2- الضغط الإنبساطي : Diastolic Pressure

يكون هذا الضغط في أدنى مستوى عند إنبساط البطين الأيسر، ويقاس عند إسترخاء عضلة القلب لإستقبال الدم القادم من الجسم ويسمى (الضغط الواطئ) (Wright وآخرون، ٢٠١١).

إن عتبات ارتفاع ضغط الدم هي 140 / 85 ملي زئبقي للمتوسط مستقيظا ومتوسط الضغط للنائم هو 120/70 ملي زئبقي ومتوسط الضغط على مدار 24 ساعه هو 80 / 130 ملي زئبقي (Mancia وآخرون ، ٢٠١٣).

## ٢,٤,١ تصنيف ارتفاع ضغط الدم Classification of Hypertension

يصنف ارتفاع ضغط الدم إلى نوعين : (Weber وآخرون ، ٢٠١٣)

### 1-النوع الأول: ارتفاع ضغط الدم الأساس Essential Hypertension

ويسمى هذا النوع بمرض فرط ضغط الدم القلبي الوعائي Hypertension Cardiovascular Disease ويشكل بصورة عامة 90% من حالات ارتفاع ضغط الدم ، أما أسبابه ، فمنها العوامل الوراثية للذين لديهم تأريخ عائلي بإرتفاع الضغط أوالموت المبكر بأمراض القلب ، إذ يعزى سبب زيادة معدل الوفيات لمرضى هذا النوع من ضغط الدم إلى عدم كفاية تجهيز الشرايين التاجية بالدم وهذا يؤدي إلى عجز العضلات القلبية Heart Failure وتوسيع حجم القلب بالإضافة إلى العمر والسلالة والجنس والإجهاد والبدانة والأغذية الغنية بالصوديوم ، وتناول الكحول ونظام الرينين- الأنجيوتنسين وللسمنة تأثير مباشر على ارتفاع ضغط الدم .

## ٢- النوع الثاني: فرط ضغط الدم الثانوي Secondary Hypertension

ويشكل هذا النوع 10% من حالات إرتفاع ضغط الدم وقد تكون أسبابه وراثية أو ولادية ومنها ضيق الشريان الأبهر Coarctation of Aorta ومرض الكلى المتكيسة Polycystic kidney disease وضيق الشريان الكلوي Renal Artery Stenosis و مقاومة الأوعية المحيطة Peripheral Vascular Resistance إذ إن ارتفاع ضغط الدم لفترات طويلة يسبب تغيرات تركيبية مهمة في الأوعية الدموية المحيطة ويسبب تضيقها ويرفع ضغط الدم ، إن ظهور خلل في وظائف الغدد الصماء Endocrine Disorders يؤدي هو الآخر إلى إرتفاع ضغط الدم وتشمل ورم الغدة الكظرية Phaeochromocytoma وزيادة إفراز الغدة الجنب الدرقية Hyperparathyroidism والعملاقة Acromegaly وزيادة إفراز هرمون الألدوستيرون الأولي Primary Hyperaldosteronism في متلازمة كون Conn's Syndrome وفرط إنتاج كريات الدم الحمر, PolycythaemiaRubra والتهاب عقد الشرايين المتعددة وإن لتناول بعض الأدوية كحبوب منع الحمل وحبوب الكورتيزول تأثيرات جانبية على زيادة ضغط الدم . لقد صنف ضغط الدم وقسم إلى فئات عدة بحسب حدته من قبل الهيئة الدولية المتحدة لإكتشاف ومنع وتقييم وعلاج ارتفاع ضغط الدم ومعاهد الصحة الدولية في التقرير السابع JNC 7 في عام 2003، وهذا التصنيف مبني على معدل اثنين أو أكثر من القراءات المقاسة بصورة صحيحة وكما هو موضح في الجدول (Chobanian وآخرون ، ٢٠٠٣).

### جدول (1-2) تصنيف أرتفاع ضغط الدم

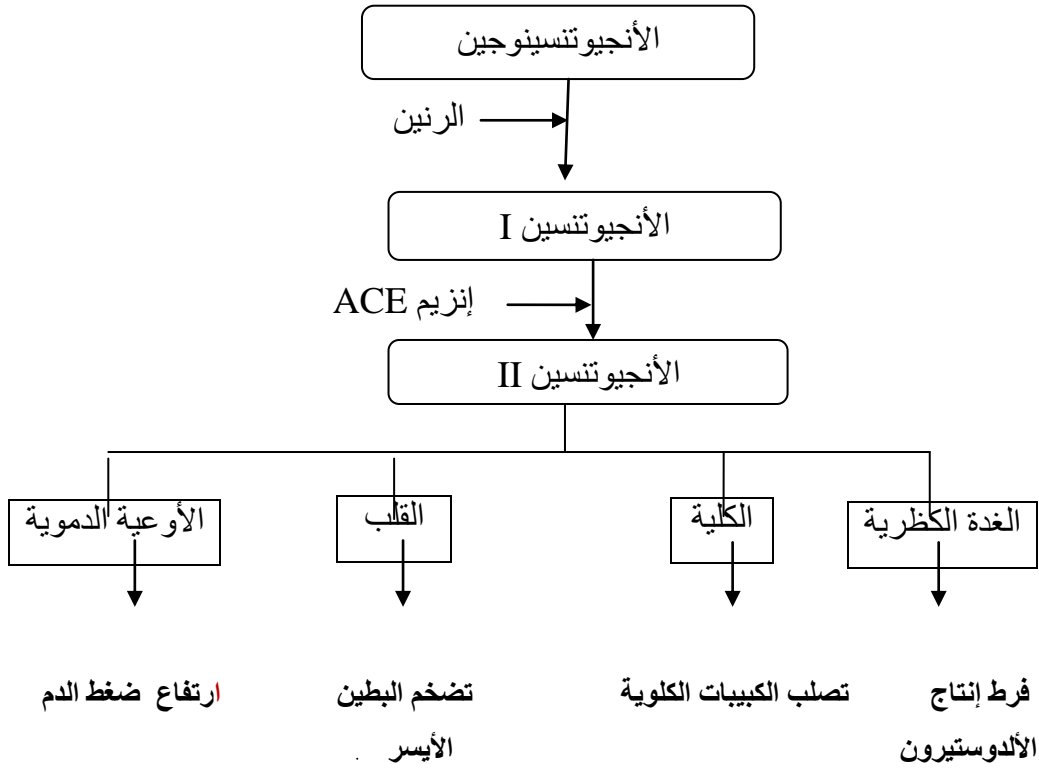
الفئة Category	الضغط الإنقباضي ملم زئبق	الضغط الإنبساطي ملم زئبق
الضغط الطبيعي	<120	<80
ماقبل ارتفاع ضغط الدم	120-139	80-89
<b>فئة ارتفاع ضغط الدم Hypertension of Category</b>		
الدرجة الأولى stage 1	140-159	90-99
الدرجة الثانية stage 2	≥160	≥100

## ٢,٤,٢ نظام الرنين - الأنجيوتنسين Renin - System Angiotensin

الرنين هو إنزيم بروتيني صغير ينتج من خلايا ملاصقة للجهاز الكبيبي في الكلية إستجابة الى الإنخفاضات في ضغط الدم التي تؤدي إلى نقص الإرواء الكلوي وإنخفاض مستوى الصوديوم و النشاط العصبي السمبثاوي المتزايد Increased Sympathetic Nervous System Activity، وهو يرفع بدوره الضغط الشرياني حيث يعمل إنزيم الرنين على مادته الهدف الأساس (الأنجيوتنسينوجين) Angiotensinogen لينتج المركب الببتيدي الأنجيوتنسين I والذي يتحول بواسطة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) Angiotensin Converting Enzyme ليُعطي الأنجيوتنسين II (Mallat، ٢٠١٣). وهذا الأخير من أقوى الهرمونات فعالية وزيادة تركيزه في الدم فوق المستوى الطبيعي يؤدي إلى ارتفاع الضغط لأن له تأثيراً مباشراً أو غير مباشر على تقلص الأوعية الدموية المحيطية والأوعية الكلوية الإختيارية مما يقلل من عملية إعادة الإمتصاص ومؤدياً الى تقدم مرض ارتفاع ضغط الدم (Kikobori وآخرون، ٢٠٠٧). كما إن هرمون الأنجيوتنسين II يحفز قشرة الغدة الكظرية لإنتاج هرمون الألدوستيرون الذي يقوم بدور أساس في امتصاص الصوديوم والذي يؤدي بدوره إلى إعادة إمتصاص جزيئات الماء عن طريق الكلية (Wolf & Ruster، ٢٠٠٦).

يعد هرمون الأنجيوتنسين II المستجيب الرئيس للعديد من العمليات الفسيولوجية والمرضية والتي تحدث بفعل إنزيم الرنين مثل تضيق الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم وزيادة انقباض القلب (NIH، ٢٠١٤). لذا تعد المنظمات الثلاثة (الرنين، والأنجيوتنسين، والألدوستيرون) هي المسيطر الرئيس لتنظيم ضغط الدم (Fagyas وآخرون، ٢٠١٤). إن الألدوستيرون يسبب رجوع الصوديوم الذي يصاحبه رجوع السوائل إلى الجسم عن طريق الكلية مما يؤدي إلى زيادة حجم السوائل وبهذه الطريقة فإن الإستقرار الإروائي للكلية سوف يدوم (Titze وآخرون، ٢٠١٤).

وكما هو موضح في المخطط الآتي (Atlas ، ٢٠٠٧).



مخطط (2-٥) نظام الرنين- الأنجيوتنسين

### 3.4.2 الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم Anti - Hypertension Drugs

#### ١- مثبطات إنزيم تحويل الأنجيوتنسين (ACE inhibitors)

#### Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

إن إنزيم تحويل الأنجيوتنسين هو الإنزيم الذي يحول أنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II بدوره يؤدي إلى تقلص الشرايين مما يؤدي إلى زيادة المقاومة المحيطية للدم و من ثم ارتفاع ضغط الدم ، والعقاقير المستخدمة لتنشيط عمل هذا الإنزيم هي الكابتوبريل ، والإينالابريل ، والسونوبريل وهناك مستضدات الأنجيوتنسين II (Angiotonsin II antagonists) التي تعمل على سد مستقبلات الأنجيوتنسين في الأنسجة ومن ثم منعه من تقليص جدران الشرايين المحيطية التي إذا تقلصت أدى ذلك الى ارتفاع ضغط الدم ، ومن أمثلة المستضدات هي لوسارتان (Savarese) وآخرون ، ٢٠١٣ & Vark وآخرون، ٢٠١٢).

**٢- حاصرات بيتا Beta blockers**

وتعمل على سد مستقبلات بيتا على القلب مما يؤدي الى خفض نبضات القلب ومن ثم النتاج القلبي Cardiac Out Put ، وكذلك تقلل من إفراز الكلية للرينين (Renin) الذي يساعد في إنتاج الأنجيوتنسين وكذلك لها تأثير يخفف من حدة التوتر مثل إيتنالول (Atenolol Ker) (٢٠١٢) .

**3- مدررات البول Diuretics**

تقوم بالتخلص من السوائل في الجسم عن طريق تقليل امتصاص الكلى للألاح وبالتالي تقليل النتاج القلبي مما يؤدي الى إنخفاض ضغط الدم مثل فروسميد ضغط الدم (Ker) (٢٠١٢) .

**٢، ٥ البدانة وارتفاع ضغط الدم Obesity and Hypertension**

إن ارتفاع ضغط الدم الذي يمكن أن يصاحب البدانة يكون مصحوباً بصورة أولية بزيادة في ضخ عضلة القلب ، ومقاومة طبيعية نسبياً للدم من قبل الأوعية الدموية التي يمر فيها إن الأفراد المصابين بالبدانة الذين يمتلكون ضغطاً يمتلكون نفس ضخ عضلة القلب ، ولكن مقاومة الجهاز الوعائي تكون أعلى مقارنة بالأفراد الأصحاء الذين يمتلكون ضغطاً طبيعياً ولكن بنيتهم الجسمانية نحيفة. لذلك فالاختلاف الدموي الحركي بين الأفراد البدنيين ذوي الضغط المرتفع و أصحاب الضغط الطبيعي هو الزيادة في مقاومة الجهاز الوعائي عند مرضى ارتفاع ضغط الدم (Daniels، ٢٠١٢).

وللبدانة تأثير مباشر في ارتفاع ضغط الدم نتيجة لزيادة مستوى الدهون المشبعة في الدم التي تؤدي إلى تصلب الشرايين Arteriosclerosis وزيادة مقاومتها لمرور الدم (Eberechukwu وآخرون، ٢٠١٣). وأن العلاقة بين البدانة وارتفاع ضغط الدم مهمة سريرياً لأن البدانة الملازمة لا ترفع ضغط الدم بصورة مباشرة فقط ولكن تجعل السيطرة على ارتفاع ضغط الدم أكثر صعوبة بوساطة إدخال فعالية العلاجات المضادة لارتفاع ضغط الدم (NIH ، ٢٠١٤) . إن التخلص من البدانة يمكن أن تعطي تأثيرات إيجابية ، وأهمها انخفاض مستويات دهون مصل الدم الذي يؤدي إلى انخفاض في خطورة أمراض الأوعية القلبية (Guerra، ٢٠١٣).

## ٦,٢ العلاقة بين ارتفاع ضغط الدم وداء السكري Relationship Between Hypertension and Diabetes Mellitus

إن داء السكري وارتفاع ضغط الدم مرضان متلازمان إذ يمثل ارتفاع ضغط الدم أحد العوامل الخطرة ، والمتقدمة لمرض السكري (Okoduwa وآخرون ، ٢٠١٣) . وهناك العديد من العوامل التي تؤدي الى حدوث ارتفاع ضغط الدم مع داء السكري منها البدانة واعتلال الكلى (حميد، ٢٠١٣) . إن زيادة مستوى كلوكوز بلازما الدم عن (180 ملغم / ديسيلتر) يسبب غزارة في البول التناضحي ، وبالتالي زيادة التبول الحاوي على الكلوكوز (Alter وآخرون ، ٢٠١٢) .

لقد أثبتت دراسة أخرى إن ارتفاع الإنسولين نتيجة تعاطي كميات تزيد عن حاجة المريض تسبب Hyperinsulinemia وتنشأ مقاومة للإنسولين (Insulin Resistance Bailey) (٢٠١٣) . وإن ارتفاع الإنسولين يسبب زيادة في تركيز أيونات الصوديوم ، وذلك لأنه يزيد إعادة امتصاصه خلال أنبيبات الكلية ويسهم في ارتفاع ضغط الدم Hypertension إذ إن فرط الإنسولين يحفز إنزيم (Na- K ATPase) في غشاء الخلية (NICE ، ٢٠٠٢) . مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم عن طريق تعزيز إستيعاب الصوديوم أو زيادة إعادة الصوديوم الكلوي ، وربما يرتبط مع ارتفاع مقاومة محيطية للأوعية التي تعد سمة مميزة لفرط ارتفاع ضغط الدم في النوع الثاني من داء السكري (Korner وآخرون ، ٢٠٠٨) . وبذلك تزداد مخاطر الإصابة بالأمراض القلبية والوعائية Cardiovascular Disease ومن العوامل التي تسهم في ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى السكري بالإضافة إلى فرط الإنسولين واحتباس الصوديوم هي السمنة ، وقمع غير مناسب لنظام الرنين والإنجيوتنسين - نظام الألدوستيرون وزيادة تفاعل القلب والأوعية الدموية مع الأنجيوتنسين النوع الثاني ، وهرمون الأدرينالين وزيادة المقاومة المحيطية للأوعية الدموية (Hall وآخرون، ٢٠١٠ & Kotsis وآخرون ، ٢٠١٠) .

إذ إن السمنة ومرض السكري كليهما يتميزان بمقاومة الإنسولين (Karpe وآخرون ، ٢٠١١ & Swaroop وآخرون، ٢٠١٢) . إذ إن ارتفاع تركيز الدهون الثلاثية TG ، وانخفاض تركيز البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL-C ، وسمنة البطن ، وارتفاع ضغط الدم و ارتفاع الكلوكوز تشكل هذه الحالات جميعها متلازمة تدعى بمتلازمة الأيض metabolic syndrome (Arora&Thaman، ٢٠١٣) . وإن زيادة الوزن قد تؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم والغالبية العظمى من المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع الثاني يعانون من السمنة المفرطة (NICE ، ٢٠٠٢) . حيث تشكل نسبة انتشار مرض ارتفاع ضغط الدم مع (IDDM) حوالي (30-80)% أما (NIDDM) فكانت (40-50)% (Lafta وآخرون، ٢٠١٠) .

## 7.2 الجذور الحرة Free radicals

يُعرف الجذر الحر بأنه أي ذرة أو جزيئة تحتوي في غلافها الخارجي على واحد أو أكثر من الإلكترونات غير المقترنة ، هذه الإلكترونات غير المقترنة تغير من الفاعلية الكيميائية للذرة أو الجزيئة بحيث تصبح أكثر فاعلية من نظيرتها غير الجذرية (Nedecky وآخرون ٢٠١٣).

إن نشاط حركة وانتقال الإلكترونات تعد من الامور الأساسية في صناعة الطاقة وفي التفاعلات الحيوية الأخرى في الجسم ، لكن إذا تمت هذه السلسلة من التفاعلات بطريقة عشوائية وغير مسيطر عليها فإنها تتسبب في تمزيق الأغشية البلازمية للخلايا وتغيير وظائفها ، كما قد تؤدي الى طفرات جينية وربما الى موت الخلايا ، كما تؤدي الجذور الحرة الى إتلاف الأغشية الحيوية الأخرى كأغشية الماييتوكوندريا وتؤثر على الدهون غير المشبعة في الدهون الفوسفاتية وتؤدي الى تصلب الأغشية ونقص نشاط الارتباط الأنزيمي بها كنقص نشاط مضخات الصوديوم Sodium Pump ، كما تؤثر الجذور الحرة على نشاط المستقبلات الغشائية وعلى نفاذية الأغشية أو ربما تؤدي الى السرطان من خلال تدميرها للDNA أو الى أمراض أخرى كأمراض القلب والتهاب المفاصل ، ويعزى كثير من العلماء الشيخوخة وأمراض ضمور الخلايا الى نشاط الجذور الحرة (Naito وآخرون ، ٢٠١٠).

يستطيع جسم الإنسان السيطرة على هذه السلسلة من التفاعلات في الوقت المناسب عن طريق نظام يدعى بنظام المواد المضادة للأكسدة داخل الخلايا والذي يوجد أيضاً في بعض الفيتامينات والأملاح التي تعمل كإليات حماية ضد التأثيرات الضارة للجذور الحرة (Hybertson وآخرون ، ٢٠١٠).

يتم إنتاج العديد من المواد المؤكسدة القوية خلال عمليات الأيض في كل من الخلايا الدموية الحمراء ومعظم خلايا الجسم الأخرى ، وهذه المواد تتضمن :-

### ١ – جذر (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) Superoxide

يتكون بإضافة إلكترون الى جزيئة الـ الأوكسجين ، بعض السوبر أوكسايد يتكون من خلال التفاعلات الكيماوية ، إذ ان العديد من الجزيئات داخل الجسم تتفاعل مباشرة مع الأوكسجين لتكوين السوبر أوكسايد مثل Catechol amines ، Terahydrofolates ونظام النقل الإلكتروني electron transport system . وفي خلايا الدم الحمراء يتم تكوينه عن

طريق الأكسدة الذاتية للهيموكلوبين الى Methemoglobin ، أما في الأنسجة الأخرى فيتم تكوين هذا الجذر عن طريق عمل إنزيمات Xanthine oxidase , Cytochrome- p450 reductase وتولد هذا الجذر الحر غير ضروري ، إلا أنه يصبح ضرورياً لأداء وظائف فسلجية هامة كما في العمليات البلعمية Phagocytosis التي تقوم بها الخلايا العدلة Neutrophils ، ووحيدة النواة Monocytes ، الحامضية Eosinophils و Macrophages والتي تولد كميات كبيرة من السوبر أوكسايد بوصفها جزءاً من آلية الدفاع المضاد للأجسام الغريبة . كما ينتج السوبر أوكسايد من الأوكسجين في عملية التنفس ، إذ إن حوالي ١-٣% من الأوكسجين المتنفس يتحول الى سوبر أوكسايد وتقدر الكمية الناتجة سنوياً بأكثر من ٢ كغم أما في حالات الأزمات فإن هذه الكميات يتم مضاعفتها (Ballen وآخرون ، ٢٠١١) .

## ٢- فوق أوكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide

يكون هذا المركب عرضة لعدد من المصائر (Fates) إذ يتحول بواسطة أنزيم Catalase المتوافر في العديد من أنواع الخلايا إلى ماء  $H_2O$  وأوكسجين  $O_2$  ، كما أن خلايا الدم البيضاء المتعادلة تمتلك أنزيم فريد يسمى Myeloperoxidase يحول الهاليدات (Cl<sup>-</sup>, F) Halide إلى أحماض البروكلورك اسيد Hypochloric بوجود  $H_2O_2$  (Halliwell, ٢٠٠٩) .

## ٣- جذر الهيدروكسيل (·OH)

يمكن أن يتكون من  $H_2O_2$  في تفاعل غير أنزيمي يتم تحفيزه بأيونات الحديدوز  $Fe^{+2}$  ويسمى هذا التفاعل بتفاعل Fenton ، إن جذر الهيدروكسيل OH· هو جزيء نشط جداً يمكن أن يتفاعل مع البروتينات ، والأحماض النووية ، والليبيدات Lipids وغيرها من الجزيئات ليغير من تركيبها ويسبب تلفاً للأنسجة (Li & Cheng, ٢٠٠٧) .

خلال تفاعل Fenton وعند إنتاج الطاقة في بيوت الطاقة (Mitochondria) التي تحتاجها العمليات الحيوية المختلفة ، فإن كل جزيء أوكسجين يتقبل أربعة إلكترونات لينتج جزيئة ماء ، فإذا تمت إضافة هذه الإلكترونات واحدا تلو الآخر ، وهذا يحدث عادة ، فإن الأوكسجين سوف يتحول إلى جذر حر يدعى السوبر أوكسايد الذي يسهم في تشكيل مركب آخر يسمى فوق أوكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  ولا يتوقف الأمر عند هذا الحد ، بل يقوم هذا المركب بتكوين جزيئات أخرى ذات شحنة كهربائية ضعيفة هي الجذور الهيدروكسيلية OH· إن مثل هذه العملية قد تحدث في جسم الإنسان خلال عمليات أخرى مثل تلوث الهواء ، والتدخين ،



والتعرض للإشعاعات ، بالرغم من أن معظم تفاعلات الجذور الحرة هي إحتراقية فقد لوحظ أن الجذور الحرة لأنواع الأوكسجين الفعالة (Reactive oxygen species (ROS) تدخل في العديد من التفاعلات التي من أهمها تفاعلها مع DNA وتكسيده خاصة في حالة فرط التأكسد oxidative stress إذ تصل عملية الأكسدة إلى ذروتها ، كما يتعرض DNA أيضا إلى أضرار الطفرات Mutation وهذه التفاعلات يعزى إليها الأثر الأكبر في أحداث مظاهر الضرر، والتسمم للجزيئات الحيوية في الخلية حتى حدوث الموت الخلوي ، كما إن ROS تزيد من نفاذية غشاء الميتاكوندريا الذي ينتج عنه تحرير العوامل المحدثة للموت الخلوي المبرمج ، كما يعتقد أن أنواع الأوكسجين الفعالة تترك أثرا فاعلا في إحداث أنواع عديدة من الضرر الخلوي (النتائج عن تناول أو تعاطي مواد كيميائية سامة) وبعضها يمكن أن يتسبب في موت الخلايا ، إن مقدرة الجذور الحرة على أحداث السرطان تتم عن طريق اتحاد OH مع DNA ، كما أوضحت العديد من الدراسات علاقة ROS بالطفرات الجينية (Kamiguti وآخرون، ٢٠٠٥).

#### 4 – اوكسيد النترريك (NO) Nitric Oxide

إن NO<sup>•</sup> والذي يصنع من قبل الخلايا الطلائية الوعائية Vascular endothelium كعامل إرتخاء للوعاء الدموي ، فهو ينظم الأداء الفسيولوجي الوعائي المتوازن بين التوسع الوعائي Vasodilation والتضييق الوعائي Vasoconstriction (Kent وآخرون، ٢٠١١) ، وهو ذو فعالية كيميائية عالية إلا انه تحت ظروف معينة تكون نواتجه أكثر سمية (Halliwell، ١٩٩٤).

إن إزالة الجذور الحرة بواسطة مضادات الأكسدة مهمة جدا لصحة وحياة الكائن الحي ومع ذلك فالجذور الحرة ليست مجرد مواد ضارة ، لكنها قد تكون في بعض الأحيان بمثابة السلاح الذي يستخدمه الجسم للدفاع عن نفسه ، فبعض خلايا الدم البيضاء (الخلايا الملتهمة والخلايا المتعادلة الصبغة) عندما تلتهم البكتريا فإنها تظهر زيادة سريعة في إستهلاك الأوكسجين وهذا ما يعرف بـ Respiratory burst الذي ينتج عنه كميات كبيرة من الجذور الحرة مثل HOCl ، OH<sup>•</sup> ، H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> وبعض هذه الجذور هي عوامل فعالة تقتل البكتريا ، كما يعمل جذر الأوكسجين أشارات خلوية داخلية وخارجية لتحفيز العديد من الوظائف الخلوية مثل تنظيم التعبير الجيني ، وتحفيز النمو، والتكاثر ، ولقد وجد أن الخلايا التي تنتج مستويات منخفضة من ROS تكون أطول عمراً (Valko وآخرون، ٢٠٠٧).

تنشأ الجذور الحرة في جسم الإنسان من مصادر داخلية Endogenous وخارجية Exogenous وتزيد في حالات المرض والإرهاق النفسي والجسدي وبتقدم العمر شيئا فشيئا . يعد النشاط الأيضي داخل الخلايا مصدرا داخليا للجذور الحرة ، كما أن العديد من المركبات في الجسم مثل الأدرينالين ، و الدوبامين ، وبعض مكونات الميتاكوندريا يمكن أن تتفاعل مع الأوكسجين لإنتاج جذور السوبر اوكسايد والتي يتم إنتاجها داخل الجسم من خلايا الدم البيضاء كآلية دفاعية ضد البكتيريا (Blokina وآخرون، ٢٠٠٣) ، كما تنشأ الجذور الحرة في جسم الكائن الحي من مصادر خارجية عدة أهمها الأشعة فوق البنفسجية ، و السكائر وكل أنواع التدخين ، ومبيدات الحشائش ، والآفات ، والمواد البتروكيميائية ، والمذيبات كالبنزين وبعض العقاقير والأشعة الكونية وأشعة اكس (X – rays) ومن أفران الأمواج القصيرة Micro waves ovens والقوى الكهرومغناطيسية المنبعثة من خطوط الضغط العالي والمولدات الكهربائية ، والهواتف الجواله ، وشاشات التلفزيون ، والحاسب الآلي ، وبعض المركبات الموجودة ضمن الأطعمة المأكولة والغازات المنبعثة من العوادم إننا لا نستطيع إيقاف تكون الجذور الحرة لأنها جزء من عملياتنا الأيضية وحياتنا اليومية في هذا العالم الصناعي (Niki، ٢٠٠٨).

يعمل الجلد على حماية الجسم من تأثير الجذور الحرة خارجية المصدر ، أما الجذور الحرة داخلية المصدر فإن للجسم آلية للسيطرة على سلسلة التفاعلات المنتجة للجذور الحرة والتي تتمثل في مضادات الأكسدة التي تدور داخل الجسم وتقف حائلا بين الجزيئات السليمة والجذور الحرة وتهب لها إلكتروناتها للقضاء عليها وإبطال مفعولها قبل أن تؤثر على الجسم أو القيام بتدمير الأوكسجين المختزل لمنع تكون جذر OH<sup>•</sup> التي تهاجم الجزيئات الحيوية ، يشار إلى المركبات الكيميائية والتفاعلات القادرة على إنتاج الأنواع الاوكسجينية شديدة السمية تسمى المؤكسدات الأولية ( pro – oxidants ) كما يطلق على المركبات والتفاعلات التي تحلل أو تدمر هذه الأنواع أو تكبت تكوينها وتضاد تأثيرها بالمواد المضادة للأكسدة Antioxidants والتي منها GSH ، NADPH ، وفيتامين C (Snezana وآخرون، ٢٠١٠).

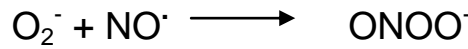
هناك اتزان فاعل داخل الخلايا الطبيعية بين المؤكسدات الأولية ومضادات الأكسدة إلا إن هذا الإتزان يمكن أن يتغير باتجاه المؤكسدات الأولية عندما يزيد إنتاج الأنواع الاوكسجينية الفعالة بدرجة كبيرة بعد تناول مواد كيميائية أو عقاقير معينة أو عندما يتم أضعاف أو إنقاص مستويات المواد المضادة للأكسدة وتسمى هذه الحالة بفرط الأكسدة والتي يمكن أن تؤدي إلى

دمار شديد في الخلايا إذا كان هذا الإجهاد مكثفاً أو طالبت فترته الزمنية (Poljsak وآخرون، ٢٠١٣).

## 8.2 تفاعلات الجذور

### - تفاعل جذر مع جذر Radical plus radical

إذا تقابل جذران حران ، فان الالكترونين غير المقترنين يتحدان بأصرة تساهمية Covalent bond مثال ذلك هو ، ارتباط superoxide و nitric oxide لينتج بيروكسي النتريت (peroxynitrite) .



وعند المستوى للأس الهيدروجيني الفسيولوجي ، تحدث peroxynitrite الضرر بالبروتينات مباشرة ، وتحولها الى نواتج سامة مثل غاز ثنائي اوكسيد النتروجين ( $NO_2^*$ ) ، جذر الهيدروكسيل وأيون النترونيوم ( $NO_2^+$ ) ، أما الفائض من أوكسيد النتريك السام يتفاعل مع السوبر أوكسايد . و يستطيع السوبر أوكسايد إن يتفاعل مع ايونات الحديد والنحاس لصنع جذر الهيدروكسيل (Halliwell، ١٩٩٤).

### - تفاعل جذر مع غير جذري Radical plus non-radical

معظم الجزيئات داخل الجسم غير جذرية ، ولهذا فان أي جذر حر فعال سوف يتفاعل مع غير جذري ؛ ونواتج سلسلة التفاعلات هذه تكون جذور جديدة ، تهاجم الجذور الفعالة الأغشية الخلوية أو البروتينات الشحمية lipoprotein مكونة البيروكسيد الشحمي ، المؤدي إلى التصلب الشرياني atherosclerosis وفي حالة تولد جذور الهيدروكسيل بالقرب من DNA فإنها تهاجم قواعد purine and pyrimidine مسببة الطفرات ، مثال ذلك يتحول guanine إلى 8-hydroxyguanine ونواتج أخرى (Halliwell، ١٩٩٤).

إن الأنواع الأوكسجينية الفعالة (Ros) تسهم في العديد من العمليات الأيضية ، وعمليات نقل الإشارة الخلوية (Signal transduction) ويعتقد أن لها أثرا مهما في الشيخوخة المبكرة ، ولهذا فان إزالة سميتها والتخلص منها ضروري للنشاط الفسيولوجي للخلايا الحية و البقاء (Goraca&Skibska، ٢٠٠٥).

## ٩,٢ مضادات الأكسدة Antioxidants

هي مجموعة من العناصر والمركبات التي لها القدرة على منع عملية الأكسدة أو إبطائها بهدف حماية المركبات الأخرى من الأنواع الأوكسيجينية الفعالة (Wahlqvist, ٢٠١٣).

تستطيع مضادات الأكسدة العمل بمستويات مختلفة وبتتابع تأكسدي ، وهذا يمكن توضيحه بواسطة إحدى الآليات الآتية التي تقوم بها مضادات أكسدة الشحوم :-

- 1- تقليل مواقع تركيز  $O_2$  عن طريق الارتباط مع  $O_2$  أو إزاحته .
- 2- عدم السماح بحصول الأكسدة Peroxidation بإزالة الأنواع القادرة على انتزاع ذرات الهيدروجين مثل جذر الهيدروكسيل  $\cdot OH$
- 3- إزالة جزيئة الأوكسجين الذري التي تستطيع أن تتفاعل مباشرة مع شحوم الغشاء الخلوي لإنتاج البيروكسيدات

4- الارتباط مع ايونات المعادن في صيغ لا تستطيع توليد الأنواع الفعالة مثال ذلك الهيدروكسيل ، أو معقدات  $Ferryl, Fe^{2+}/Fe^{3+}/O_2$

5- إزالة البيروكسيدات بتحويلها إلى نواتج غير جذرية مثل الكحولات . مثال ذلك أنزيم الكلوتاثايون بيروكسيديز glutathione peroxidase الذي يعمل بوصفه مادة مضادة للتأكسد ومزيل للبيروكسيد

6- فعالية تكسير السلسلة ، بالتفاعل مع الجذور المولدة مثل  $alkoxyl, peroxy$  مما يؤدي الى منع انتزاع ذرة الهيدروجين من السلاسل الجانبية للحامض الدهني ( الدليمي ، ٢٠١٤).

وتوجد مضادات الأكسدة في جسم الكائن الحي على صورة إنزيمات Catalase , Superoxide , dismutase , peroxidase , أو مرافقات أنزيمية Co – enzymes أو مركبات تحتوي على عنصر الكبريت المختزل مثل الكلوتاثايون glutathione ، وفيتامين A , C , E, كما توجد مضادات الأكسدة بصورة طبيعية في الخضراوات والفواكه والحبوب ومعظم الأعشاب الطبية و زادت العناية بمضادات الأكسدة في السنوات الأخيرة بسبب قدرتها على تحصين الجسم ضد غزو الجراثيم والقضاء عليها ، كما تقي الجسم من أمراض العصر الشائعة ، ووظائف مضادات الأكسدة تغطي معظم حاجات جسم الإنسان من الوقاية والشفاء وترميم الأنسجة وخلايا الجسم ، كما تحمي DNA من الضرر وتنشط عمل الجذور الحرة ، ومع أن آلية

عمل مضادات الأكسدة غير واضحة بدقة ، إلا أن البحوث العلمية والدراسات الإحصائية أكدت فاعليتها في الوقاية من الأمراض (Wahlqvist، ٢٠١٣).

## ١٠,٢ فرط الأكسدة وبيروكسيد الشحوم

### Oxidative Stress and Lipid Peroxidation

تعرف الأكسدة هي عدم التوازن بين التأكسد ومضادات الأكسدة وترجع الكفة لصالح الأكسدة والتي تلعب دوراً رئيساً في الفيزيولوجيا المرضية لأمراض رئيسية عدة كأمراض القلب والشرابيين وأمراض السكري وارتفاع ضغط الدم (Donald&Heistad، ٢٠٠٦).

يرافق العديد من الحالات المرضية الناتجة عن فرط الأكسدة تكون البيروكسيد الشحمي مثل الالتهابات Inflammation ، وتصلب الشرايين Atherosclerosis ، وأمراض التنكسية العصبية Neurodegenerative diseases والسرطان Cancer ويطلق مصطلح فرط الأكسدة على عدم التوازن في مقياس Redox Couples مثل نسبة  $NADPH/NADP^+$  أو نسبة الكلوتاثيون المختزل إلى الكلوتاثيون المؤكسد  $GSH/GSSG$  إن مثل هذا الاضطراب الأيضي لا يرجع فقط إلى زيادة تفاعلات الجذور الحرة وإنما يرجع أيضا إلى المسارات غير الجذرية كما هو الحال في بيروكسيد الهيدروجين (Hybertson وآخرون، ٢٠١١).

نواتج هذه التفاعلات جزيئات غنية بوحدة أو أكثر من ذرات الأوكسجين والتي تعد علامة دالة على فرط الأكسدة (Lipinski، ٢٠١١).

يعتقد بأن الأنواع الاوكسجينية الفعالة الناتجة عن الأيض الخلوي في الميتاكوندريا هي المسؤول الأول عن التحويلات الحادثة في الجزيئات الحيوية الكبيرة Macromolecules ، إذ تهاجم الأحماض الدهنية غير المشبعة الأغشية الخلوية منتجة جذر (LOO·) Lipoperoxyl والذي يتفاعل أيضا مع الشحوم لتكون حصيلة هذا التفاعل الجذر الشحمي المعروف بـ الهيدروبيروكسايد، وهذا الأخير غير مستقر إذ يولد مجددا جذور Peroxyl and alkoxy والتي تتفكك مكونة نواتج ثانوية (Spitoller وآخرون، 2001).

إن لهذه الجذور ذات تأثيرات موضعية بسبب قصر مدة حياتها ، أما النواتج المتفككة للبيروكسيدات الشحمية فربما تعمل بوصفها رسلا ثانوية لفرط الأكسدة ، وهذا يعود الى طول نصف عمرها half-life وقدرتها على الانتشار في مواقع تكوينها مقارنتة بالجذور الحرة ، وغالبا ما تكون النواتج المتفككة لـ Aldehydes مثل Hexanal ، Malonaldehyde ، 4-

hydroxynonenal أو Acrolein الذي شد إنتباه الباحثين بسبب فاعليته العالية (Barrera وآخرون، ٢٠٠٠).

إن جزيئة (HNE) 4- hydroxynonenal ذات إستقطاب كهربائي عال (Pizzimenti وآخرون، ٢٠١٠). وتستطيع التفاعل بسهولة مع المركبات ذات الاوزان الجزيئية المنخفضة مثل الكلوتاتايون ، والبروتينات ، و DNA عند التراكيز العالية (Uchida، ٢٠٠٣).

ويعد ال MDA علامة مهمة لبيروكسيد الدهون والضرر التأكسدي الناتج عن جذر الأوكسجين الحر (Ros) والذي يرتبط بقوة مع تطور عدة أمراض خطيرة (Marbut وآخرون، ٢٠٠٩). إن MDA هو أحد النواتج النهائية لبيروكسيد الدهون وهذه العملية تحدث نتيجة تحطم الأحماض الدهنية غير المشبعة في غشاء الخلية الدهني بفعل الجذور الحرة (Marchetti & Bianchi، ٢٠٠٧). ويمكن لـ MDA أن يرتبط مع مجموعة وظائف على الجزيئات وتتضمن البروتينات و lipoprotien، RNA، DNA ويستطيع أن يكون عزل في الإدرار والدم وبعض الأنسجة (Karaman وآخرون، ٢٠٠٨).

## ٢، ١١ معامل كتلة الجسم وعلاقتها بالحالات المرضية

### BMI and its relationship to pathological cases

تعرف السمنة بأنها التراكم المفرط للدهون في الجسم والتي تؤدي الى مخاطر صحية على الجسم (Ogden وآخرون، ٢٠١٢).

إن البدانة مشكلة صحية ولها آثار صحية كبيرة إذ لوحظ في السنوات الأخيرة أنتشار مرض السمنة وخاصة في المجتمعات الشرقية إذ أن زيادة السمنة ينتشر بشكل مثير للقلق ولأنه سبب رئيسي لكثير من الأوبئة الرئيسية في الكثير من البلدان وتعد مشكلة عالمية تؤثر على جميع الفئات العمرية (Smith وآخرون، ٢٠١١ و Sesselberg & وآخرون، ٢٠١٠).

يرتبط معامل كتلة الجسم مع مستوى الدهون في الجسم في الكثير من الدراسات (Ranasinghe وآخرون، ٢٠١٣).

إن معامل كتلة الجسم عن طريق الوزن بالكيلوغرام مقسوماً على مربع الطول بالأمتار هي الطريقة الأكثر إستخداماً لفحص البدانة لدى البالغين وهو القياس المفضل لدى الكثير من الباحثين وغيرهم من المهنيين الصحيين (Moody، ٢٠١٢).

إن زيادة الوزن أو السمنة يعد عاملاً خطيراً في تطور الكثير من الأمراض كأمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض ارتفاع ضغط الدم والنوع الثاني لداء السكري وبعض أنواع السرطانات ومشاكل الخصوبة وأمراض الحصى (Flegal وآخرون ، ٢٠١٣ & Lavie وآخرون ، ٢٠٠٩).

أشارت الدراسات الى إرتباط زيادة معامل كتلة الجسم مع كثير من عوامل الخطورة لأمراض القلب التاجية ومرض ارتفاع ضغط الدم وداء السكري من النوع الثاني (Ogden وآخرون ، ٢٠١٢).

يتم تقدير حالة البدانة بالإعتماد على التصنيف العالمي لمعامل كتلة الجسم كما موضح في جدول (3-٢) (WHO، ٢٠٠٤):

الجدول (3-2) التصنيف العالمي لمعامل كتلة الجسم

Classification	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 – 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 – 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 – 22.99
		23.00 – 24.99
Overweight	≥ 25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 – 27.49
		27.50 – 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 – 32.49
		32.50 – 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 – 37.49
		37.50 – 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

## ١٢,٢ النسق الشحمي Lipid profile

يتكون النسق الشحمي من الكولسترول الكلي (Total cholesterol (TC)، والكليسيريدات الثلاثية (Triglyrides (TG)، والبروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL-C)High density lipoprotein، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً (Very low- density lipoprotein lipoprotein)، والبروتين الشحمي منخفض الكثافة (VLDL-C)Low- density lipoprotein (LDL- C).

### ١- الكولسترول الكلي (Total cholesterol (TC)

يُقدر الكولسترول الكلي لمعرفة طبيعة الشحوم بسبب القصور الايضي، والكولسترول ضروري للحياة إذ إن زيادة نسبته يسبب تصلب الشرايين Atherosclerosis ويستفاد منه الجسم في صنع الهرمونات الجنسية، فيتامينD والاعشبية الخلوية، وإن حوالي 2/3 من كولسترول الجسم يُصنَّع من قبل الكبد و1/3 الباقي يأتي من الغذاء (Fulks وآخرون، ٢٠٠٩).

وترتفع نسبة الكولسترول بزيادة تناول الأغذية الغنية بالدهن، وفرط الكولسترول الاولي Primary hypercholesterolemia، والمتلازمة النفرونية Nephritic syndrome، وHypothyroidism، وتشمع الصفراء الاولي Primary biliary cirrhosis وفي بعض حالات السكري (Stone وآخرون، ٢٠١٣).

اما انخفاض مستوياته فتلاحظ في حالات سوء التغذية وسوء الامتصاص وأمراض الكبد الحادة، وكثرة الحمر الحقيقية Polycythemia vera (Fulks وآخرون، ٢٠٠٩).

### ٢- الكايلومايكرونات Chylomicrons

وهي عبارة عن نوع من أنواع الدهون واطئة الكثافة وهي أقل البروتينات الدهنية كثافة ويتم تكوينها في الأمعاء وهي مسؤولة عن نقل الكليسيريدات الثلاثية لدهون الغذاء الى العضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية، ونقل كولسترول الغذاء الى الكبد (Cooper وآخرون، ٢٠٠٥).



## ٣- البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً

**Very low- density lipoprotein (VLDL-C)**

أكثر كثافة من الكايلومايكرونات ولكنه يحتوي على كميات أكبر من الكليسيريدات الثلاثية تخلق في الكبد بوساطة الخلايا القشرية الكبدية وهي تعمل على نقل الكليسيريدات الثلاثية والكوليسترول والدهون الفوسفاتية الى بقية أنحاء الجسم (Kanda وآخرون ٢٠١٣).

## ٤ - البروتين الشحمي منخفض الكثافة

**Low- density lipoprotein (LDL-C)**

يحتوي على كمية قليلة من الكليسيريدات وكمية أكبر من البروتينات لذلك هو أكثر كثافة من VLDL ويكون محتواه عالياً من الكوليسترول-أستر (Jellinger وآخرون، ٢٠١٢). ويقوم بحمل الكوليسترول الى أنسجة الجسم لذلك يدعى بالكوليسترول السيء cholesterol Bad لأن زيادته ترتبط بحدوث أمراض القلب الوعائية Cardio vascular disease (Alassane وآخرون ٢٠١٤).

## ٥ - البروتين الشحمي عالي الكثافة

**High density lipoprotein (HDL-C)**

وهو أكثر البروتينات الدهنية كثافة و يحتوي على الكمية الأقل من من الكليسيريدات الثلاثية ومحتواه من البروتينات يكون عالياً، يقوم بنقل الكوليسترول من أنحاء الجسم المختلفة الى الكبد لتحللها ولذلك يدعى بالكوليسترول الجيد Good cholesterol كما يقوم بنقل البروتينات بما في ذلك منشط إنزيم LipoproteinLipase ( LPL) الى الكايلومايكرونات و VLDL (Anderson وآخرون، ٢٠١٣). وفي الوقت نفسه يتحلل HDL-C الى حوامض الصفراء. ويقوم البروتين الشحمي عالي الكثافة بحماية القلب لإحتوائه على نسبة عالية من البروتينات الدهنية (Jellinger وآخرون، ٢٠١٢).

## ٦- الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides TG

يكون تركيب هذه المركبات (TG) من استرات الكليسيرول المرتبطة مع ثلاثة أحماض دهنية أساسية ، ربما تكون متشابهة او مختلفة وحسب نوع المركب وأن الوظيفة الأساسية لهذه المركبات من خلال أهميتها بوصفها مخازن للطاقة على شكل كليسيريدات ثلاثية والتي يتم تخزينها في النسيج الدهني وتسهم أسهاماً كبيراً في تزويد خلايا الجسم بالطاقة الحرارية مقارنة بالكاربوهيدرات والبروتينات وأشارت الدراسات الى ان النسب الطبيعية لهذه المركبات تتراوح بين (١٠٠-١٥٠)مليغرام/ ١٠٠ مل ، وان زيادة تركيزها بالدم تؤدي الى الإصابة بتصلب الشرايين Atherosclerosis وامراض القلب Heart diseases وارتفاع ضغط الدم Hypertension (Miller وآخرون، ٢٠١١).

وفي دراسات اخرى جرت على الفئران المصابة بالسكري المستحدث بالالوكسان لمعرفة تأثير مستوى TG بمدى الإصابة بداء السكر إذ وجدوا ارتفاع مستوى TG عند الحيوانات المصابة بالمقارنة مع السليمة، كما اشارت الى تفوق الحيوانات المصابة على الحيوانات السليمة كان بمستوى معنوية ( $P \leq 0.0001$ )، إذ بلغت مستويات TG في دم الحيوانات المصابة والسليمة (٣٣٠,١٩ ± ١١,٧٠)، (١٤٩,٤ ± ٣,٠٣) مليغرام/ ١٠٠ مل على التوالي. وقد عزي السبب الأساس لارتفاع مستوى TG في الدم عند مرضى السكر الى غياب الانسولين الذي له الأثر الكبير في تنشيط انزيم لايبوز البروتينات الدهنية Lipoprotien Lipase المسؤول عن تجزئة الكليسيريدات الثلاثية، وأضافت الى وجود معامل ارتباط سالب بين HDL TG, (طه، ٢٠٠٥).

## ٢, ١٣ العلاقة بين السكري والبروتينات الشحمية

**Relation between diabetes mellitus and lipoprotein**

تقوم الكالولومايكرونات والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً VLDL بحمل الكليسيريدات الثلاثية والتي تتحلل في الدم بوساطة LPL الى أحماض شحمية وكليسيرول ، الأحماض الشحمية الناتجة عن ذلك تدخل الى الخلايا الدهنية والتي قد تتأكسد لغرض الحصول على الطاقة أو إنها تتحول الى الكليسيريدات الثلاثية وتخزن في الخلايا .

يقوم الأنسولين بتحفيز الخلايا الدهنية على إفراز LPL ويحفزها على أستهلاك الكلوكون الذي يعد مصدراً للكليسيرول الداخل في تركيب الكليسيريدات الثلاثية، وفي حالة الصيام Fasting state فإن الأحماض الشحمية المشتقة من الكليسيريدات الثلاثية المخزونة في الخلايا الشحمية تتأكسد بمختلف الأنسجة لغرض الحصول على الطاقة وفي الكبد تتحول الأحماض الشحمية الى الأجسام الكيتونية التي تتأكسد في العضلات والكلية لتوفير الطاقة (إسماعيل، ٢٠١١).

## 3. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

جدول (١-٣) المواد الكيماوية المستخدمة والشركة المجهزه لها

## 1.3 المواد الكيماوية :Chemicals

الشركة المجهزة لها والمنشأ	المواد المستخدمة	ت
Spinreact الاسبانية	عدة قياس Glucose في مصل الدم.	1
Spinreact الاسبانية	عدة قياس Cholesterol الكلي في مصل الدم.	2
Spinreact الاسبانية	عدة قياس Triglyceride في مصل الدم.	3
Biolabo الفرنسية	عدة قياس HDL- Cholesterol في مصل الدم.	4
GCC البريطانية	ثلاثي كلوريد حامض الخليك (TCA) .	5
Himedia الهندية	حامض الثايو باربيتيورك (TBA) .	6

### 2.3 الأجهزة المستخدمة والشركات المصنعة

#### Instruments & manufactures companies

جدول (٢-٣) الأجهزة والشركات المجهزة لها

ت	اسم الجهاز	الشركة المصنعة	المنشأ
1	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Kokusan	اليابان
2	حاضنة Incubator	JRAD	سورية
3	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	CECIL CE-1011	انكلترا
4	حمام مائي Water bath	KEDEE	الصين
٥	جهاز قياس ضغط الدم Blood Pressure Monitor	WGNBPA	الصينية
٦	مجمدة Freezer	Beco	تركيا

### 3.3 مجاميع الدراسة Study Groups

شملت الدراسة 132 شخصاً من الذكور والإناث الراقدين والمراجعين الى مستشفى بعقوبة التعليمي ومستشفى خانقين العام ضمن محافظة ديالى وللفترة من ١ تشرين الثاني ٢٠١٣ ولغاية 1 أيار ٢٠١٤ ضمن ثلاث مجاميع هي :-

**المجموعة الأولى :** مرضى داء السكري من النوع الثاني بواقع 43 شخصاً (15 ذكور، 28 أناث) تراوحت أعمارهم بين (٣٥-٧٠) .

**المجموعة الثانية :** مرضى ارتفاع ضغط الدم بواقع 47 شخصاً (10 ذكور، 37 أناث) تراوحت أعمارهم بين (٣٠-٦٠) .

المجموعة الثالثة : مرضى داء السكري من النوع الثاني المصابين بارتفاع ضغط الدم بواقع ٤٢ شخصاً (16 ذكور، ٢٦ أنثى) تراوحت أعمارهم بين (٤٥-٨٠) ، قورنت هذه المجاميع مع مجموعة أصحاء مكونة من 40 شخصاً بواقع ( 20 ذكور، 20 أنثى)، تراوحت أعمارهم بين 30- ٨٠ سنة .

### ٣.4 حساب معامل كتلة الجسم (BMI) Calculation Body mass index

تم أخذ البيانات قبل سحب الدم وتم قياس طول ووزن الجسم لحساب معامل كتلة الجسم للمرضى والأصحاء .

حسب القانون الاتي (Swash، ٢٠٠٢)

$$\text{BMI} = \frac{\text{weight(Kg)}}{\text{Height (m}^2\text{)}}$$

إذ أن المعدل الطبيعي لكتلة الجسم لدى الرجال يتراوح بين 20- 25 كغم/م<sup>٢</sup> وفي النساء 18- 24 كغم/م<sup>٢</sup> (Swash، ٢٠٠٢) . وتم قياس ضغط الدم الإنقباضي Systolic blood pressure وضغط الدم الإنبساطي Diastolic blood pressure بواسطة جهاز قياس ضغط الدم بالإضافة الى معدل ضربات القلب Hart beat قبل سحب الدم .

### 1.4.3 جمع عينات الدم Blood Samples Collection

جُمعت العينات بعد ١٢ ساعة صيام بواقع ١٠ مل دم وريدي في انابيب تُركت لمدة نصف ساعة لغرض التخثر ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي ٣٠٠٠ دورة/ دقيقة لمدة عشر دقائق، وتم حفظ المصل مباشرة عند درجة ٢٠- م° لحين اجراء التحليلات.

### ٣,٥ طرائق تقدير المؤشرات الكيموحيوية Biochemical assay methods

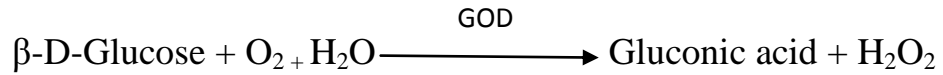
٣,٥,١ قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم

#### Measurement of glucose in blood serum

تم قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم بواسطة استخدام عدة التحليل Kit المجهزة من قبل شركة Spinreact الاسبانية.

• مبدأ العمل Principle

يقوم انزيم أوكسيديز الكلوكوز Glucose oxidase بأكسدة الكلوكوز إلى حامض الكلوكونك Gluconic acid وبيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide  $H_2O_2$  الذي يتم تحللها للأوكسجين (فينول-امينوفينوزون Phenol of aminophenazone) بواسطة انزيم البيروكسيداز Peroxidase:



تناسب شدة اللون مع تركيز الكلوكوز في العينة (Trinder, 1969, Kaplan & 1984).

• الكواشف Reagents

تحتوي عدة القياس على الكواشف الآتية:

R1	Tris pH 7.4	92 mmol/L
Buffer	Phenol	0.3 mmol/L
R2	Glucose oxidase (GOD)	15000 U/L
Enzymes	Peroxidase (POD)	1000U/L
	4-Aminophenazone (4-AP)	2.6 mmol/L
Glucose Cal	Glucose aqueous primary standard	100 mg/Dl

تحضير محلول العمل (Working Reagent) : اذابة محتويات احد قارورات الانزيم R2 في زجاجة واحدة من R1 (المحلول المنظم). ويغلق ويرج جيدا الى ان تذوب المحتويات تماما. وتستمر ثبوتية المحلول لمدة شهر واحد بعد تحضيره وحفظه بدرجة حرارة (2-8 م°).

## ● طرق العمل Procedures

تم قياس الكلوكوز كما موضح في الجدول ادناه :

	Blank المحلول الكفاء	Standard المحلول القياسي	Sample العينة
WR (ml)	1.0	1.0	1.0
Standard (µL)	---	10	---
Sample (µL)	---	---	10

تم قياس الكلوكوز بالعينة بالخطوات الآتية:

1. أُضيفَ 10 مايكروليتر من المحلول القياسي الى 1000 مايكروليتر من محلول العمل وتم خلطه جيداً.
2. أُضيفَ 10 مايكروليتر من مصل الدم الى 1000 مايكروليتر من محلول العمل وتم خلطه جيداً.
3. وضعت الانابيب في الحاضنة لمدة 10 دقائق بدرجة حرارة 37 م°.
4. قراءة الامتصاصية A للنموذج sample والمحلول القياسي standard مقابل المحلول الكفاء Blank عند طول موجي 505 نانوميتر. علماً بأن اللون يبقى مستقراً لمدة 30 دقيقة على الأقل.

## ● الحسابات Calculation

تم حساب تركيز الكلوكوز FBS بحسب المعادلة الآتية :

$$\text{Conc. of Glucose} = \frac{\text{(A) Sample}}{\text{(A) Standard}} \times 100 \text{ (Standard Conc.)} = \text{mg/dl}$$

glucose in the sample

Conversion factor:  $\text{mg/dl} \times 0.0555 = \text{mmol/L}$

Normal values: (3.6-6.11) mmol/L



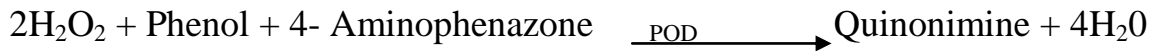
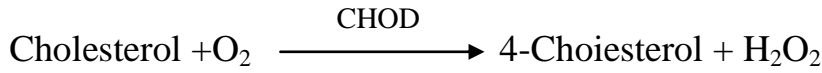
## 2.5.3 قياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم

**Measurement of total cholesterol in blood serum**

تم قياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم عن طريق استعمال عدة التحليل Kit المجهزة من قبل شركة Spinreact الاسبانية.

## • مبدأ العمل Principle

يُكون الكوليسترول المتوافر في العينة معقداً لونياً طبقاً للمعادلات الآتية:



تناسب شدة اللون مع تركيز الكوليسترول في العينة (Meiattini وآخرون ، ١٩٧٨).

**الكواشف Reagents**

تحتوي عدة القياس على الكواشف الآتية :

R1 Buffer	Phenol PIPES pH 6.9	90 mmol/L 26 mmol/L
R2 Enzymes	Cholesterol esterase (CHE) Cholesterol oxidase (CHOD) Peroxidase (POD) 4- Aminophenazone (4-AP)	300 U/L 300 U/L 1250 U/L) 0.4 mmol/L
Cholesterol Cal	Cholesterol aqueous primary standard	200 mg/Dl

تحضير محلول العمل (Working Reagent) : أُضِيْفَتْ محتويات احد قارورات الانزيم R2 الى المحلول المنظم R1 . أُغْلِقَ الخليط وَرُجَّ جيداً الى ان ذابت المحتويات تماماً. وتستمر ثبوتية المحلول لمدة 4 اشهر بعد تحضيره في درجة حرارة (2-8 م°).

• طرق العمل Procedures

تم قياس مستوى الكولسترول الكلي في مصل الدم بالأعتداده على طريقة (Burtis وآخرون، ١٩٩٩ & Tietz وآخرون، ١٩٩٩).

كما في الجدول:

	Blank المحلل الكفاء	Standard المحلل القياسي	Sample العينة
WR (mL)	1.0	1.0	1.0
Standard (µL)	---	10	---
Sample (µL)	---	---	10

١. تم اضافة 10 مايكروليتر من المحلل القياسي الى 1000 مايكروليتر من محلل التفاعل وتم خلطه جيداً.
٢. تم اضافة 10 مايكروليتر من مصل الدم الى 1000 مايكروليتر من محلل التفاعل وتم خلطه جيداً.
٣. وضعت الانابيب في الحاضنة لمدة 5 دقائق بدرجة حرارة 37 م°.
٤. تم قراءة الامتصاصية لمحلل النموذج A Sample والمحلل القياسي A Standard عند الطول الموجي 505 نانوميتر مقابل المحلل الكفاء Blank.

• الحسابات Calculation

$$\text{Conc. of Cholestrol} = \frac{\text{(A) Sample}}{\text{(B) Standard}} \times 200 \text{ (Standard Conc.)} = \text{mg/dl}$$

cholestrol in the sample

Conversion factor: mg/dl × 0.0258 = mmol/L

Normal values : 5.16 mmol/L

٣,٥,٣ قياس مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم

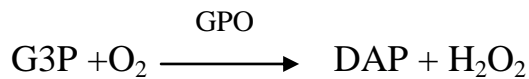
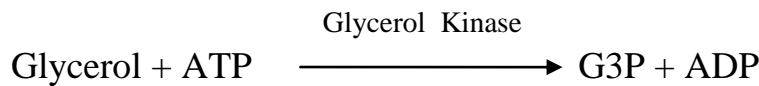
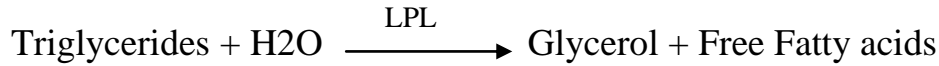
### Measurement of triglycerides in blood serum

تم قياس مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم باستخدام عدة التحليل Kit المجهزة من قبل شركة Spinreact الاسبانية.

#### • مبدأ العمل Principle

تتحلل الكليسيريدات الثلاثية بفعل انزيم الـ Lipase الى الكليسيرول Glycerol والاحماض الدهنية الحرة Free fatty acids. ويتحول الكليسيرول Glycerol الى كليسرول 3- فوسفات Glycerol-3-phosphate وادينوسين 5- داي فوسفات Adenosine 5- diphosphate بواسطة انزيم كليسرول كاينيز Glycerol Kinase و ATP. ويتحول G3P بواسطة dehydrogenase Glycerol phosphate الى Dihydroxyactone phosphate و Hydrogen peroxide H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. في نهاية التفاعل يتفاعل بيروكسيد الهيدروجين H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> مع 4-A Aminophenazone و P- Chlorophenol في توافر POD .

لإعطاء صبغة حمراء اللون ، كما في التفاعلات الآتية :



تتناسب شدة اللون مع تركيز الكليسيريدات في العينة (Buclo ، ١٩٧٣ ; Fassati ، ١٩٨٢ ، Kaplan & ، ١٩٨٤).

### • الكواشف Reagents

تحتوي عدة القياس على الكواشف الآتية :

R1 Buffer	GOOD pH 7.5 P- Chlorophenol	50 mmol/L 2 mmol/L
R2 Enzymes	Lipoprotein lipase (LPL) Glycerol kinase (GK) Glycerol-3-oxidase (GPD) Peroxidase (POD) 4- Aminophenazone (4-AP) ATP	150000 U/L 500 U/L 2500 U/L 440 U/L 0.1mmol/L 0.1 mmol/L
Triglycerides Cal	Triglycerides aqueous primary stand	200 mg/dl

تحضير محلول العمل (Working Reagent) : تم اذابة محتويات احد قارورات الانزيم R2 (مسحوق) في زجاجة واحدة من ( الكاشف) R1. أُغْلَقَ وَرُجَّ جيداً الى ان ذابت المحتويات تماما. وتستمر ثبوتية المحلول لمدة 6 اسابيع بعد تحضيره في درجة حرارة (2-8 م°).

### • طرق العمل Procedures

يتم قياس الكليسيريدات الثلاثية كما في الجدول :

	Blank محلول الكشف	Standard المحلول القياسي	Sample العينة
WR (mL)	1.0	1.0	1.0
Standard (µL)	---	10	---
Sample (µL)	---	---	10

١. تم اضافة 10مايكروليتر من المحلول القياسي الى 1000مايكروليتر من محلول التفاعل وتم خلطه جيداً.
٢. تم اضافة 10مايكروليتر من مصّل الدم الى 1000مايكروليتر من محلول التفاعل وتم خلطه جيداً.
٣. وضعت الانابيب في الحاضنة لمدة 5 دقائق بدرجة حرارة 37 م°.
٤. تم قراءة الامتصاصية لمحلول النموذج A Sample والمحلول القياسي A Standard عند الطول الموجي 505 نانوميتر مقابل المحلول الكفاء Blank.

#### ● الحسابات Calculation

$$\text{Conc. Of Triglycerides} = \frac{\text{(A) Sample}}{\text{(A)Standard}} \times 200 \text{ (Standard Conc.)} = \text{mg/dl}$$

triglycerides in the sample

Conversion factor: mg/dl × 0.0113= mmol/L

Normal values

Male : ( 0.452-1.808)

Female: (0.3955- 1.5255)

٣,٥,٤ قياس مستوى البروتينات عالية الكثافة في مصّل الدم

#### Measurement of high density lipoproteins (HDL-C) in blood serum

تم قياس مستوى HDL-C في مصّل الدم بواسطة استخدام عدة التحليل Kit المجهزة من قبل شركة BIOLABO الفرنسية.

#### ● مبدأ العمل Principle

تترسب البروتينات المنخفضة الكثافة LDL-C والبروتينات المنخفضة الكثافة جداً VLDL-c و Chylomicrons المتوافرة في العينة بواسطة Phosphotungstic acid و

magnesium chloride وبعد عملية الطرد المركزي يقاس مع كاشف الكوليسترول الكلي Total Cholestrol (Tietz ، ١٩٩٩).

• الكواشف Reagents

Reagents	Contents	Concentration of solution
R1	Phosphotungstic acid	13.9 mmol/L
	Magnesium	570 mmol/L
R2	Standard	100 mmol/L

• طريقة العمل Procedures

تحضير العينات والمقارنة والسيطرة:

Pipette in Centrifuge tube	Micro-Method
Sample	500 mmol/L
Precipitant	50 mmol/L

١. تم اضافة 500 مايكروليتر من المحلول الكاشف الى 50 مايكروليتر من مصلى الدم
٢. تم مزجها جيداً وتركت مستقرة لمدة 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة.
٣. تم نبذها بجهاز الطرد المركزي لمدة 15 دقيقة في (3500-4000) دورة في الدقيقة.
٤. فصل الرائق وأستعماله مع الكاشف المستخدم لقياس الكوليسترول.

• طرق العمل Procedures

ترك المحلول والراسب مستقرا في درجة حرارة الغرفة. وتم القياس مع محلول السيطرة الموجود في عدة القياس .

	Blank محلول الكشف	Standard المحلول القياسي	Sample العينة
Cholestrol Reagent (ml)	1	1	1
D.W (ml)	25	---	---
Standard	---	25	---
Supernatant	---	---	25

مُزج وتُترك لمدة 5 دقائق بدرجة حرارة 37 م°.

تم قياس HDL في العينة بالخطوات الآتية :

1. تم اضافة 1000 مايكروليتر من محلول كاشف الكولسترول الى 25 مايكروليتر من المحلول القياسي و مصل الدم.
2. مزج جيداً وترك في درجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق.
3. تم قياس الامتصاصية بطول موجي 500 نانوميتر مقابل المحلول الكفاء.

علماً أن اللون يبقى مستقرا لمدة ساعة واحدة.

• الحسابات Calculation

$$\text{Conc. Of HDL-C mmol/L} = \frac{A \text{ Sample}}{A \text{ Standard}} \times \text{Conc. Of standard (2.58)} \times 1.1$$

Normal values(1-1.5) mmol/L

٥,٥,٣ حساب البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً في مصلى الدم

#### Calculation of very low density lipoproteins (VLDL-C) in Blood Serum

تم استعمال طريقة (Wilson, 1998) لاستخراج قيمة VLDL بحسب المعادلة التالية:

$$\text{VLDL- Cholesterol (mmol/L)} = \text{T.G}/2.2$$

Normal values:-

Male: (0.20-0.82)

Female: (0.17-0.69)

٦,٥,٣ حساب البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة في مصلى الدم

#### Calculation of low density lipoproteins (LDL-C) in Blood Serum

تم استعمال طريقة (Wilson, 1998) لاستخراج قيمة بحسب المعادلة الآتية :

$$\text{LDL- Cholesterol (mmol/L)} = \text{Total cholesterol} - (\text{VLDL-C} + \text{HDL-C})$$

Normal values: (2.596 - 4.1536)

٦,٣ قياس مستوى المالون داي ألددهايد في مصلى الدم

#### Measurement of Malondialdehyde Concentration in Blood Serum

ان مركب مالون داي الديهيد هو ناتج ثانوي لعملية أكسدة الشحوم ويعتمد قياس تركيزه على أساس تفاعله مع حامض Thiobarbituric acid (TBA) مكونا ناتجا إضافيا وردي اللون MDA-TBA الذي يمتص الضوء على طول موجي ٥٣٢ نانوميتر ووفقا للطريقة القياسية الموصوفة من قبل (Dormandy & Stocks, ١٩٧١).

#### • المواد والمحاليل

- محلول ٠,٢٥ عياري حامض الهيدروكلوريك HCl - Hydrochloric acid .



- حضر باضافة ٢,٠٨ مللتر من حامض الهيدروكلوريك المركز (١٢ عياري) الى كمية من الماء المقطر وأكمل الحجم الى ١٠٠ مللتر بالماء المقطر.
- محلول ١٥% حامض الخليك ثلاثي الكلور TCA - ٠,٣٧٥% حامض ثايوباربتنيوريك TBA حضر بإذابة ١٥ غرام من حامض الخليك ثلاثي الكلور في كمية من ٠,٢٥ عياري حامض الهيدروكلوريك ثم أذيب ٠,٣٧٥ غرام من حامض TBA وأكمل الحجم إلى ١٠٠ مللتر بحامض ٠,٢٥ عياري حامض الهيدروكلوريك أيضاً.
  - طريقة العمل

أضيف ٠,٥ مللتر من المصل إلى ١ مللتر من محلول (TBA-TCA) وسخن في حمام مائي بدرجة حرارة ١٠٠ م لمدة ١٥ دقيقة وترك بدرجة حرارة الغرفة ليبرد ثم نبذ مركزيا بسرعة ٣٠٠٠ دورة بالدقيقة لمدة ١٠ دقائق. قيست الامتصاصية الضوئية للرائق على طول موجي ٥٣٢ نانوميتر (Haward، وآخرون، ١٩٩٨). تم إيجاد تركيز مركب مالون داي الديهايد باستعمال القانون الآتي:

$$\text{Conc of MDA (mmol/L)} = \frac{\text{Absorbance at 532}}{1.56} * 6$$

حيث أن:

$$1,56 = \text{معامل الامتصاص (مولاري/سم).}$$

$$6 = \text{معامل التخفيف.}$$

### 7.3 التحليل الإحصائي Statistical analysis

جُمعت البيانات الخاصة بعينات الدراسة وتحليلها إحصائياً باستعمال نظام (SPSS) لنظام الـ 14 (SPSS, Chicago, I llinois and U.S.A) إذ تم استعمال تحليل التباين ما بين المجاميع (ANOVA) analysis of variance، لمعرفة أقل الفروق المعنوية (L.S.D) Least significant differences .

ورُبطت بعض المتغيرات مع بعضها على شكل معامل ارتباط خطي Linear correlation coefficient وتم قياس قوة الارتباط من خلال معامل بيرسون العزومي للارتباط Person's moment correlation كما جرى التأكد من توافر الارتباط الخطي بين كل متغيرين تم ربطهما، إذ إن توافر الارتباط بين أي متغيرين لا يعني إن احدهما كان سبباً في توافر المتغير الآخر، لذلك تم اختبار دلالة معامل الارتباط Significance of correlation coefficient بمستوى دلالة  $P < 0.05$  (ابو صالح و عوض، ١٩٨٣).

## 4. النتائج Results

الجدول (4-1) يشير الى عدم توافر فروقات معنوية بين مجموعة مرضى داء السكري ومجموعة السيطرة في قيم متوسطات الطول، الوزن، معدل معامل كتلة الجسم (علما بأن المجموعتين تظهران وجود البدانة لدى أفرادهما إذ أن المعدل الطبيعي لمعامل كتلة الجسم لدى الرجال يتراوح بين 20-25 كغم/م<sup>2</sup> وفي النساء 18-24 كغم/م<sup>2</sup> (swash, 2002)، كما لم تظهر قيم متوسطات ضغطي الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي ومعدل ضربات القلب أية فروقات معنوية بين مجموعة مرضى داء السكري ومجموعة السيطرة.

جدول (4-1) قيم متوسطات الطول والوزن والعمر ومعامل كتلة الجسم وضغط الدم الانقباضي والانبساطي ومعدل ضربات القلب لمرضى داء السكري مقارنة بالسيطرة.

Parameters	Control Mean ± SE	Diabetic Mean ± SE
Numbers	40	43
Age (Year)	49.19 ± 1.92	54.76 ± 1.63
High(cm)	167.07 ± 0.88	169.06 ± 0.69
Weight(Kg)	75.02 ± 1.93	75.06 ± 1.75
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.85 ± 0.001	26.23 ± 0.001
SBP(mmHg)	116.45 ± 3.02	121.76 ± 4.45
DBP(mmHg)	75.33 ± 1.43	75.76 ± 3.07
HR(beat/min)	81.45 ± 1.70	84.69 ± 2.58

ويشير الجدول (4-2) الى وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $p < 0.05$  في قيم متوسطات كتلة الجسم BMI بين مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة، إذ بلغت  $32.32 \pm 4.21$  vs  $26.85 \pm 0.61$  كغم/م<sup>2</sup> على التوالي. ويشير الجدول الى وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $P < 0.001$  في قيم متوسطات ضغط الدم الانقباضي SBP إذ بلغت  $147.12 \pm 3.49$  vs  $116$  ملم زئبق على التوالي. رافقها ارتفاعاً معنوياً في قيم متوسطات ضغط الدم الانبساطي DBP عند نفس مستوى الاحتمالية إذ بلغت  $90.21 \pm 2.64$

vs  $1.43 \pm 75.33$  ملم زئبق على التوالي . ولم يظهر الجدول توافر فروقٍ معنوية في قيم متوسطات معدل ضربات القلب Hart Rate .

جدول (2-4) متوسطات العمر والطول والوزن ومعامل كتله الجسم وضغط الدم الانقباضي والأنبساطي ومعدل ضربات القلب لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة

Parameters	Control Mean $\pm$ SE	Hypertension Mean $\pm$ SE
Numbers	40	47
Age (Year)	49.19 $\pm$ 1.92	52.85 $\pm$ 1.36
High(cm)	167.07 $\pm$ 0.88	167.36 $\pm$ 1.90
Weight(Kg)	75.02 $\pm$ 1.93	82.55 $\pm$ 2.58
Bodymass(Kg/m <sup>2</sup> )	26.85 $\pm$ 0.61	32.32 $\pm$ 4.21*
SBP(mmHg)	116.45 $\pm$ 3.02	147.12 $\pm$ 3.49***
DBP(mmHg)	75.33 $\pm$ 1.43	90.21 $\pm$ 2.64***
HR(beat/min)	81.45 $\pm$ 1.70	83.12 $\pm$ 2.24

\* $P < 0.05$  , \*\*\* $P < 0.001$

أما الجدول ( 3-4 ) يشير الى وجود إرتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $P < 0.001$  في قيم متوسطات ضغط الدم الانقباضي SBP لدى مرضى السكري وأرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة إذ بلغت  $3.08 \pm 149.64$  vs  $3.02 \pm 116.45$  ملم زئبق على التوالي. ووجود إرتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $P < 0.01$  في قيم متوسطات ضغط الدم الأنبساطي DBP لدى مرضى السكري و أرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة إذ بلغت  $3.70 \pm 86.90$  vs  $1.43 \pm 75.33$  ملم زئبق على التوالي. ولم يظهر الجدول وجود فروق معنوية في قيم متوسطات كل من معامل كتلة الجسم BMI ومعدل ضربات القلب HR لدى مرضى السكري و أرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة .

جدول (3-4) متوسطات العمر والطول والوزن وكتله الجسم وضغطي الدم الانقباضي والأنبساطي ومعدل ضربات القلب لدى المرضى المصابين بالسكري وأرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة.

Parameters	Control Mean ± SE	Hypertension and Diabetic Mean ± SE
Numbers	40	42
Age (Year)	49.19 ± 1.92	58.33 ± 1.26
High(cm)	167.07± 0.88	168 ± 0.67
Weight(Kg)	75.02 ± 1.93	78.476 ± 1.54
Body mass(Kg/m <sup>2</sup> )	26.85 ± 0.001	27.74 ± 0.009
SBP(mmHg)	116.45 ± 3.02	149.64 ± 3.08***
DBP(mmHg)	75.33± 1.43	86.90 ± 3.70**
Hart rate(beat/min)	81.45 ± 1.70	84.00 ± 2.53

\*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001

يظهر الجدول (4-4) وجود إرتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $P < 0.001$  في قيم متوسطات سكرية الدم، الكوليسترول الكلي، البروتين الشحمي منخفض الكثافة لدى مرضى داء السكري مقارنة بالسيطرة إذ بلغت  $0.12 \pm 4.86$  VS  $0.73 \pm 12.63$  ملي مول / لتر على التوالي،  $0.38 \pm 5.59$  VS  $0.15 \pm 4.01$  ملي مول/ لتر على التوالي و  $0.38 \pm 3.99$  VS  $0.19 \pm 2.16$  ملي مول/ لتر على التوالي. في حين أظهرت قيم متوسطات MDA، TG، VLDL، إرتفاعاً معنوياً عند مستوى إحتمالية  $P < 0.05$  إذ بلغت  $1.04$  VS  $0.20 \pm 1.91$ ،  $0.10 \pm 0.07$  VS  $0.16 \pm 2.14$ ،  $0.09 \pm 1.59$  VS  $0.16 \pm 2.14$  ملي مول / لتر و  $0.07 \pm 0.97$  VS  $0.04 \pm 0.71$  ملي مول / لتر على التوالي. بينما أظهرت قيم متوسطات البروتين الشحمي عالي الكثافة إنخفاضاً معنوياً عند مستوى احتمالية  $P < 0.001$  مقارنة بالسيطرة إذ بلغت  $0.62$  VS  $0.03$  ملي مول / لتر على التوالي .

جدول (4-4) قيم متوسطات سكر الدم ،MDA والنسق الشحمي في مصلى مرضى داءالسكري مقارنة بالسيطرة.

Parameters	Control Mean $\pm$ SE	Diabetic patients Mean $\pm$ SE
Numbers	40	43
FBS(mmol/L)	4.86 $\pm$ 0.12	12.63 $\pm$ 0.73***
MDA ( $\mu$ mol/L)	1.04 $\pm$ 0.10	1.91 $\pm$ 0.20 *
TC(mmol/L)	4.01 $\pm$ 0.15	5.59 $\pm$ 0.38***
TG(mmol/L)	1.59 $\pm$ 0.09	2.14 $\pm$ 0.16*
HDL (mmol/L)	1.13 $\pm$ 0.05	0.62 $\pm$ 0.03 ***
LDL(mmol/L)	2.16 $\pm$ 0.19	3.99 $\pm$ 0.38***
VLDL (mmol/L)	0.71 $\pm$ 0.04	0.97 $\pm$ 0.07*

\* $P < 0.05$  , \*\*\* $P < 0.001$

ويشير الجدول(4-5) الى وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $p < 0.01$  في قيم متوسطات سكرية الدم لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة اذ بلغت  $0.26 \pm 6.91$   $0.12 \pm 4.86$  VS  $0.12 \pm 4.86$  ملي مول / لتر على التوالي .في حين أظهرت قيم متوسطات MDA ،TC،TG،LDL وVLDL ارتفاعاً معنوياً عند مستوى إحتمالية  $P < 0.001$  إذ بلغت  $2.65 \pm 0.10 \pm 1.04$  VS  $2.38$  مايكرومول/لتر ،  $0.31 \pm 5.68$  VS  $0.15 \pm 4.01$  ملي مول / لتر ،  $0.18 \pm 2.59$  VS  $0.09 \pm 1.59$  ملي مول / لتر ،  $0.27 \pm 3.83$  VS  $0.19 \pm 2.16$  ملي مول / لتر و  $0.07 \pm 1.12$  VS  $0.04 \pm 0.71$  ملي مول / لتر على التوالي . بينما أظهرت قيم متوسطات البروتين الشحمي عالي الكثافة إنخفاضاً معنوياً عند مستوى إحتمالية  $P < 0.001$  إذ بلغت  $0.05 \pm 1.13$  VS  $0.04 \pm 0.72$  ملي مول / لتر على التوالي.

جدول (5-4) قيم متوسطات سكر الدم، MDA والنسق الشحمي في مصل دم مرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة.

Parameters	Control Mean $\pm$ SE	Hypertension Mean $\pm$ SE
Numbers	40	47
FBS(mmol/L)	4.86 $\pm$ 0.12	6.91 $\pm$ 0.26 **
MDA ( $\mu$ mol/L)	1.04 $\pm$ 0.10	2.65 $\pm$ 2.38***
TC(mmol/L)	4.01 $\pm$ 0.15	5.68 $\pm$ 0.31***
TG(mmol/L)	1.59 $\pm$ 0.09	2.59 $\pm$ 0.18***
HDL (mmol/L)	1.13 $\pm$ 0.05	0.72 $\pm$ 0.04***
LDL(mmol/L)	2.16 $\pm$ 0.19	3.83 $\pm$ 0.27***
VLDL (mmol/L)	0.71 $\pm$ 0.04	1.12 $\pm$ 0.07***

\*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

يظهر الجدول (6-4) إرتفاعاً معنوياً في قيم متوسطات سكرية الدم و MDA عند مستوى احتمالية  $p < 0.001$  لدى مرضى داء السكري وارتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة إذ بلغت  $0.12 \pm 4.86$  vs  $0.74 \pm 12.28$  ملي مول/ لتر و  $0.10 \pm 1.04$  vs  $0.29 \pm 2.74$  مايكرومول / لتر في حين أظهرت قيم متوسطات TG و VLDL إرتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $p < 0.01$  إذ بلغت  $0.09 \pm 1.59$  vs  $0.17 \pm 2.27$  و  $0.71 \pm 0.07$  vs  $1.03 \pm 0.07$  ملي مول/ لتر على التوالي. بينما أظهرت قيم متوسطات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL إرتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $p < 0.05$  إذ بلغت  $0.19 \pm 2.16$  vs  $0.30 \pm 2.91$  ملي مول / لتر على التوالي. في حين أظهرت الدراسة عدم وجود فروق معنوية في قيم متوسطات TC عند نفس مستوى الاحتمالية . بينما أظهرت قيم متوسطات البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL إنخفاضاً معنوياً عند مستوى احتمالية  $p < 0.001$  إذ بلغت  $0.04 \pm 0.63$  vs  $0.05 \pm 1.13$  ملي مول/ لتر على التوالي .

جدول(4-6) قيم متوسطات سكر الدم،MDA والنسق الشحمي في مصل دم مرضى داء السكري وأرتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة .

Parameters	Control Mean ±SE	Hypertension and Diabetic Mean ± SE
Numbers	40	42
FBS(mmol/L)	4.86 ± 0.12	12.28 ± 0.74***
MDA (µmol/L)	1.04 ± 0.10	2.74 ± 0.29***
TC(mmol/L)	4.01 ± 0.15	4.58 ± 0.31
TG(mmol/L)	1.59 ± 0.09	2.27 ± 0.17 **
HDL (mmol/L)	1.13 ± 0.05	0.63 ± 0.04***
LDL(mmol/L)	2.16 ± 0.19	2.91 ± 0.30*
VLDL (mmol/L)	0.71 ± 0.04	1.03 ± 0.07**

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

يظهر الجدول (4-7) الى وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية  $p < 0.001$  في قيم متوسطات سكرية الدم لدى مرضى داء السكري وأرتفاع ضغط الدم مقارنة بمرضى ارتفاع ضغط الدم إذ بلغت  $0.26 \pm 6.91$  VS  $0.73 \pm 12.28$  لى مولي /لتر على التوالي رافقها إنخفاض معنوي عند نفس مستوى الاحتمالية لمرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بمرضى داء السكري إذ بلغت  $0.26 \pm 6.91$  VS  $0.73 \pm 12.63$  لى مولي /لتر على التوالي .في حين أظهرت قيم متوسطات MDA إرتفاعاً معنوياً عند مستوى إحتتمالية  $p < 0.05$  لدى كل من مرضى داء السكري وأرتفاع ضغط الدم ومرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بمرضى داء السكري إذ بلغت  $0.20 \pm 1.91$  VS  $0.29 \pm 2.74$  مايكرومول / لتر على التوالي رافقها إنخفاض معنوي لقيم متوسطات الكولسترول الكلي TC عند نفس مستوى الاحتمالية لمرضى داء السكري وأرتفاع ضغط الدم عند مقارنتها بكل من مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم ومجموعة مرضى داء السكري إذ بلغت  $0.31 \pm 5.68$  VS  $0.31 \pm 4.58$  VS  $0.38 \pm 5.59$  لى مولي /لتر على التوالي. بينما أظهرت قيم متوسطات الدهون الثلاثية TG ارتفاع معنوي عند مستوى

احتمالية  $p < 0.05$  لمرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بمرضى داء السكري إذ بلغت  $2.59 \pm$   $0.16 \pm 2.14$  VS  $0.18$  ملي مول / لتر على التوالي. في حين أظهرت قيم متوسطات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL إنخفاضاً معنوياً عند مستوى احتمالية  $p < 0.05$  لمرضى داء السكري وارتفاع ضغط الدم عند مقارنتها بمرضى ارتفاع ضغط الدم ومرضى داء السكري إذ بلغت  $0.38 \pm 3.99$  VS  $0.27 \pm 3.83$  VS  $0.30 \pm 2.91$  ملي مول / لتر على التوالي. بينما لم تظهر قيم متوسطات HDL و VLDL أي فروق معنوية.

جدول (7-4) قيم متوسطات سكر الدم، MDA والنسق الشحمي في مصل دم مجاميع المرضى الثلاث قيد الدراسة.

Parameters	Diabetic Mean $\pm$ SE	Hypertension Mean $\pm$ SE	Hypertension Diabetic Mean $\pm$ SE
Numbers	43	47	42
FBS(mmol/L)	12.63 $\pm$ 0.73	6.91 $\pm$ 0.26 <sup>a***</sup>	12.28 $\pm$ 0.74 <sup>b***</sup>
MDA ( $\mu$ mol/L)	1.91 $\pm$ 0.20	2.65 $\pm$ 0.34 <sup>a*</sup>	2.74 $\pm$ 0.29 <sup>a*</sup>
TC(mmol/L)	5.59 $\pm$ 0.38	5.68 $\pm$ 0.31	4.58 $\pm$ 0.31 <sup>a* b*</sup>
TG(mmol/L)	2.14 $\pm$ 0.16	2.59 $\pm$ 0.18 <sup>a*</sup>	2.27 $\pm$ 0.17
HDL (mmol/L)	0.62 $\pm$ 0.03	0.72 $\pm$ 0.04	0.63 $\pm$ 0.04
LDL(mmol/L)	3.99 $\pm$ 0.38	3.83 $\pm$ 0.27	2.91 $\pm$ 0.30 <sup>a* b*</sup>
VLDL (mmol/L)	0.97 $\pm$ 0.07	1.12 $\pm$ 0.07	1.03 $\pm$ 0.07

\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$

a مقارنة بين مجموعة مرضى السكري من النوع الثاني مع مجموعتي مرضى ارتفاع ضغط الدم ومجموعة مرضى السكري وارتفاع ضغط الدم

b مقارنة بين مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم ومجموعة مرضى السكري وضغط الدم.



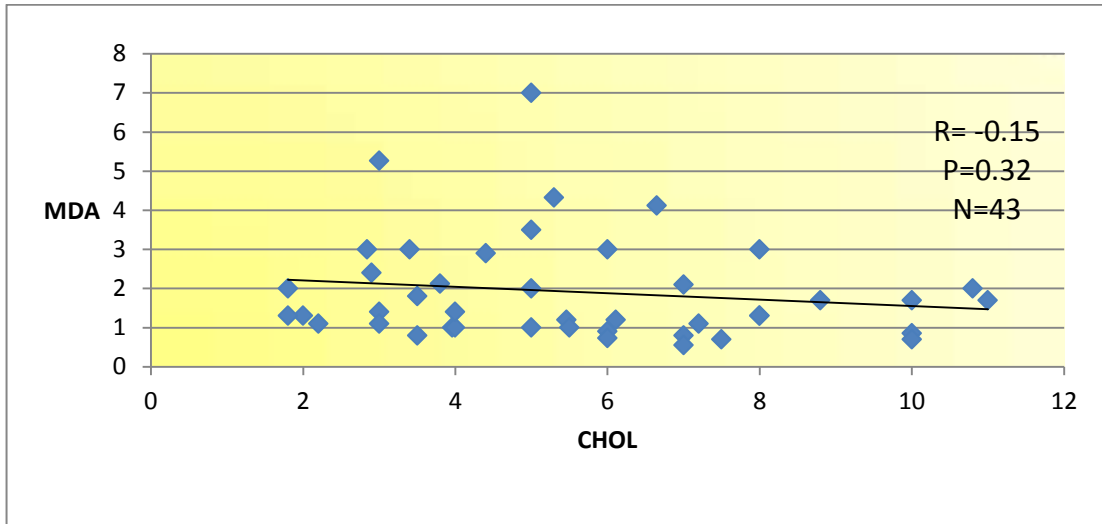
**Correlation Relation**

**2.4 العلاقات الترابطية**

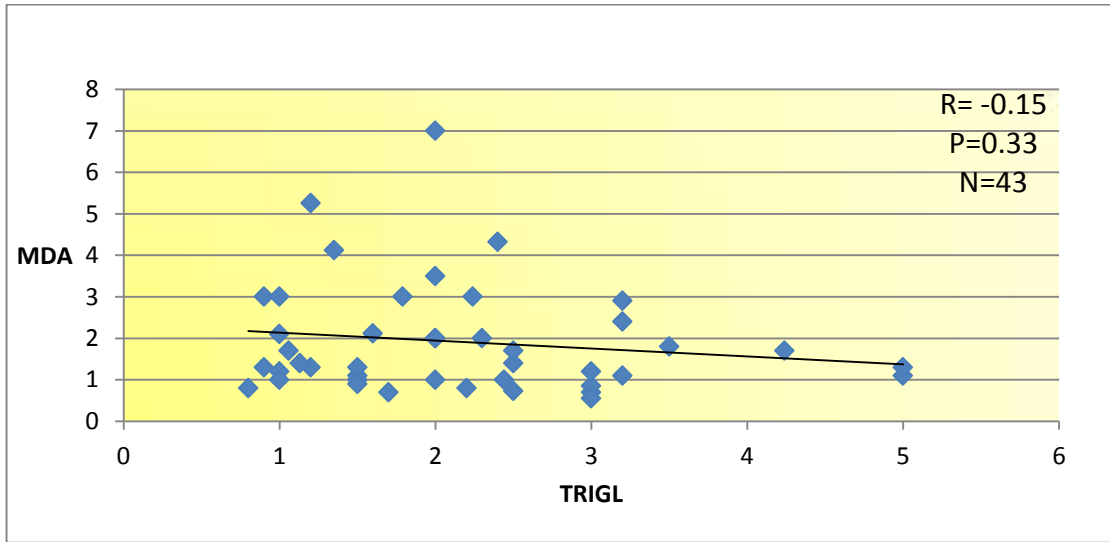
لقد تم ربط نتائج مستويات المالون داي ألديهيد (MDA) مع مستويات النسق الشحمي للمجموعات المرضية الثلاث قيد الدراسة المتمثلة ب ( مجموعة مرضى داء السكري ، مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم ، مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري) على شكل معاملات إرتباط Correlation Coefficients وكما موضح بالجدول الآتي :-

**جدول (4-8) يوضح العلاقات الترابطية بين الـ MDA و النسق الدهني لدى مجاميع الدراسة الثلاث.**

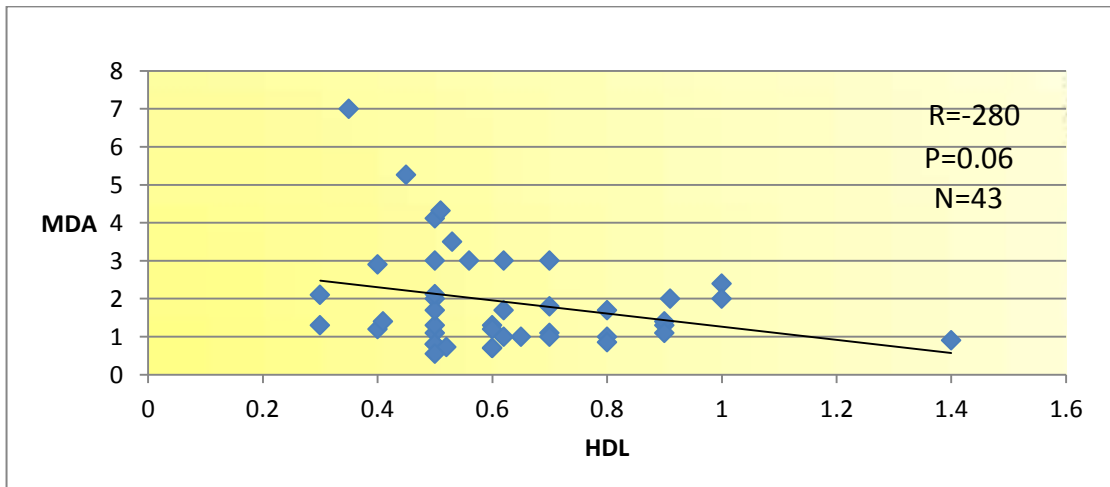
	MDA Diabetic	MDA Hypertension	MDA Hypertension Diabetic
<b>CHOL Person</b>	0.15	0.10	0.05
<b>Significant</b>	0.32	0.50	0.73
<b>Number</b>	43	47	42
<b>T.CH Person</b>	-0.15	0.10	0.17
<b>Significant</b>	0.33	0.48	0.26
<b>Number</b>	43	47	42
<b>HDL Person</b>	-0.28	0.04	-0.15
<b>Significant</b>	0.06	0.76	0.34
<b>Number</b>	43	47	42
<b>VLDL Person</b>	-0.15	0.19	0.179
<b>Significant</b>	0.33	0.18	0.26
<b>Number</b>	43	47	42
<b>LDL Person</b>	-0.104	0.05	-0.07
<b>Significant</b>	0.50	0.73	0.61
<b>Number</b>	43	47	42



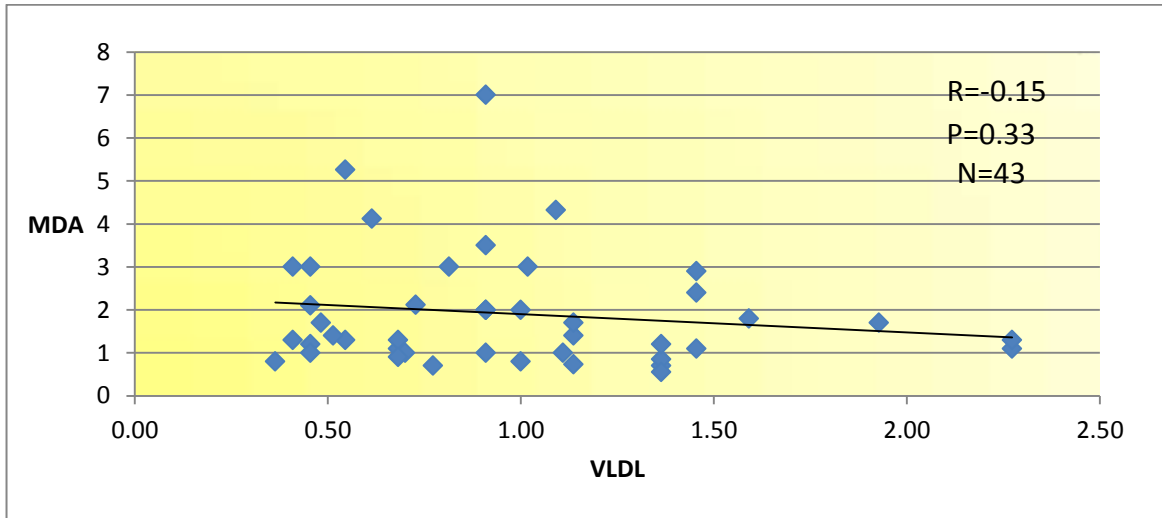
شكل (٤-١) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ CHOL لدى مجموعة مرضى السكري .



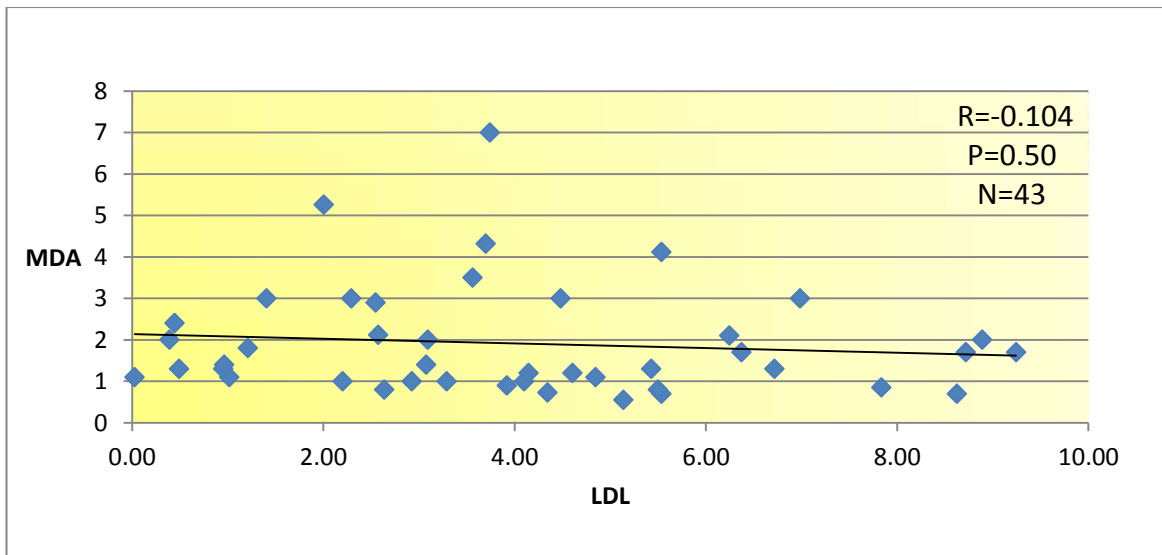
شكل (٤-٢) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ TRIGL لدى مجموعة مرضى السكري .



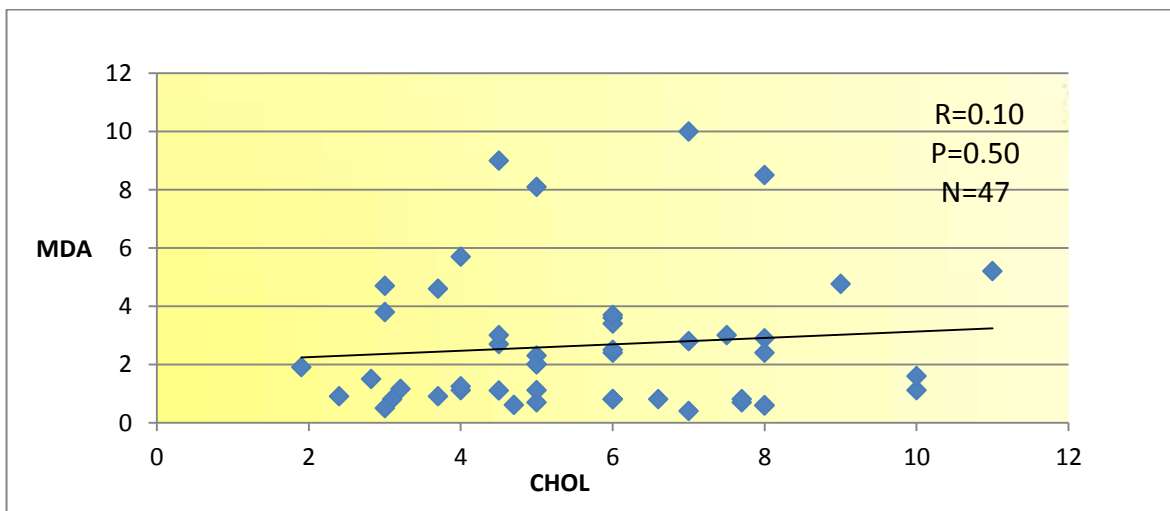
شكل (٤-٣) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ HDL لدى مجموعة مرضى السكري .



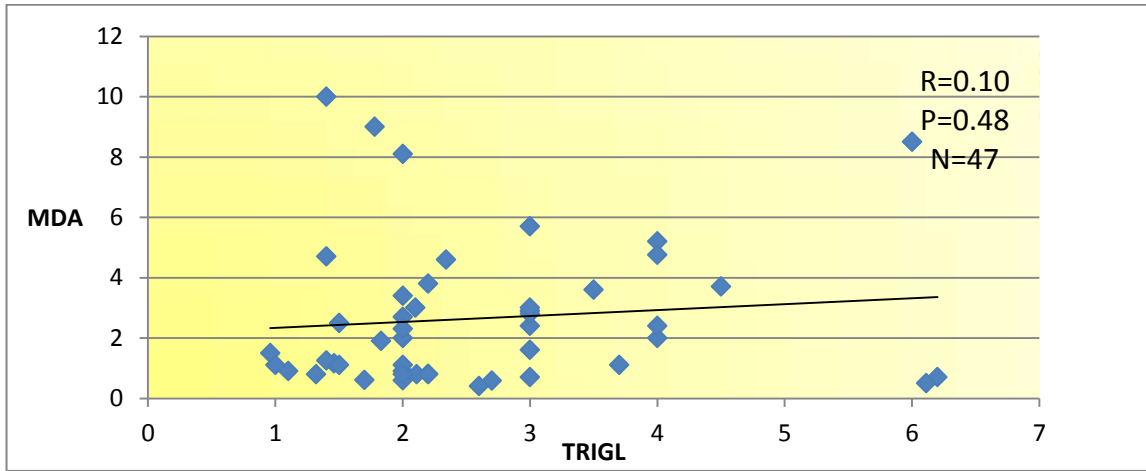
شكل (٤-٤) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ VLDL لدى مجموعة مرضى السكري .



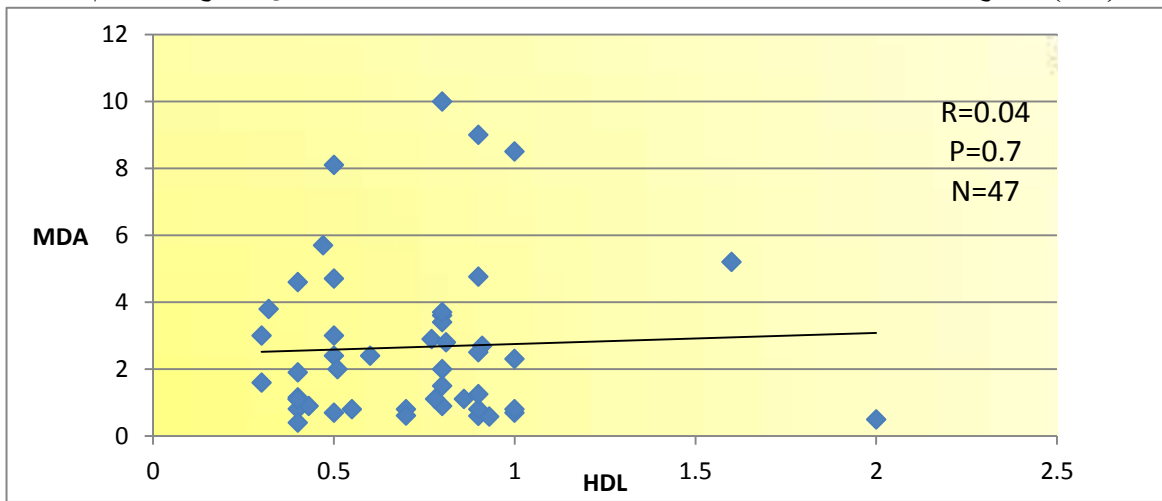
شكل (٤-٥) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA و الـ LDL لدى مجموعة مرضى السكري .



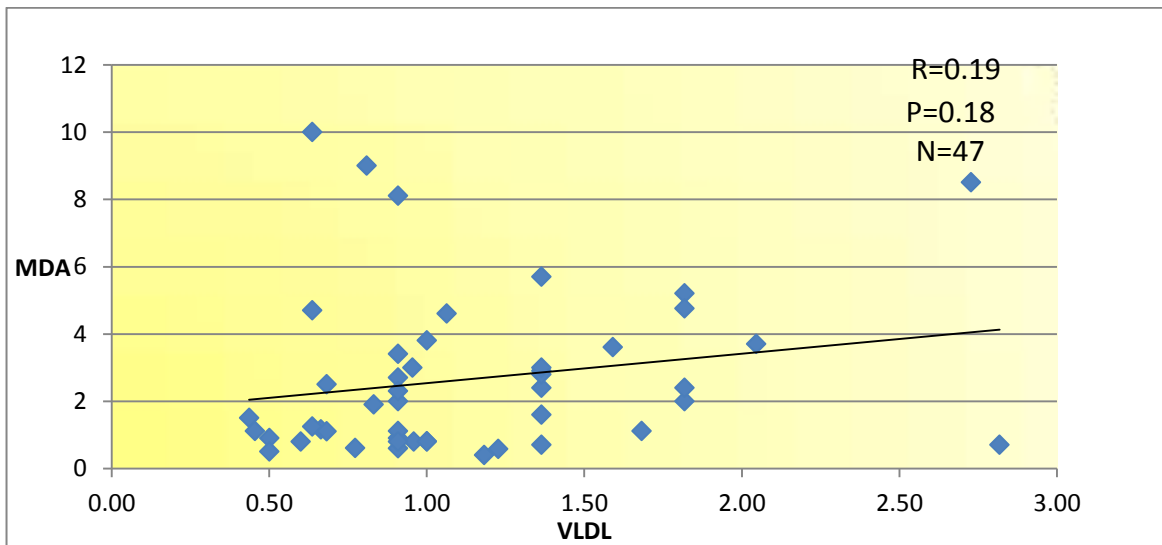
شكل (٤-٦) يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA و الـ CHOL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم.



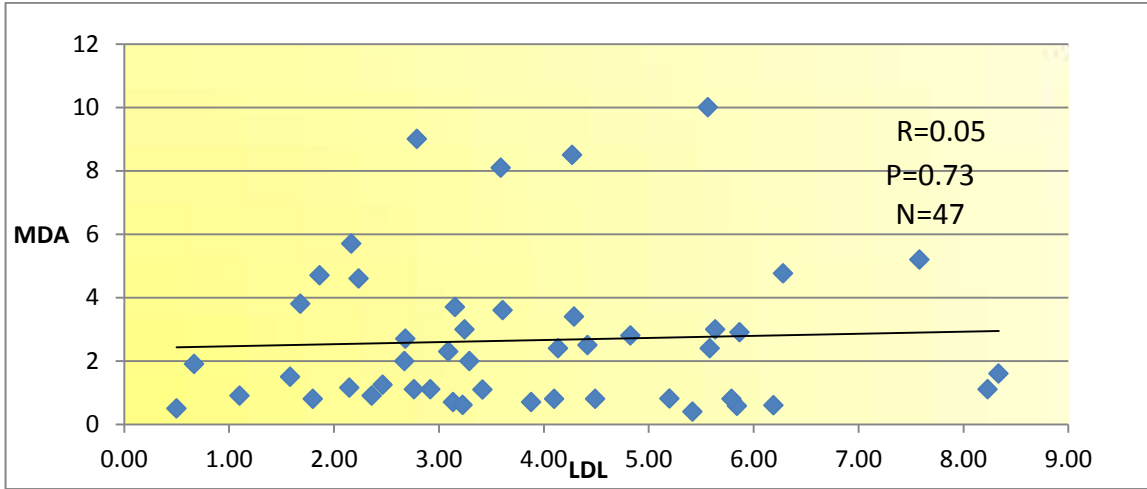
شكل (٧-٤) يوضح العلاقات الترابطية بين الـ MDA الـ TRIGL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم.



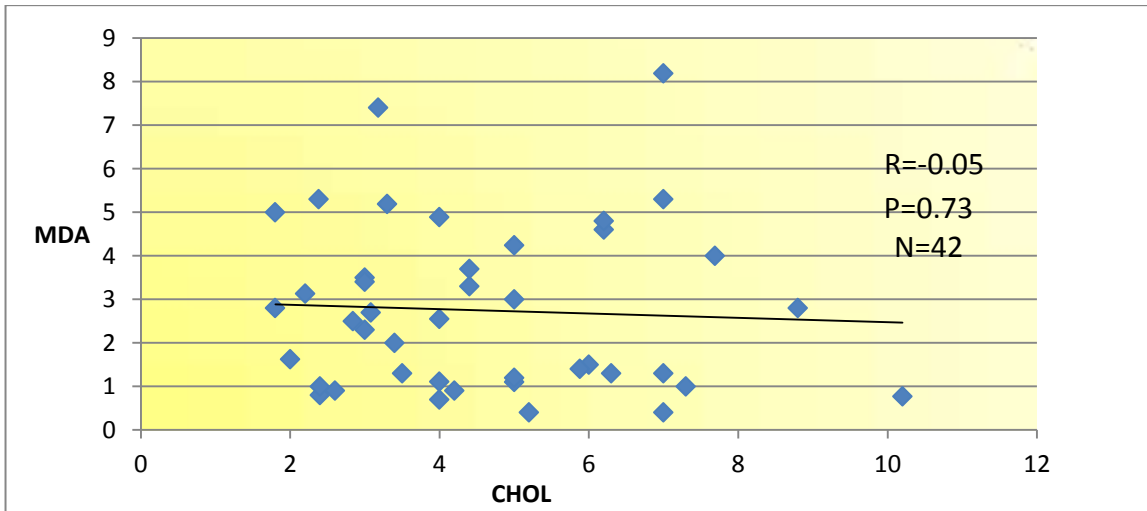
شكل (٨-٤) يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين MDA و HDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم .



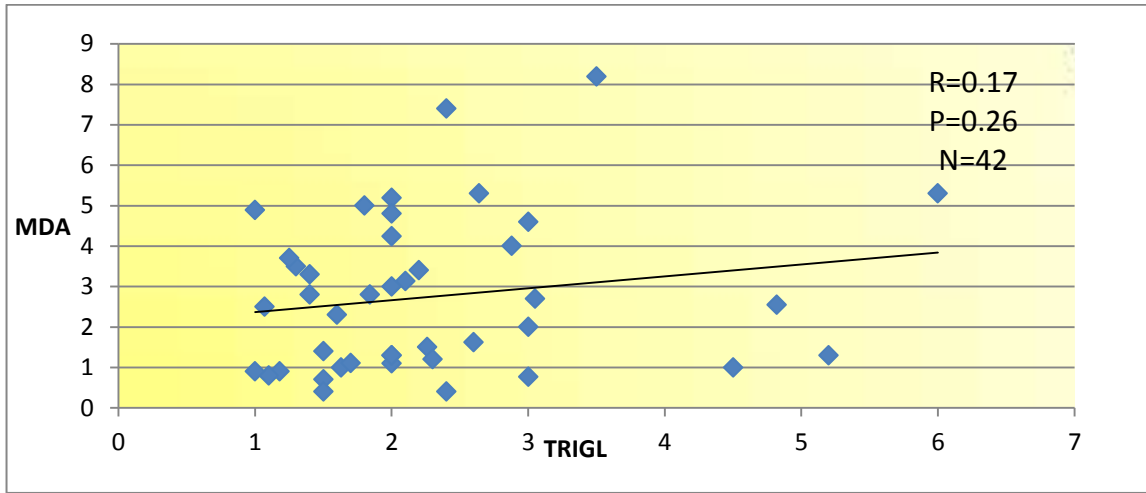
شكل (٩-٤) يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين MDA و VLDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم



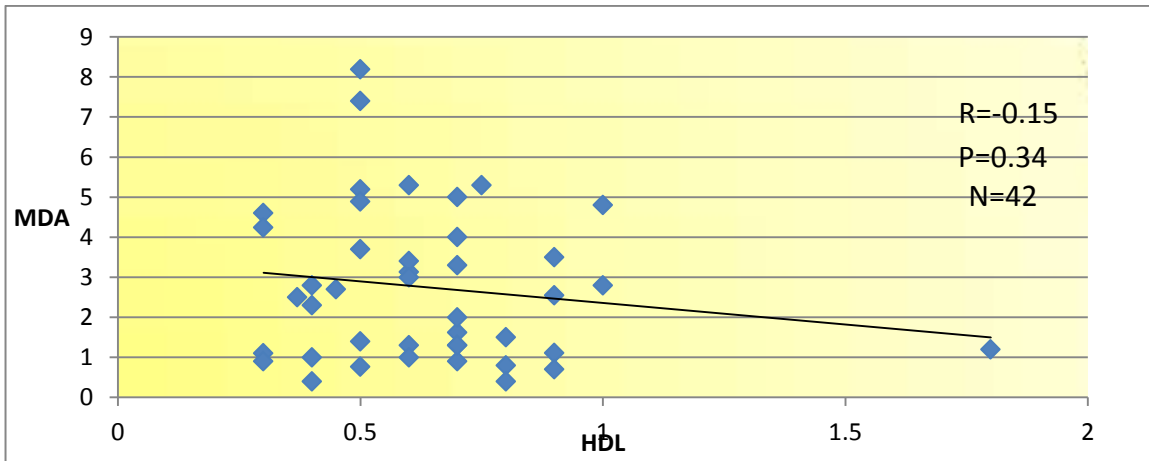
شكل (٤-١٠) يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين MDA و LDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم.



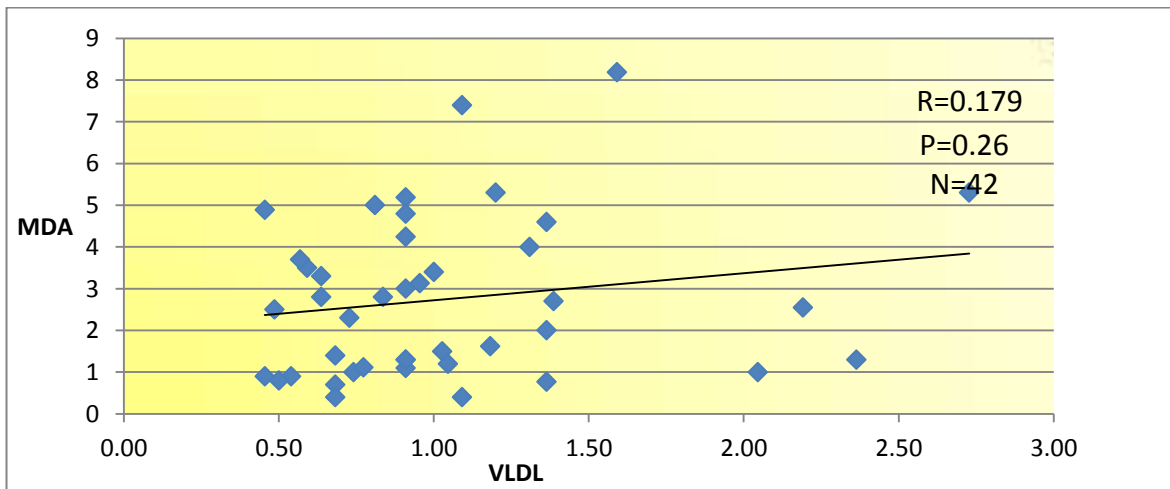
شكل (٤-١١) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين MDA و CHOL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.



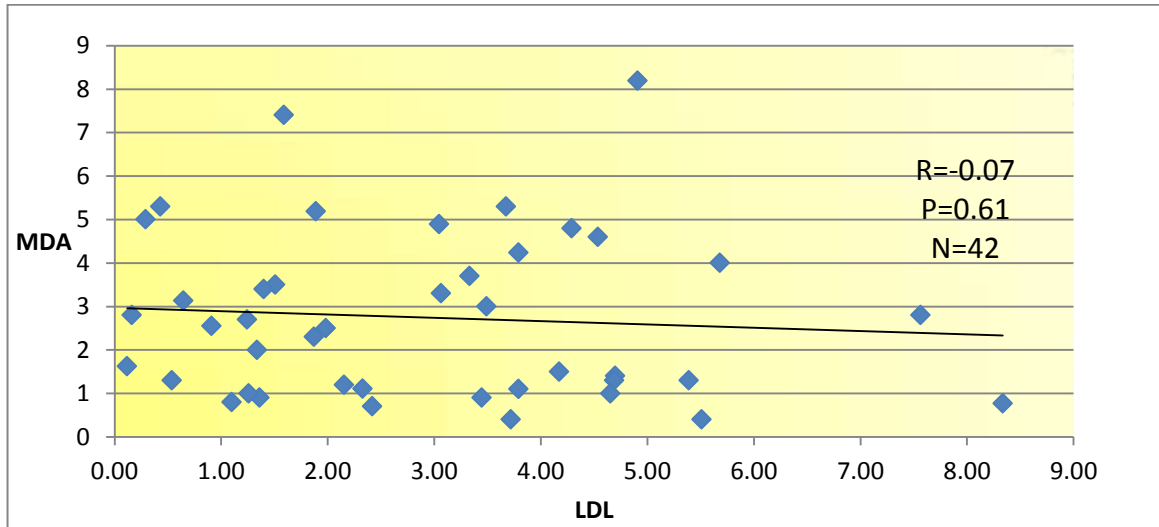
شكل (٤-١٢) يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA والـ TRIGL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.



شكل (٤-١٣) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA والـ HDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.



شكل (٤-١٤) يوضح العلاقات الترابطية الموجبة بين الـ MDA والـ VLDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.



شكل (٤-١٥) يوضح العلاقات الترابطية السالبة بين الـ MDA والـ LDL لدى مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري.

## ٥. المناقشة Discussion

## Effect of Age

## ١,٥ تأثير العمر

إن أعمار المرضى والأصحاء ضمن الدراسة الحالية تراوحت بين ٣٠-٨٠ سنة للمجاميع الثلاث قيد الدراسة. إذ تشير تقارير المجلس الوطني لأمراض السكري إن ٤٤% من مرضى النوع الثاني لداء السكري يقع بين عمر ٤٥-٦٥ سنة (Sanchez وآخرون، ٢٠٠٨). أشار Egane وآخرون (٢٠١٠) إن تأثير العمر على ارتفاع ضغط الدم هو مبحث خلاف ، لضعف السيطرة على ارتفاع ضغط الدم مع استمرارية العلاج ، وربما تحدث مقاومةً في الأشخاص المسنين، وهذه العلاقة غير محسوسة مع زيادة الشحوم Dyslipidemia . أشارت دراسة في السويد الى إن زيادة خطورة أمراض القلب الوعائية في الأشخاص المصابون بالسكري مقارنة بالأشخاص غير المصابين بالسكري تنخفض بتقدم العمر ، وإن أعباء خطورة أمراض القلب الوعائية تتراكم مع زيادة أيض الكلوكوز خاصة في النساء المتقدمات في العمر ورجح الباحثون بأن انخفاض عبء المخاطر في كبار السن الذين يعانون من مرض السكري قد يكون بسبب وجود تحيز البقاء على قيد الحياة (Leosdottir وآخرون، ٢٠١١).

## Association with BMI

## ٢,٥ العلاقة مع معامل كتلة الجسم

غالباً ما تقدر البدانة بوساطة مقياس كتلة الجسم BMI ومحيط الخصر Waist Circumference على الرغم من إن بعض الدراسات أيضاً قدرت السمنة بوساطة نسبة الخصر الى الورك (Koehler وآخرون، ٢٠٠٧ & Fasanmade وآخرون، ٢٠٠٧) . ففي شعوب العالم جميعاً فإن نقطة الفصل في تعريف السمنة هو مقياس معامل كتلة الجسم ٣٠ كغم /م<sup>٢</sup> باستثناء دراسات اسبوية قليلة والتي تعد نقطة الفصل Cut- Point هي ٢٥ كغم /م<sup>٢</sup> للرجال ، ٣٠ كغم /م<sup>٢</sup> للنساء و٥٣ سم لمحيط الخصر Waist Circumference ، إن نقاط الفصل لمحيط الخصر تؤثر خطورة الأيض القلبي في الرجال والنساء (Koehler وآخرون، ٢٠٠٧ & Fasanmade وآخرون، ٢٠٠٧) . تشير نتائج الدراسة الحالية الى وجود ميل واضح لحصول السمنة في المجاميع المختلفة بسبب العلاقة الوثيقة بين السمنة والسكري خاصة في مرضى ارتفاع ضغط الدم ، وهذا ربما يرجع الى وجود زيادة في مستوى الأنسولين في الدم ، مما يرفع من إعادة إمتصاصه من الأنبيبيات الكلوية فيرفع ضغط الدم والى وجود تغيرات في نظام Renin-Angiotensin والذي يسبب زيادة حساسية الخلايا الظهارية الوعائية Catecholamines المسببة للتضييق الوعائي Vaso-Constriction . وهذا واضح



جلياً في ارتفاعي ضغط الدم الإنتقاضي والإنبساطي لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري ومرضى ارتفاع ضغط الدم دون السكري مقارنة بالسيطرة . وأشار Ruckert وآخرون (٢٠١٢) الى أن الأشخاص البدناء الذين يتلقون الدواء بشكل مستمر لمعالجة ارتفاع ضغط الدم هم أكثر تضرراً من ارتفاع ضغط الدم من الأشخاص الأصغر حجماً. وأشارت دراسة في السويد على الأشخاص بعمر ٦٠ سنة الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم مع أو بدون السكري، الى وجود علاقة مباشرة بين زيادة محيط الخصر وزيادة ضغط الدم غير المنضبط . وأشار Bramlage وآخرون (٢٠٠٤) الى أن فرص السيطرة على ضغط الدم بشكل جيد في الأشخاص المشخصون والمعالجون هي أقل من المرضى المفرطين بالوزن والبدانة مقارنة بمرضى الوزن الطبيعي . هذه النتائج تشير بأن الأشخاص البدناء ربما أكثر صعوبة في العلاج والسيطرة على ضغط الدم من الأشخاص النحفاء على أية حال ، نحن بحاجة الى أدراك ذلك المرض بصورة أكبر . ففي دراسة تتفق مع الدراسة الحالية قام بها (Awad وآخرون ، ٢٠١٣) حيث أشارو الى أن هناك علاقة خطية بين السمنة وضغطي الدم الإنتقاضي والإنبساطي . وجاءت الدراسة متفقة مع دراسة ( Al-Nozha وآخرون ، ٢٠٠٧ ) التي أجريت في المملكة العربية السعودية والذين حصلوا على زيادة في معدلات السمنة بين مرضى ارتفاع ضغط الدم. ودراسة أخرى أستنتجت أن الوزن أو مؤشر كتلة الجسم مع تقدم العمر هو أقوى مؤشر على زيادة ضغط الدم ( Al-Naily، ٢٠٠٨). إن فرط سكر الدم مرتبط بشكل وثيق مع فرط كوليسترول الدم وارتفاع LDL-C التي لها علاقة وثيقة مع الإصابة بأمراض القلب الوعائية ( Zargar وآخرون، ١٩٩٥). وفي دراسات سابقة أظهرت أن ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية وأنخفاض مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة في مرضى السكري لايعتمد على درجة السمنة (Ronnemaa وآخرون، ١٩٨٩ & Laakso وآخرون، ١٩٨٥). وهذا لا يتفق مع هذه الدراسة فقد ذكرت دراسة أخرى أجريت سنة 1990 أن السمنة لها آثار مهمة على مستوى الشحوم والبروتينات الدهنية على مرضى السكري أكثر من غيرهم ( Laakso & Pyorala، ١٩٩٠). فقد وثقت إحدى الدراسات على وجود اضطرابات عدة في الشحوم لمرضى داء السكري من النوع الثاني وأن السيطرة على الشحوم تتحقق من خلال خسارة الوزن (Al-Naemi & Al- Mukhtar ، ٢٠٠٦).

### Effect of Blood Pressure

### ٣,٥ تأثير ضغط الدم

تشير الدراسة الحالية الى ارتفاع ضغط الدم الانقباضي SBP لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم ومرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري مقارنة بالسيطرة . هذا الارتفاع في ضغط الدم يعد عامل خطورة في حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة Macrovascular and Microvascular خصوصاً لدى مرضى السكري ، ولكن هذه المشكلة لاتزال بحاجة الى علاج وقائي مناسب . تشير أدلة المعلومات لجمعية القلب الأوروبية (The European Society of Cardiology، ٢٠٠٧) وجمعية السكري الأمريكية (ADA) والتي توصي بأن يكون ضغط الدم أقل من ١٣٠/٨٠ ملم زئبق، وأوصت الجمعية الأوروبية لارتفاع ضغط الدم (ESH) بأن يكون ضغط الدم الانقباضي SBP أقل من ١٤٠ ملم زئبق ( لتقليل حالات الحوادث القلبية يجب تخفيض مستويات ضغط الدم الى القيم الطبيعية ) أما خطورة أمراض القلب التاجية فربما لا تتأثر بتخفيض ضغط الدم (Mancia وآخرون، ٢٠٠٧ & American Diabetes Association، ٢٠١١). وأشار Cooper-Denoff وآخرون ( ٢٠١٠ ) الى أنه من الأهمية السيطرة على عامل الخطورة ، وبشكل عام السيطرة على ضغط الدم وتأثيره على قصور القلب الإحتقاني. كما أشار Bangalore وآخرون ( ٢٠١٠ ) الى إن زيادة خطورة إحتشاء العضلة القلبية ، CVD، والوفيات يعود سببها الى عدم السيطرة على ضغط الدم الذي يجب أن يتراوح بين ١٢٠ /٨٠ ملم زئبق من خلال الدراسة الجارية على ١٠٠٠١ مريض مصاب بـ CHD بين عموم السكان .

### Effect of Hyperglycemia

### ٤,٥ تأثير سكرية الدم

إن داء السكري من النوع الثاني يتميز بشذوذ الشحوم والبروتينات الشحمية وتغيير الأيض والركائز الرئيسية للغذاء ( Unwin وآخرون، ٢٠٠١). أما ارتفاع قيم سكرية الدم لمجاميع المرضى الثلاثة مقارنة بالسيطرة فإنها تعكس سوء السيطرة الأيضية نتيجة الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress. معظم مرضى السكري النوع الثاني مصابون بالبدانة Obese والبدانة تسهم جزئياً في مقاومة الأنسولين ، أما المرضى غير البدينين فربما تزداد لديهم نسبة الشحوم في المنطقة البطنية والأحماض الكيتونية نادرة الحدوث في هذا النوع من السكري وعند ملاحظتها فإنها تعود عادة الى عامل مرضي آخر كما في حالة الخمج ( American Diabetes Association، ٢٠١٢) .

هذا النوع من السكري يصعب تشخيصه لسنوات عديدة بسبب كون فرط السكرية يزداد تدريجياً في مراحله الأولى ، غالباً ما يكون غير حاد عند المريض مع ذلك فإن هؤلاء المرضى هم في خطوة متزايدة بسبب مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة ، و ربما تكون مستويات الأنسولين طبيعية أو مرتفعة ، إن ارتفاع مستويات كلوكوز الدم في المرضى يتوقع أن يرفع من قيم الأنسولين في الوقت الذي تكون فيه وظيفة *B-cell* طبيعية ، لذا فإن هناك خلافاً في إفراز الأنسولين وربما تتحسن مقاومة الأنسولين في حالة تخفيض الوزن أو باستخدام المعالجة الدوائية لفرط السكرية ولكنها نادراً ما تعود الى وضعها الطبيعي وتكمن خطورة هذا النوع من السكري بأنها تزداد بتقدم العمر ، البدانة وقلة النشاط الجسمي وتحدث بشكل أكبر في النساء المصابات سابقاً بسكري الحمل (GDM) Gestational Diabetes والأشخاص المصابون بارتفاع ضغط الدم وفرط الشحوم Dyslipidemia وهو يختلف كثيراً باختلاف العرق والسلالة و غالباً له علاقة بالوراثة (American Diabetes Association، ٢٠١٢).

إن ارتفاع مستويات السكر تنشط اليات الدفاع ، وتحلل البروتين العضلي ، وتكوين الكلوكلوز الشاذ من الأحماض الأمينية Gluconeogenesis واستخدام الأحماض الأمينية كوسائط في دورة كربس في الكبد ، وأكسدة الأحماض الأمينية وتكوين الأجسام الكيتونية ، وهذا بدوره يؤثر في تغيير القيم الكيموحيوية والتي تنسب الى حالة الأجهاد التاكسدي والذي يرفع من تكون الجذور الحرة وخاصة نظام ROS والتي يتم إنتاجها من خلال الأيض الطبيعي للخلاية وبالتالي في حال عدم التوازن بين إنتاج ROS واليات الدفاع الخلوي قد يؤدي الى ضعف الخلية وتدميرها (Cerillo، ٢٠٠٠). وهذه النتائج متفقة لما وجدته (Haffner، ١٩٩٩) إلا أن هذا الارتفاع يمكن إيعازه الى وجود خلل في توازن سكر الدم وهذا الخلل أما نتيجة عيب في تصنيع وإفراز مصنع إنتاج الأنسولين وإفرازه أو بسبب عيب في مستقبلات الخلايا المسؤولة عن أكسدة أستهلاك الكلوكلوز ويعزى هذا الخلل الى عوامل وراثية أو مكتسبة تؤدي الى نقص في مستوى الأنسولين أو إنعدامه (Onderoglu وآخرون، ١٩٩٩).

## Effect of MDA

## ٥,٥ تأثير قيم MDA

أن تقدير MDA يعد طريقة مباشرة لمعرفة مقدار الضرر الخلوي الناتج بواسطة الأكسدة الشحمية Lipid Peroxidation .

أشارت نتائج الدراسة الحالية الى وجود ارتفاع معنوي في قيم مستويات MDA لدى مجاميع المرضى الثلاثة مقارنة بالسيطرة . إذ يمكن القول بأن الإجهاد التأكسدي أظهر بشكل واضح تأثيره على جميع المرضى ، مما يشير الى زيادة إنتاج الجذور والتي تعد الأساس في نشوء المقاومة للأنسولين ، السكري وأمراض القلب والأوعية الدموية ، لذا فإن التغيير في أسلوب المعيشة Life Style يبقى الوسيلة الأفضل في المعالجة ، وهذا يرجع الى التطور النوعي الحادث لمضادات الأكسدة وربما تصبح اليات ضرورية لمقاومة وبائية للسكري والتي تشكل خطورة حقيقية في المستقبل ، هذا المفهوم يفسر لماذا تعالج خطورة القلب الوعائية بالأدوية؟ ( لأن مقاومة الأنسولين لها علاقة بتخفيض الدفاع المضاد للتأكسد داخل الخلية أو الى ضعف الاستجابة والتي ينشأ عنها مضاعفات داء السكري ) ( Mota & Ceriello، ٢٠٠٤).

يعد فرط الأكسدة المستدل به عن طريق MDA هو محور تطور داء السكري سواءً على مستوى الأوعية الدموية الدقيقة أو على مستوى الجهاز القلبي الوعائي ، وقد أظهرت عدة دراسات أن الإضطراب الأيضي الذي يصاحب النوع الثاني لداء السكري هو المسبب لفرط إنتاج المايثوكونديريا للـ Superoxide وأن زيادة إنتاج الـ Superoxide يعد السبب الرئيس لضرر الأنسجة (Giugliano وآخرون، ١٩٩٦). وجاءت هذه الدراسة مشابه لكثير من الدراسات فقد أشار Majeed وآخرون ( ٢٠١٣ ) في دراسته أن قيمة MDA قد ارتفعت مع زيادة تركيز السكر في الدم في جميع مرضى داء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة وأشار أن ارتفاع MDA سببها الأكسدة التي أحدثتها الجذور الحرة وبيروكسيد الشحوم على الغشاء الخلوي ، مما يعزز من تراكم بيروكسيدات الشحوم في الأنسجة ويرفع من عمل إنزيمات نازعات الألديهيد في مائيثوكونديريا الكبد Alehyde dehydrogenase enzyme وهذه الإنزيمات تقوم بإزالة سمية الألديهيد وحماية الأنسجة من تراكمها . لذا يعد MDA مؤشراً قوياً لتقييم الأكسدة في الأمراض الإنتكاسية كمرض السكري (Padalkar وآخرون، ٢٠١٢). وأشار أيضاً في دراسته إن ارتفاع كلوكولوز الدم في جميع مرضى داء السكري يمكن أن يسبب بشكل مباشر في زيادة الأوكسجين التفاعلي (Ros) والكلوكوز نفسه يمكن أن يخضع للأكسدة الذاتية وأنتاج جذر الهيدروكسيل (Goycheva، ٢٠٠٦). وقد بينت دراسة أخرى جاءت مشابهة للدراسة الحالية قام بها

(Shamsa, 2012) زيادة في قيم MDA لمرضى النوع الثاني لداء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة المتمثلة بالأصحاء ، وقد علل السبب في إن تولد الجذر الحر يؤدي الى توليد بيروكسيد الشحوم وتشكيل عدة أنواع من الضرر في مرضى داء السكري وأن زيادة MDA في مرضى داء السكري النوع الثاني يعد علامة لحدوث فرط الأكسدة . أما الدراسة التي أجراها ( Yehya & Al-Hammami, 2013) فقد توصل الى نتائج مشابهة لنتائج الدراسة الحالية إذ بينت دراسته مستويات عالية لفرط الأكسدة MDA لدى مرضى النوع الثاني لداء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة ، ورجح السبب في أن الأكسدة الذاتية للكلوكوز تؤدي الى إنتاج الجذور الحرة . ودراسة أخرى في الصدد نفسه بينت زيادة في مستوى MDA مقارنة بالسيطرة، ورجح السبب الى أن الزيادة في بيروكسيد الشحوم في بداية الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني قبل تطور الأعراض أدى الى تحفيز الزيادة في مستوى MDA والذي يعد دليلاً واضحاً على وجود فرط الأكسدة في مرضى داء السكري من النوع الثاني الذي تم تشخيصه في المرضى ( Sa mossa, 2008). وهذا يوضح الحقيقة في أن Hyperglycemia في النوع الثاني لداء السكري يؤدي الى زيادة الأكسدة بآليات عدة والتي تتضمن الأكسدة الذاتية للكلوكولوز ومسار البوليلول و Nonenzymatic protein glycation (Britigan & Miller, 1997). وهذا يتفق مع (Türkelı وآخرون، 2008). واتفقت الدراسة الحالية مع الدراسة التي أجرتها (Ali وآخرون ، 2013) إذ أجريت الدراسة على داء السكري لكلا النوعين الأول والثاني وأظهرت النتائج زيادة في الأكسدة المقاسة بوساطة البلازما وأنخفاضاً معنوياً في مضادات الأكسدة GSH المقاسة في البلازما وخلايا الدم الحمراء لكلا النوعين مقارنة بمجموعة السيطرة.

إن ارتفاع ضغط الدم يعد أحد مضاعفات مرض السكري إذ أن السيطرة على ارتفاع ضغط الدم والسمنة المركزية وزيادة مستوى الأنواع الأوكسجينية الفعالة (ROS) مهم في السيطرة على مضاعفات داء السكري (Ahmed, 2005). وتوجد أدلة تشير أن الأنجيوتنسين II تلعب دوراً هاماً في زيادة أنتاج (ROS) وإعادة تفعيل آليات التهابية حدثت سابقاً (Friedrich & Luft, 2001, Jane & Carlos, 1999). وتتفق هذه الدراسة مع ما توصل اليه (Haidar وآخرون ، 2009) حيث لاحظ في دراسته إرتفاعاً ملحوظاً في مستويات MDA وقابلها إنخفاض في مستويات الكلوتاثايون (GSH) ورجح السبب الى عدم التوازن التأكسدي أدى الى إحداث خلل في بطانة الأوعية الدموية ومضاعفات وعائية مثل تصلب الشرايين، لدراسة أجريت لمرضى ارتفاع ضغط الدم لأختبار عقاري الأئينولول و الكايتوبريل في علاج ارتفاع ضغط الدم. وتوصلت الدراسة الى أن نظام (ROS) يحتوي على جزيئات عالية التفاعل تتفاعل

مع الألكتروليت في المدار الخارجي والذي يمكن أن يسبب الضرر للبروتينات والشحوم والأغشية والحمض النووي والتغير في بيئة الخلايا ( Schnackenberg، ٢٠٠٢). ومضادات الأكسدة تقوم بتنظيف الخلية من الجذور الحرة إذ أن معظم مضادات الأكسدة تمتلك ألكترونات حراً تتفاعل مع الجذور الحرة لتشكيل منتجات نهائية حميدة مثل الماء وبالتالي حماية الخلية من الضرر المحدث بفعل الأكسدة ( Pratico وآخرون، ٢٠٠٢).

في مرض ارتفاع ضغط الدم فإن القصور الذي يحدث في الجزيئات المضادة للأكسدة والإنزيمات يمكن أن يزيد من مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية (Jane وآخرون، ٢٠٠٥). أما (Al-Rikaby وآخرون، ٢٠١١) فقد توصلوا الى نتائج مشابهة مع نتائج الدراسة الحالية حيث تناولت الدراسة التأثير المتوقع لمضاد التأكسد فيتامين C على المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم وتأثير العقارات المضادة لضغط الدم على مرضى ارتفاع ضغط الدم وأظهرت الدراسة ارتفاعاً في قيم MDA قبل إعطاء العقار في المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة، وقد بين سبب الزيادة في ارتفاع ضغط الدم يرجع الى زيادة أستهلاك مضادات الأكسدة مع تحميل الأكسدة بشكل مستمر تزامناً مع ارتفاع ضغط الدم . ووجد أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم يعانون من زيادة في مستويات حمض Thiobarbituric acid وهذه المادة هي مؤشر حيوي على بيروكسيد الشحوم والإجهاد التأكسدي ( Redon وآخرون، ٢٠٠٣). ودراسة أخرى تتفق مع الدراسة الحالية أجراها ( Al-Rubaey وآخرون، 2007) على أكسدة الشحوم لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم ووجد ارتفاع ملحوظ في قيم MDA لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم مقارنة بالسيطرة . وهذا الارتفاع في MDA في مصل الدم يرجع الى ارتفاع ضغط الدم مما أدى الى زيادة الأكسدة وبالتالي خسارة التوازن بين الأكسدة ومضادات الأكسدة و أدى ذلك الى إستنزاف الطاقة وتسارع الشيخوخة في الأعضاء المستهدفة مثل القلب والدماغ والكلية ( Reddy وآخرون، ١٩٩٩). وقد ذكرت الأبحاث أن هناك عوامل مشتركة بين المرضى وهي ضعف التحكم بالمرض وبالتالي زيادة الأكسدة وزيادة التلف النسيجي (Oparil، ١٩٩٢). ويبقى ما يحدد أحداث تطور المرض وتلف الأنسجة آلية المرض الرئيس، لذلك فإن دراسة الأكسدة ومضادات الأكسدة تكون مفيدة من أجل تقييم نسبة الأكسدة وإعادة التوازن مع مضادات الأكسدة عن طريق الحماية والعلاج ( Digiesia وآخرون، ١٩٩٧). في دراسة أخرى أجريت لمرضى داء السكري النوع الثاني المشخصين بارتفاع ضغط الدم من قبل (Al- & Hasan، ٢٠١٢) . وجاءت النتائج متفقة مع نتائج الدراسة الحالية و كشفت أن المصابين بالنوع الثاني لداء السكري والمشخصين بارتفاع ضغط الدم لديهم ارتفاع في مستويات MDA

وإنخفاض في مستويات مضادات الأكسدة مقارنة بمجموعة السيطرة، وكما أشارت إلى إن هذا الارتفاع لمستويات MDA يعد مؤشر قوي على تطور المرض . أما (Dalia وآخرون ، 2012 ) فقد أتفقت نتائجهم مع نتائج الدراسة الحالية في دراستهم على العوامل المصابات بارتفاع ضغط الدم، وجدوا ارتفاعا ملحوظا في قيم MDA ومقاومة الأنسولين مع إنخفاض في مستوى مضادات الأكسدة . و هذا يرجح الى وجود علاقة بين ارتفاع ضغط الدم وفرط الأنسولين Hyperinsulinemia التي تؤدي الى زيادة إعادة إمتصاص الصوديوم في الأنبيب الكلوي مما يرفع ضغط الدم (Cunningham وآخرون، ٢٠٠٥).

### Effect of cholesterol

### ٦,٥ تأثير الكوليستيرول

أشارت نتائج الدراسة الحالية الى وجود فروقات في مستويات الكوليستيرول في مصل دم مرضى السكري ، ومرضى السكري وضغط الدم ومرضى ارتفاع ضغط الدم على الرغم من الأخيرة لم تكن معنوية . إن ارتفاع الكوليستيرول في المصل لها علاقة بزيادة خطورة أمراض القلب الوعائي CVD. هذه النتائج جاءت موافقة للنتائج التي حصل عليها (Neaton & Wentworth ، ١٩٩٢ ) لمعرفة عوامل الخطورة بين مستويات كوليستيرول المصل وأمراض القلب الوعائي ، إذ شملت الدراسة ٣١٦٠٩٩ رجل أبيض ، أظهرت الدراسة أن نسبة الوفيات أرتفعت من ٤,٤ لكل ١٠٠٠٠ شخص سنويا عندما كان مستوى الكوليستيرول يتراوح بين ٣,٦ – ٤,١ ملي مول / لتر الى ٧,٧ لكل ١٠٠٠٠ شخص سنويا بمستويات كوليستيرول أكثر من ٨,٣ ملي مول/ لتر ، وأشار الى وجود عوامل خطورة أخرى مثل التدخين ، ارتفاع ضغط الدم والسكري . وأشار Stammler وآخرون (١٩٩٣) الى إن نسبة الوفيات في مرضى السكري تبلغ ثلاثة أضعاف الوفيات في غير السكري وهذه العلاقة تتضاعف بوساطة مستوى كوليستيرول الدم . إن ارتفاع مستويات الكوليستيرول في الدم يرجع الى زيادة تصنيعه داخليا بالإضافة الى زيادة إستهلاك الوجبات الغنية بالشحوم المشبعة ، كما أشار Al- Hamadani ( ٢٠٠٢ ) الى أن ألفة أرتباط مستقبلات الجزء البروتيني Apo B LDL-C reseptors هو السبب الرئيس وراء ارتفاع مستويات الكوليستيرول في الدم لدى مرضى السكري وضغط الدم .

جاءت النتائج متفقة مع نتائج الباحث Nicole وآخرون الذين أشاروا إلى أن نسبة عالية من أمراض القلب التاجية والناجمة من تصلب الشرايين تعزى إلى ارتفاع مستوى الكوليستيرول الكلي ، إن المستويات المرتفعة من الكوليستيرول تزيد من الإنتاج البطاني للأوكسجينية الفعالة التي قد ترتبط أو تقلل من نشاط وتخليق إنزيم أحادي أوكسيد النتريك المسبب للتقلص

الوعائي (Nicole وآخرون ، ٢٠٠٥) . كما أشار Durlach وآخرون (١٩٩٦) إن زيادة مستوى الكوليسترول يسبب ارتفاعاً في ضغط الدم عن طريق ترسب الكوليسترول في الأوعية الدموية الشعرية ، وغالباً ما يترسب الكالسيوم مع المواد الشحمية محدثاً تكتلات فيعطيها صلابة التي تكون بروزات تسمى الصفائح تسبب إنسداد الأوعية الدموية ، وعاقة جريان الدم أو إبطائه مؤدياً إلى حدوث الخثرة الدموية وأمراض التصلب الشرياني . إن عملية التسكر (Glycated) و فرط الأكسدة الحاصلة على LDL-C لدى مرضى السكري تؤدي إلى زيادة مستوى الكوليسترول الكلي في الدم (Mckenney، ١٩٩٣، & Cumming، ١٩٩٥). وإن التناول المتزايد للدهون المشبعة وعدم وجود نظام غذائي ثابت السعرات الحرارية لدى المرضى أدى إلى ارتفاع مستوى شحوم مصل الدم بصورة عامة والكوليسترول بصورة خاصة . (John & Schmieder ، ٢٠٠٠).

دراسات أخرى أتفقت مع الدراسة الحالية (Katarzyna وآخرون، ٢٠٠٦؛ Manu وآخرون، ٢٠٠٧، & Sapna & Alok ، ٢٠٠٨) في وجود ارتفاع في مستوى LDL،TG، TC و VLDL وهذا يرجع إلى إن اضطراب أيض الكاربوهيدرات مما يؤدي إلى اضطراب في أيض الشحوم .

### Effect of Triglyceride

### ٧.٥ تأثير الشحوم الثلاثية

أشارت نتائج التحليل الأحصائي إلى ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية Triglycerides في مجاميع المرضى الثلاث مقارنة بالسيطرة . إن المستويات المرتفعة للدهون الثلاثية غالباً ما تعد عامل خطورة لأمراض القلب الوعائي في التحليلات الأفرادية ولكن هذه العلاقة تصبح ضعيفة أو تختفي في التحاليل المتعددة المسيطر عليها بواسطة الكوليسترول عالي الكثافة

HDL-C هذه العلاقة الضعيفة ربما تعود إلى العلاقة الأيضية العكسية بين HDL-C والشحوم الثلاثية الغنية بالليوبروتين.

في دراسة Framingham للقلب مع متابعة لمدة ١٤ سنة ، أعتبرت مستويات الشحوم الثلاثية عامل خطورة مستقل في النساء التي تراوحت أعمارهن بين ٥٠-٦٩ سنة (Castelli، ١٩٩٢) . وفي دراسة بيانات باريس الأستطلاعية أعدت أيضاً فرط الشحوم الثلاثية عامل خطورة في مرضى النوع الثاني لداء السكري (Fanhoonne وآخرون ، ١٩٨٩).



إن الأيض غير الطبيعي للشحوم يحدث في كثير من الأحيان في مرضى السكري النوع الثاني ، وإن الآلية المسؤولة عن زيادة الكليسيريدات الثلاثية ربما تعود الى زيادة إفراز الكبد للـ VLDL-C الذي يؤدي الى تأخير تنقية البروتينات الشحمية الغنية بالكوليسترول بالإضافة الى زيادة توافر الكلوكوز والاحماض الدهنية الحرة، كما إن الكلوكوز يخفض من فعالية إنزيم Lipoprotein lipase (LPL) المسؤول عن تحلل الشحوم الثلاثية

والذي يقوم بفصل الكليسيريدات الثلاثية و VLDL-C و Chylomicron ، كما يقوم بإزالة هذه البروتينات الشحمية من الدوران بالسيطرة على البروتينات الشحمية الغنية بـ TG و HDL منتجاً ما يسمى Chylomicron remnants (Kestelein وآخرون، ١٩٩٩).

ويمكن أن يعزى السبب الى إن غياب الأنسولين أدى الى تنشيط إنزيم lipase في الخلايا الدهنية مسبباً زيادة في تحلل الكليسيريدات المخزونة وتحرير كميات كبيرة من الأحماض الدهنية والكليسيرول الى الدم وعندما انتقلت الى الكبد اعيد تصنيعها، وان زيادة الحوامض الدهنية في الكبد أدى الى تحويل قسم منها الى دهون مفسفرة وكليسيرول وقد انتقلت مع الكليسيريدات الثلاثية المتكونة في الكبد الى الدم، وبذلك نتج عنها زيادة في مستوى الشحوم في الدم، وإن نقص الأنسولين أدى الى تثبيط فعالية Lipoprotein Lipase (LPL) مما خفض من عملية ازالة الكليسيريدات الثلاثية من Chylomicron و VLDL-C مسبباً ارتفاع في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم (محي الدين وجماعته، ١٩٩٠ ; الدوري، ١٩٩٨ & Bishop وآخرون، ٢٠٠٠).

إن LPL هو إنزيم متعدد الوظائف ينتج من العديد من الانسجة مثل الانسجة الشحمية Adipose tissue والخلايا البلعمية Macrophages وجزر البنكرياس Pancreatic islets والعضلات الهيكلية والقلبية ، ونشاط هذا الإنزيم يترافق عكسياً مع زيادة الكليسيريدات الثلاثية البلازمية المقاومة للأنسولين (Garvey، ٢٠٠٣). أيد الباحث Gerd ارتفاع TG من خلال دراسته حيث وجد أن معدل تركيز TG كان أعلى في مرضى إرتفاع ضغط الدم والسكري (Gerd، ٢٠٠٤). ويعود الإرتفاع إلى الإختلالات الأيضية في مرض السكري إذ يعتمد الجسم في سد احتياجاته من الطاقة عن طريق تحليل الشحوم من الأنسجة الشحمية ، وإستخدامها في توليد الطاقة لعدم قدرة الجسم على الإستفادة من الكلوكوز الموجود في الدم ، وهذا يؤدي إلى زيادة مستوى الـ TG في الدم (Haward، ١٩٩٩). كذلك يعود سبب ارتفاع مستوى TG الى استخدام بعض المدررات التي ترفع تركيز الكليسيريدات الثلاثية ، حيث وجد الباحثان Ames

Hill & Hill ارتفاعاً في مستوى TG (Hill & Ames, 1976)، في مجموعة مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعالجون باستخدام المدررات .

### ٨,٥ تأثير البروتينات الشحمية عالية الكثافة

#### Effect of High Density Lipoproteins

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي إنخفاضا معنويا في مستوى LDL-C للمجاميع الثلاث قيد الدراسة مقارنة بالسيطرة . يصاحب فرط الشحوم Hyper Lipideamia عادة إنخفاض HDL-C والذي يعد سمة بارزة للشحوم غير الطبيعية في بلازما مرضى السكري النوع الثاني ، إن إنخفاض مستوى HDL-C ذات التأثير المضاد للتصلب الشرياني كونه له تأثيرات مضادة للأكسدة عند وجوده بكميات كافية وهو سمة أساسية من سمات معالجة NIDDM ، إن إنخفاض مستويات HDL-C غالباً ما يرافقها ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية في البلازما وهي عملية تتوسطها Cholesterol Ester Transfer Protien ( CETP ) (Hansel وآخرون، ٢٠٠٤). أظهرت دراسة Framingham إنخفاض مستويات HDL-C الى أقل من ١٢٠ ملي مول/لتر مقارنة بـ ١٠٧ ملي مول / لتر أو أكثر فإنه يؤدي الى زيادة خطورة احتشاء عضلة القلب Mayocardial infaraction بمقدار ستة أضعاف ، ولوحظ وجود علاقة عكسية بين HDL-C و CVD (Castelli، ١٩٩٢) . كما أشارت دراسة أمراض القلب بين الرجال في هلسنكي الى أن نسبة LDL/HDL بلغت أكثر من ٥ وهذا يعني وجود منبه قوي للحوادث القلبية إن مقاومة الأنسولين على الأرجح وراء التغييرات التي تحدث في المقاييس الشحمية لمرضى السكري النوع الثاني ، وعادة لها علاقة بالتركيز العالية لل TG و TC وأنخفاض تركيز HDL-C ، الآلية المسؤولة عن فرط الشحوم قد تؤدي الى زيادة الأفراس الكبدية لل VLDL وتأخر تكون TG الغنية بالليبوبروتين والتي قد تعود الى زيادة مستويات ركائز Substrates لإنتاج الشحوم الثلاثية، الأحماض الأمينية والكلوكوز وهذا الأخير سوف يخفض نشاط lipoprotein Lipase الأنزيم الأساسي لليبوبروتين الشحمي ، ويظهر خطر متزايد لنقص تروية القلب لدى الرجال في الأعمار المتوسطة والهرمة عند المستويات المتوسطة والعالية للدهون الثلاثية (Garvey وآخرون، ٢٠٠٣).

## ٩,٥ تأثير الشحوم واطئة الكثافة

**Effect of Low Density Lipoproteins**

إن LDL-C يُعد عاملَ خطورة رئيسي في أمراض القلب والاعوية الدموية (Baigent وآخرون، ٢٠٠٥). إن أكسدة LDL-C الجارية في البلازما أو في الفراغات تحت الخلايا الطلائية الوعائية لجدران الشرايين تنشأ سلسلة أحداث تؤدي إلى تعزيز دخول LDL-C بواسطة المستقبلات على Macrophages، والخلايا العضلية الملساء أو الخلايا الطلائية الوعائية وبالتالي تكوين خلايا رغوة Foam cell (Grundy، ١٩٩٥).

إن الأكسدة تحور من LDL-C بدرجة كبيرة مؤدية إلى زيادة تحول Monocytes أو Macrophages في جدران الشرايين إلى خلايا رغوة مثقلة بالكوليسترول، والتي تعد السبب الرئيس في حدوث التصلب الشرياني Atherosclerosis plaque (Boullier وآخرون، ٢٠٠١). إن زيادة حساسية LDL-C للأكسدة يمكن ملاحظتها في المرضى الخاضعين لفحص تلويين الأوعية الدموية Angiographically المُسبب لمرض الشرايين التاجية وفي مرضى التصلب الشرياني، إن فرط الأكسدة والنواتج المتولدة من الأنواع الأوكسجينية الفعالة تتضاعف وتصبح وسائط لتلوث الجروح في حالات احتشاء العضلة القلبية (Beckman وآخرون، ٢٠٠٣). كما إن أكسدة LDL-C تتسبب بدرجة عالية بإحداث ضرر التصلب الشرياني في الإنسان والحيوان، والنواتج العرضية المتولدة خلال هذه العملية لها صفات سلبية عديدة مثل إحداثها ضرراً بجدران الأوعية الدموية وتثبط توسعتها بالإستجابة لأوكسيد النترريك (Harberland وآخرون، ١٩٨٨) لدى مرضى داء السكري تحت فرط تأكسدي عالٍ (Motta وآخرون، ٢٠٠٨). إنَّ المستويات الحادة والمزمنة لفرط السكرية لها علاقة إرتباط قوي مع مستوى أكسدة LDL-C فضلاً عن الصلة القريبة بين فرط الأكسدة والسيطرة الأيضية عند مرضى السكري (Latha & Pari، ٢٠٠٢). إما مرضى ارتفاع ضغط الدم ومرضى ارتفاع ضغط الدم والسكري فإن زيادة الحوامض الشحمية المشبعة الناتجة من زيادة الشحوم المتناولة تؤدي إلى إعاقة عملية تصفية جزيئات LDL-C، وتقوم بالتقليل من فعالية مستقبلات LDL-C وهذا يقود إلى تجمع جزيئات LDL-C بتركيز عالية في الدم (Shepherd وآخرون، ٢٠٠٨). أو أن ارتفاع مستوى LDL-C يعود إلى التحلل الذي يحصل في ارتباط LDL-C بالمستقبلات الموجودة في الكبد التي تلعب دوراً كبيراً في تقليل تحول LDL-C إلى الأنسجة الكبدية، ومن

ثم زيادة تركيزه في مصل الدم مما يؤدي الى ارتفاع الكوليستيرول الضار (LDL-C Block) (Beale & Libby, 2004, 2002).

١٠,٥ تأثير الشحوم واطئة الكثافة جداً

### Effect of very low density lipoproteins

بينت نتائج التحليل الأحصائي وجود ارتفاع في مستويات VLDL-C للمجاميع الثلاثة مقارنة بمجموعة السيطرة . حيث إن الزيادة في مستوى TG في الكبد تثبط من إنتاج (ApoB) وتسبب زيادة في مستوى VLDL-C وزيادة مستوى الكلوكون والحوامض الشحمية غير الأساسية والتي تؤثر على تنظيم خروج الـ VLDL-C من الكبد وهذا يتفق مع ما وجدته كل من (Giedre وآخرون، 2005؛ Magkos وآخرون، 2006؛ Dobiasova & آخرون، 2009).

ويعد ارتفاع TG و VLDL-C من عوامل الخطورة المستقبلية للأمراض القلبية والسكري وهذا ما أيده (Reaven & Laws، 2008؛ Jungner & آخرون، 2006).

على الرغم من أن ارتفاع مستوى الشحوم الثلاثية كعامل خطورة مستقل لا يزال مثيراً للجدل ، إلا إن ارتفاع الشحوم الثلاثية يعد عنصراً مهماً من عناصر متلازمة الأيض بما في ذلك مقاومة الأنسولين ، فرط الشحوم بعد الأكل ، وفرط السكرية ، وفرط الأنسولين ، وإنخفاض HDL-C ، وارتفاع LDL-C المنخفض الكثافة وزيادة أكسدة LDL-C والسمنة (Laws & Reaven، 2008؛ Jungner & آخرون، 2006).

## الاستنتاجات Conclusion

### نستنتج من الدراسة الحالية:

- ١- وجود ميل للبدانة لدى جميع المرضى والأصحاء جميعاً من خلال تقدير معامل كتلة الجسم .
- ٢- إرتفاع مستويات الكلوكوز لدى جميع المرضى مما يرفع من قيم Malondialdehyde (MDA) والتي تعد الدليل على إنتاج الأنواع الأوكسيجينية الفعالة Reactive oxygen species (ROS) .
- ٣- إرتفاع مستويات الكولسترول والدهون الثلاثية لدى جميع المرضى مما ينذر بحدوث المضاعفات .
- ٤- وجود علاقة إرتباط سالبة غير معنوية بين Malondialdehyde (MDA) و High density lipoprotein (HDL-C) لدى مرضى داء السكري ومرضى إرتفاع ضغط الدم والسكري.
- ٥- أظهرت مجاميع مرضى إرتفاع ضغط الدم وإرتفاع ضغط الدم و السكري إرتباطاً موجباً بين كل من Malondialdehyde و Total cholesterol (TC)، Low density lipoprotein (LDL-C) و Triglycerides (TG) و Very low density lipoprotein (VLDL-C).

## التوصيات

**Recommendations**

١. دراسة مستويات إنزيمية وهرمونية مقترنة بإرتفاع ضغط الدم مثل إنزيم الرنين Renin والألدوستيرون Aldosterone.
2. دراسة علاقة أمراض السكري وأرتفاع ضغط الدم مع الأمراض الأخرى كأمرض القلب وأعتلال الكلى وقياس نسبة عامل تصلب الشرايين .
3. إجراء دراسات حول تأثير فرط الأوكسدة لدى مرضى القلب والتصلب العصيدي والمتضمنة قياس Superoxide dismutase ، Glutathione peroxidase ، Catalase ، GSH .
4. عدم استخدام طريقة قياس الكلوز المباشرة عن طريق الأشرطة لعدم الحصول على نتائج دقيقة.

## المصادر والمراجع

المصادر العربية

- أبو زينة ، سامح (٢٠٠٠). موسوعة الأمراض الشائعة ، دار أسامة للنشر والتوزيع، الأردن.
- ابو صالح، محمد صبحي ; عوض: عدنان محمد. (1983).مقدمة في الاحصاء . دار جون وايلي وابنائهم للنشر، ١٦٥، ١٩٢-١٩٤، ١٩٨، ٢٠٠.
- إسماعيل، بقاء حازم ; رشيد محمد رشيد و سليمان عجاج عبد الله (٢٠١١) . دراسة مستوى أنواع الدهون الكاملة والأنسولين لدى مرضى السكري الغير معتمد على الأنسولين .مجلة تكريت للعلوم الصرفة .مجلد ١٦ العدد الأول .
- الدليمي: أحمد ظاهر محمود (٢٠١٤) . تأثير الجهد التأكسدي على بعض المعايير الدموية وفيتامينات E،D وC لدى مرضى كثرة الحمر.رسالة ماجستير، كلية التربية للعلوم الصرفة ،جامعة ديالى .
- الدوري،لمى حسين (١٩٩٨) . التغيرات البايوكيميائية للمرضى المصابين بالسكر وضغط الدم . رسالة ماجستير، كلية اتربية ابن الهيثم، جامعة بغداد.
- الحكاك ، زيد مكي محمد حسن (٢٠١٠) . دراسة بعض معايير الدم الفسلجية والكيموحيوية لدى مرضى داء السكري غير المعتمد على الأنسولين في محافظة النجف الأشرف .مجلة تكريت للعلوم الصرفة، المجلد الثاني، ٤٧ - ٥٦ .
- العيسوي، عبد الرحمن (٢٠٠٠). الأضطرابات النفسجسمية ، دار الراتب الجامعية ، ط١ بيروت .

- **حسين، حسين** فالح (٢٠٠٥) . الخصائص العصابية لمرض ارتفاع ضغط الدم . مجلة القادسية ، المجلد لثامن : العددان ٣-٤ .
- **حسين:** علاء فراك ، فردوس عباس جابر ; أحمد غضبان ثعبان (٢٠١٢) . دراسة مستوى الليبيدات والبروتينات الشحمية لمرضى داء السكري ( النوع الثاني ) في محافظة القادسية . مجلة جامعة كربلاء ، المجلد الأول : ١٣٥ - ١٤٦ .
- **حميد:** رفاه رزوق ، عثمان رشيد حميد ، نور محمد ثابت ; نور عصام عبد الرزاق (٢٠١٣) . دراسة كيموحيوية لوظائف الكبد لدى مرضى السكري من النوع الثاني والمصابين بضغط الدم الشرياني . مجلة جامعة الأنبار، المجلد السابع: ١٩٩١-٨٩٤١ .
- **طه:** نهلة كمال سعيد(٢٠٠٥) . دراسة بعض المتغيرات الكيمياوية الحيوية والفسلجة العصبية فيمرضى داء السكر في مدينة تكريت وضواحيها. رسالة ماجستير، كلية التربية للبنات - جامعة تكريت .
- **محيي الدين، خير الدين، يوسف وليد حميد ،** وتوحله سعد حسين(١٩٩٠) . فسلجة الغدد الصم والتكاثر في الثدييات في الطيور، دار الحكمة للطباعة والنشر، الموصل.
- **مهدي ، نجلاء صالح (٢٠٠٩) .** دراسة بعض المعايير الكيميوحيوية لمرضى داء السكري الوافدين الى مستشفى الحكيم في أولمحافظة النجف الأشرف . المجلد الأول، العدد الثاني.



المصادر الأجنبيةA

**Ahmed** , R.G. (2005). The physiological and biochemical effects of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. Medical J. of Islamic World Academy of Sciences., 15: 31-42.

**Alassane** , D. ;Fatou, C. ; Fatou, G.T. ;Fatou, D. ; Oumar, T.F.A. ;Ndéné S.G. ;Philomène , L.S. ;Diop ,S.N.andMéïssa, T.(2014). Serum lipids and oxidized low density lipoprotein levels in sickle cell disease: Assessment and pathobiological significance. J.A. B. R.,8:39-42.

**Ali** ,W.J.H. ; Ali , R.K.and Al fallouji, S. (2013). Comparative study oxidative stress in diabetes mellitus. J. Baghdad for Sci ., 10:189-197.

**Alter**, M.L.;Kretschmer , A.;Websky , K.V.;Tsuprykov, O.;Reichetzeder, C.;Simon A.;Stasch, A. andHoher, B.(2012). Early Urinary and Plasma Biomarkers for Experimental Diabetic Nephropathy.Am J. Kidney Dis.,58:659-671.

**Al- Mukhtar** , S.B.; Al-Hama R.Y. and Al-Naemi, A.H.(2006). Obesity and lipid profile in type2 diabetics .J.Tikrit . Med., 1:15 – 21.

**Al-Nozha** , M.M.; Abdullah, M.;Arafah ,M.R.and Khalid, M.Z. ( 2007). Hypertension in Saudi Arabia. J.Saudi Med., 1: 77- 84.

**Al-Naily** , F.H.A.( 2008). The Effect of Obesity on Blood Pressure. College of Medicine University of Al-Qadisiya,Iraq. VOL. 4 No.6 .

**Al-Rikaby** , A.A. ; Al – Shamma K.J. ;Majeed, I. A. and Hamondi S.(2011) .Possible Augmentive Effect of Antioxidant Vitamin C in Patients with Essential Hypertension Treated with Amlodipin or Enalapril.Iraqi J Pharm Sci., Vol.20(1) .

**Al-Rubaey**, F.G.H.; Al-BazzazA, .R.A.and. Al- Shamma, G.A(2007). Oxidized lipoproteins in hypertensive patients on different modalities of TreatmentI.Iraq Acdm Sinc J., 5:57-64.

- Al- Hamadani, R. Y.** (2002). Pattern of Dyslipidemiin diabetic patients. J. Basic Med.,2: 107-110.
- American Diabetes Association.**(2012). Standards of Medical Care in Diabetes.J.Diabetes Car.,35: 11-63.
- American Diabetes Association.**(2013). Standards of Medical Care in Diabetes. J. Diabetes Car.,35: 11- 66.
- American Diabetes Association**(2014).Standards of Medical Care in Diabetes . J.Diabetes Car .,37:2557–2564.
- American Diabetes Association** (2006) . Diagnosis and classification of diabetes mellitus. . J. Diabetes Car., 29: 43–48.
- American, Diabetes Association**(2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Melltus. J. Diabetes Care.,33: 62–69.
- American Diabetes Association** ( 2011). Standards of medical care in diabetes .J. Diabetes Care ., 34: 11 – 61.
- Ames , R.P. and Hill P.** (1976). Increase in Serum-Lipids During Treatment of Hypertension with Chlorthalidone. Lancet., **1** : 721.
- Andrews, R.C.; Cooper, A.R. and Montgomery, A.A.** (2011). Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the early ACTID randomised controlled trial. (**Articles**),. 378:129-39.
- Anderson,T.G.;Grégoire, G.;Hegele, R.A.; Couture, P.; Mancini, J.; McPherson, R.; Francis, G.A.; Poirier, P.; Lau, D.C.; Grover S.;Genest, J.;Carpentier, A.C.;Dufour, R.; Gupta,M.;Ward, R.;Leiter, L.A.;Lonn,E.;Ng, D.S.; Pearson,G.J.;Yates,G.M.;Stone,J.A.and Ur, E.**(2013). Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of

---

Cardiovascular Disease in the Adult .Canadian J. Cardiology, 29 : 151–167 .

**Atlas** , S.A. (2007). The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition . Supplement to J. M. C. P., 13:8, S-b.

**Awad**, S.m.; AL-Zaqroot, H.;Sarhan, Y.T. and Mohammed, H.K. (2013). Association Between Body Mass Index and Blood Pressur In Healthy Adults At Al-Ramadi City . J. Al-Anbar Medical .,11:55-61.

## **B**

**Barrera** , G; Pizzimenti , S .; and Dianzani , M . U . (2000) . Lipid peroxidation control of cell proliferation cell differentiation and cell death., 29 : 1 -8 .

**Barwnlee** ,M. (2005).The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes., 54: 1615-1625.

**Baigent** , C.;Keech, A. and Kearney, P.M. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Participants in 14 randomized trials of statins. Cholesterol treatment trialists collaborators., 366: 1267-1268.

**Ballen** , C .; Healey, M .; Wilson, M .;Tobler, M .;Wapstra, E . and Olsson M . ( 2011 ) . Net superoxide levels steeper increase with activity in cooler female and hotter male lizards . J . E. B ., 215 : 731 – 735 .

**Beckman**, J.A.;Goldfine, A.B. and Giridon, M.B.; Garrett, L.A. ( 2003). Oral antioxidant therapy improves endothelial function in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Am J. Heart CirePhysiol., 285: 2392- 2398.

**Biale**y, **J.M.**(2013). Insulin Resistance and Muscle Metabolism in Chronic Kidney Disease. Rev. Article ID 329606., 14 page.

- 
- Blokhina, O .;**Virolainen, E . and Kurt, V . F . (2003). Antioxidants oxidative damage and oxygen Deprivation stress. Rev . oxf . J ., 91 : 179 – 194.
- Block , J.H. and Beale, J.M. (2004) .** Text book of organic medical and pharmaceutical chemistry. 6<sup>th</sup>ed Lippincott williams and wilkins: 657-660.
- Bishop , M.;**Duben – Engel Kirk ,J. and fody, E. ( 2000) .Clinical chemistry 4th ed ., Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, USA., PP . 220 – 221.
- Bianchi ,C. and Marchetti, P. (2007).** Beta-cell function and anti-diabetic pharmacotherapy. Diabetes Metab Res. Rev.,23: 518–527.
- Bramlage, P. ;**Pittrow, D. ;Wittchen, H.V. ;Kirch, W. ;Boenlers; Lehnert, H; Hoefler,M.; Unger,T and Sharma ,A.M. (2004). Hypertension in over weight and obese primary care Patients is highly prevalent and poorly controlled . Am .J. Hypertens., 17:904-910.
- Bangalore,S.;** Messerli , F.H. ;Wun, C.C. ; Zuckerman, A.L. and Demicco, D.(2010). For the treating to new targets steering committee and mvestigators,2010 J-Curve revisited : an analysis of the treating to new targets (TNT) trial . Eur.Heart J.,31:3897-2908.
- Brownlee, M. (2001).** Biochemistry and molecular biology of diabetic complications. Nature., 414: 813-820.
- Boullier, A. ;** Bird, D.A. ; Chang, M.K. ; Dennis,E.M. ; Friedman,P. ; Gillotre-Taylor K. ; Hörkkö S. ; Palinski W. ; Quehenberger, O. ; Shaw, P. ; Steinberg ,D. ; Terpstra,V. and Witztum ,J.L. (2001). Scavenger receptor, oxidized LDL, and atherosclerosis. Ann NY AcadSci., 947: 214-22.
- Burtis, A . and Tietz, N. W. (1999).** Clinical Guide to Laboratory Tests, 3<sup>rd</sup>. AACC.

---

**Buccolo** , G. .( 1973).Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. Clin Chem., 19: 476-482.

## C

**Carlos**, J. ; Jane, F.( 1999). Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. J. Hypertension., 34: 943-949.

**Castelli** , W.P. ( 1992) . Epidemiology of triglycerides : a view from Farmingham . Am J., 70: 3- 9.

**Ceriello** , A. and Mota, E. (2004). Arteriosclerosis , Thrombosis , and vascular Biology . J. American Heart Association., 24: 816 - 823.

**Ceriello**, A (2000). Oxidative stress and glycemic regulation, Metabolism. J. American Heart Association., 49: 27–29.

**Chobanian** , A.V.; Bakris, G.L.; Black, H.R.; Cushman, W.C.; Green, L.A.; Izzo, J.L.J., Jr.; Jones, D.W.; Materson, B.J.; Oparil, S.; Wright, J.T., Jr. and Roccella, E.J. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention , Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure . Rep. JAMA., 2:197-290.

**Cheng**, Z . Y .; and Li, Z . Y . (2007). What is responsible for the initiating chemistry of iron – mediated lipid peroxidation an update . Chem . Reviews ., 3 : 748 – 766 .

**Cooper** – Denoff, R.M. ; Gong, Q.; Handberg, E.M.; Bavry, A.A.; Denardo, S.J. and Bakris, G.L. (2010). Tight blood pressure control and Cardiovascular among hypertensive patients with diabetes and coronary disease . JAMA., 1:61 – 68 .

**Cooper**, M.H.; Iverson, S.J. and Heras, H.(2005). Dynamics of blood chylomicron fatty acids in a marine carnivore: implications for lipid metabolism and quantitative estimation of predator. diets., 175: 133–145.

**Chen**, A.F.; O'Brien, T. and Katusic, Z.S.(1998). Transfer and expression of recombinant nitric oxide synthase genes in the cardiovascular system. *National Library Medicine* .,276-86.

**Cumming**, M. H.; Watts, G. F.; Umpleby, A. M.; Hennessy, T. R.; Naoumora, R. N.; and Slarin, B. N.; (1995). Increased hepatic secretion of very- low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM,38: 959-967.

**Cummingham** , F.G.; Norman , F.G.; Kenneth, S. (2005) Hypertensive disorder in pregnancy. *Williams Obstetrics*, 22st Edition, Mc. Graw Hill .,761-764.

## D

**Daniels** , S.R.(2012). Obesity, Vascular Changes, and Elevated Blood Pressure. *J. Am CollCardiol.*,25:2651-2652.

**Dalia**, S.h. Al-owiadi, Al-Khayat T. H. and Al-Rubaiee, B.J.( 2012) . The Relationship between Insulin Resistance and Oxidative Stress in Pre-eclamptic Women in Babylon Governorate. *Medical Journal of Babylon* ., 9: 526-544

**Digiesia** ,V.;Oliviero,C.;Gianno,V.;Fiorillo, C.; Rossetti ,M.;Lenuzza, M.;Oradei, A.;Nassi, P.( 1997). Reactive metabolites of oxygen, lipid peroxidation, total antioxidant capacity and vitamin E in essential arterial hypertension.*Clin-Ter.*, 11: 515-559.

**Diabetes**,Care .( 2009). Inter national Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes.,32:1327 –1334.

**Donald** , D. and Heistad A. (2006).Oxidative stress and vascular disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology., 26: 689-694.

**Dobiasova** , M.;Stribrna, J.; Sparks, D.L.; Pritchard, P.H., and Frohlich, J.J. (2009). cholesterol esterification rate in very Low density Lipoprotein and Low density Lipoprotein depleted plasma and relation to high density Lipoprotein subspecies , sex , hyperlipidemia , and Coronary artery Disease.ArteriosclerThromb., 11: 64-70.

**Droge** , W. (2002). Free radical in the physiological control of cell function. P. Rev., 82: 47-95.

**Durlach** ,V. ; Atlia, N. ; Zahouani, A. ; Leutenegger, M. and Girard, A.(1996). Lipid disorders. Atherosclerosis.,120: p155-165.

## E

**Eberechukwu** , L.E.;Eyam, E.S. and Nsan, E.(2013). Types of Obesity and Its Effect on Blood Pressure of Secondary School Students in Rural and Urban Areas of Cross River State, Nigeria., 3:60-66.

**Egan** , B.M.; Zhao, Y. and Axon, R.V.N.( 2010). US trends in prevalence awareness treatment control of hypertension ,1988-2008, JAMA .,303:2043- 2050.

**Ehud** , G.; Paolo, V.; Fabio, A. and Glanpaolo, R. (2011). Diuretic Treatment of Hypertension. Diabetes care.,34:313-319.

## F

**Fagyas**, M.;Úri, K.;Siket, I.M.;Daragó, A.;Boczán, J.;Bányai, E.;Édes, I.; Papp ,Z.andTóth , A.(2014). New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) I:Endogenous Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibition., PLoS One. 9(4): e93719.

**Fanhoonne**, A. ;Eschwege, E.;Cambien, F.; Richard, J.L. ( 1989) . Hypertriglyceridaemia as arisk factor of coronary heart disease mortality in subject with impaired glucose tolerance or diabetes . Results from the 11 year follow up of the paris prospective study . Diabetologia ., 32: 300-400.

**Fasanmade**, O.A.; Okubadej, N.U.(2007).Magnitude and gender distribution of obesity and abdominal adiposity in Negerians with type2 diabetes mellitus . Niger J. clin pract.10:52-57.

**Flegal** , K.M.;Kit, B.K.;Orpana, H.;Graubard, B.I.(2013). Association of All-Cause Mortality with Overweight and Obesity Using. Standard Body Mass Index Categories. JAMA., 309: 71 – 82.

**Fossati** , P.(1982). Clin. Chem., 28(10): 2077-2080.

**Friedrich**, C. and Luft A. (2001). Mechanismsand cardiovascular damage in hypertension. Hypertension.,37: 594-598.

**Fulks** , M ; Stout , R . L ; Dolan , V.(2009). Association of cholesterol, LDL, HDL, Cholesterol/HDL and triglyceride with all-cause mortality in life insurance applicants. J Insur Med., 41:244–253.

## G

**Garvey** , W.T.; Kwon, S. and Zheng, D. ( 2003) . Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. Diabetes ., 52: 453-462.

**Geraldes**, P. and King, G.L.(2010). Activation of protein kinase C isoform and its impact on diabetic complications. Circ Res., 106: 1319-1331.



**Gerd** , A. (2004) . The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. .Institute for Clinical Chemistry and laboratory medicine . University of Munster , West Germany .

**Grund**y , S.M. ( 1995) .Atherogenic dyslipidemia: lipoprotein abnormalities and implications for therapy. Am J. Cardiol., 75: 45-52.

**Giedre**, V.;Pajauta, P.; Irena, N.;Juozas,Z.; Ona,V.A. (2005).The relationship between blood serum Lipids and periodontal condition. Baltic Dental and Maxillofacial J.,8: 96-100.

**Giugliano** , D.;Ceriello, A. and Paolisso, G .(1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes care ., 19: 257 – 267.

**Goldin** , A.; Beckman, J.A. and Schmidt, M.A. (2006). Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation., 114: 597-605

**Goraca** , A. and Skibska, B.(2005). Plasma antioxidant status in healthy smoking and non-smoking men .,10:106 - 301.

**Goycheva**, p. ;Gadjeva, V and Popov, B.(2006). Oxidative stress and its complications in diabetes mellitus. Trakia Journal of Sciences., 4:1-8.

**Guerra** , R.L.F. (2013). Comment on: Relationship between lipid and hematological profiles and adiposity in obese adolescents . Rev Bras Hematol Hemoter., 35:153-154.

## H

**Hansel**, B.;Giral, P.;Nobecourt, E. and Chantepie, S.( 2004) . Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high density lipoprotein in particles displaying impaired antioxidative activity. J. Clin Endocrinal Metabolism., 89: 4963-4971.

- 
- Harberland**, M.E.; Fong, D. and Cheng, L. ( 1988).Malondialdehyde altered protein occurs in atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Science ., 241: 215-218.
- Haidar** , A. N.;Abood, R. H. and Hashim, M. K.(2009) . Effects of Atenolol, Captopril, and Their Combination onOxidative Stress in Hypertensive Patients. Iraq Acdm Snic J., 6:1-2.
- Hasan**, O.A.; Al- Hammammi, F.A.( 2012). Comparative Study of LisinoprilTelmisartan Effects on Oxidative Stress in Diabetic type2 Hypertensive Patients . Raf . J. sci ., 23: 34 – 44.
- Halliwell** , B. and Whiteman, M.( 2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture. Br J Pharmacol., 142: 231-255.
- Hall** , J.E.; Silva, A.A.;Carmo, G.M.;Dubinion, J.;Hamza, S.;Munusamy, S.; Smith, G. and Stec, D.E.(2010). Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins.J.Bio. chem. vol., 285:17271–17276.
- Halliwell** , B . (2009). The wonderings of a free radical . Free RadicBiol Med ., 46 : 531 – 542 .
- Halliwell**, B . (1994). Free radicals antioxidants and human disease curiosity , cause or consequence . Lancet .,344 : 721 – 724 .
- Haffner**, S.M.; Am. J. cardiol. (1999).83: 17-21.

**Haward, B.V.** (1999) . Study about the effect of insulin on lipid profile. *Am.J. Cardiol.*,84: 28-31.

**Health Care Guideline**(2014). Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. by Institute for Clinical Systems Improvement : p(6).

**Hongfang ,L.u.;Koshkin,V.;Allister, E.M ;Gyulkhandanyan, A.V. and Wheeler, M. B.** (2010). Molecular and Metabolic Evidence for Model of Mitochondrial Defects Associated With B-Cell Dysfunction in a Mouse Type 2 Diabetes . *Academic J.*,2:448-459.

**Howard, D. J.; Ota, R. B.; Briggs, L. A.; Hampton, M. and Pritsos, C. A.** (1998). Oxidative Stress Induced by Environmental Tobacco Smoke in the Workplace Is Mitigated by Antioxidant Supplementation. *Cancer Epidem. Biomar.*, 7: 981-988.

**Huijberts, M.S.P.;Schaper, N.C. and Schalkwijk, C.G.**(2008). Advanced glycation end products and diabetic foot disease. *Res. Rev.*, 24:19-24.

**Hybertson , B . M .;Gao, B .; Bose, S . K . and Mcord, J . M .**(2011) . Oxidative stress in health and disease the therapeutic potential of Nrf<sub>2</sub> activation . *Mol Aspects Med .*, 32 : 234 – 246 .

## I

**Inoguchi, T.;Battan, R.; Handier, E. and Sportsman, J.R.**(1992). Preferential elevation of protein kinase C isoform beta 11 and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemia control by islet cell transplantation. *ProcNatlAcadSci USA .*, 89:11059-11063.

**Inzucch, S.E.;Bergenstal, R.M.;Buse , J.B.; Diamant, M. ; Ferrannin, E.;Nauck,M .;Peters, A.L.;Tsapas and Matthews,D.R.**(2012).Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach . *Diabetes Care.*,35: 1364-1379.

**J**

**James, L.R.; Tang,D.;Ingram,A.;Ly,H.;Thai, K.;Cai, L. and Scholey, J.W.(2002).**Flux Through the Hexosamine Pathway Is aDeterminant of Nuclear Factor B–Dependent Promoter Activation. *Diabetes.*,51:1146-1156.

**Jane, A. and Joseph, L. ( 2005).**Oxidative enzymopathies and vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*, 25: 1332-1340.

**Jellinger, P.S.; Smith, D.A.; Mehta, A.E.;Handelsman, Y. and Shepherd, M.D.(2012).** American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine Practice.*,18:1-78.

**John,S. and Schmieder, R.E. (2000).** Impaired endothelial function in arterial Hypertension and hypercholesterolemia. *J. Hypertens.*, 18 : 363-374.

**Jungner, I. ;Sniderman, A.D. ;Furberg, C.;Aastveit, A.H. ;HolmeIwalldius, G. (2006).** Does Low-density Lipoprotein size add to Atherogenic Particle number in predicting the risk of fetal Myocardial infarction. *Am J.Cardiol.*, 97: 943 –946.

**K**

**Kaplan, A.(1984).** Triglycerides. *ClinChem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton.*, 437 and *Lipids* 1194-1206.

**Karpe, F.;Dickmann, J.R. and Frayn, K.N.(2011).** Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation. *Diabetes.*,10: 2441-2449.

- Karaman, U.;**Celik, T.;Kiran, T.R.;Colak, C. and Daldal, N.U. (2008). Malondialdehyde, glutathione, and nitric oxide levels toxoplasma gondii.Korean J. Parasitol.,4:293-500.
- Kanda, E.;** Ai, M.; Okazaki, M.; Maeda, Y.; Sasaki, S, and Yoshida, M.(2013). The association of very-low-density lipoprotein with ankle-brachial index in peritoneal dialysis patients with controlled serum low-density lipoprotein cholesterol level.J. BMC Nephrol., 14:140-212 .
- Kamiguti, A . S .;**SerranderL, and Lin, K .Harris, R.J., Cawley, J.C.;Allsup, D.J.;Slupsky, J.R.; Krause, K.;Zuzel, M.(2005). Expression and activity of NOXS in the circulating malignant B cell of hairy cell leukemia . J . Immunol ., 12 : 8424 – 8430 .
- Katarzyna, S.;** Helena, D. and Jerzys, T. (2006). Lipid profile evaluated in patients with type 2 diabetes on oral hypoglycemising treatment., 1: 60 .
- Ker, J.A.**(2012). Beta blockers and their combinations in the management of hypertension .Rev.Artical ., 54:409-410.
- Kent, B . N .;**Salichos , L .; Gibbons, J . G . ;Antonis, R .; Irene, L . G .; Michael, E . C . and Seth, R . B. (2011). Complete Bacteriophage Transfer a Bacterial Endosymbiont (Wolbachia) Determined by Targeted Genome Capture . Gen Biol ., 3 : 209 – 218 .
- Kestelein, J.J.,** Ordovas, J.M.;Wittekoek, M.F. and Pimstona, S.(1999) . Two common mutations in lipoprotein lipase: accumulative analysis of their influence on plasma lipid and lipoprotein in men and weman. Clinical Genetics., 56: 297-305.
- Kidney, International** (2012).KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. J. Inter. Soc. of Nephrology.2: I S S U E 5 .

**Kikobori, H.;**Nangaku, M.;Navar, L.G.; and Nishlyama, A.(2007).The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacological Rev.*,59:251-287.

**Korner, A.;** Pataki, V.;Dobas, M.;Madaesy, L.;Miltenyi, M. and Tulassay, T. (2008) . Post-trans plant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatric Transplantation .*, 12:643-649.

**Kotsis, V.;**Stabouli, S.;Papakatsika, S. Rizos, Z. and Parati, G.(2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research.*,33:386-393.

**Kolm-Litty V.;** Sauer, U.;Nerlich,A. and Lehumann, R.(1998). High glucose induced transforming growth factor beta 1 production is mediated by hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest.*, 101:160-169.

**Koehler, C.;** Benke , I and Hanefeld, M. (2007).Comparison of the prevalence of the metabolic syndrome by WHO, AHA/ NHLBI and IDF definitions in a German population with type2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study . *Horm Meta Res.* 39:632-635.

## L

**Laakso, M.;**Voutilainen, E.;Sarlund, H. Aro, A. and Pyorala, k.(1985). lipoproteins in middle-aged non-insulindependent diabetics. *Atherosclerosis.*, 56: 271-281.

**Laakso, M. and Pyorala, K. ( 1990).** Adverse effects of obesity on lipid and lipoprotein levels in insulin dependent and non-insulindependent diabetes. *Metabolism .*, 39: 117-122.

- Lafta, K.;** HadiB.J.andShawky, N.(2010). Systemic Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus : Frequency, Interrelation and Risk Factors. Iraqi J. Comm. Med., 23: 236- 242.
- Laws,A. and Reaven, G.M .** (2008). Evidence For an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL Cholesterol , triglyceride and insulin Concentrations. J. Intern Med., 231:25-30.
- Landon, M.B. ;**Catherine, Y. S.;Elizabeth, T.; Marshall, W. C.; Susan, M. R.; Brian, C.; Ronald, J. W.; Michael, W. V.; Dwight, J. R.; John, M. T. J.; Anthony, S.; Patrick, C.; Margaret, H.; George, S.; Kristine, Y. L.; Yoram, S.; Alan, M. P.; M.D.; Tolosa , J.E.; and Anderson, B.J.(2010). A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes.,361: 1339–1348.
- Langer, O.;**Yogev, Y. Most, O. and Yexakis, E.M.J.(2005) . Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J. Obstet Gynecol., 192:989–997.
- Lavie,C.J.;**Milani, R.V. and Ventura, H.O.(2009). Obesity and cardiovascular disease—risk factor, paradox, and impact of weight loss . J. Am Coll Cardiol., 53:1925-1932.
- Leosdottir, M. ;**Will,enneirner R.; person, M. and Nilsson, P.M. (2011). The association between glucometabolic disturbances traditional cardiovascular risk factors and self- rated health by age and gender : across – sectional analysis with the malmo preventive project. Cardiovascular Diabetology.,10:118.
- Li, C.;** Anne, E. ;Bunner and John, J. (2013). From Animal Models to Clinical Practicality: Lessons Learned from Current Translational Progress of Diabetic Peripheral Neuropathy. Chapter 2. DOI: 10.5772/55364.
- Libby P.** (2002). Lipid – Lowering therapy stabilized plaque , reduces events by limiting inflammation . Am J Manag Car. ,11: 4.

**Lipinski, B .** (2011) . Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease . *Oxidative Med Cell Longev* .,1-9 .

**Luehr, D.;** Woolley, T.; Burke, R.;Dohmen, F.; Johnson, H. R.;Kerandi, H.; Margolis, K.; Marshall, M.; O'Connor, P.; Pereira, C.; Reddy, G.;Schlichte, A. and Schoenleber, M.(2012). Hypertension Diagnosis and Treatment. Fourteenth Edition.1-13.

## **M**

**Mancia , F.R.;**Narkiewicz, K.; Redon, J.;Zanchett, A.;Bohm, M.;Christiaens, T.;Cifkova,R.;Backer, G.D. ;Dominiczak, A.;Galderisi, M. ;Grobbee, D.E.;Jaarsma, T.;Kirchhof, P. Kjeldsen, S.E.; Laurent, S.;Manolis, A.J.; Nilsson. P.M.;Ruilope, S.M.;Waeber, B. and Zannad, F.(2013).The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) . *J. Hypertension* ., 31:1281–1357.

**Marbut, M.M.;**Majeed, B.M.; Rahim, S.M. and Yuusif, M.N.(2009). Estimation of malondialdehyde as oxidative factor & glutathione as early detectors of hypertensive pregnant women. *Am J.Nephrol* ., 15:63-69.

**Mancia,G. ;** Backer, G.;Dominiczak, A.;Cifkova, R. and Fagrd, (2007). Guidelines for the management of arterial hypertension : the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) . *J. Hypertens* ., 6 : 1105 – 1187 .

**Majeed, H.M. ;** Ali, N.M. and Ibraheem, J.K.( 2013). Lipid Peroxidation , Lipid profile and Vitamins A, E in Type II Diabetes Mellitus. 4:1-9.

**Magkos, F.;** Bruce, W.; Patterson, and Bettua, M. (2006). No effect of Menstrual Cycle phase on basal very Low density Lipoprotein triglyceride and a polipoprotein B – 100 Kinetics . *AmJ.PhysiolEndocrinolMetab.*, 291: 1243 -1249.



- Mascia, F.;** Denning, M.;Kopan, R. and Yuspa, S.H.(2012). The black box Illuminated: Signals and Singnaling. Jornal of Investigative Dermatology.,132, 811–819; doi:10.1038/jid.2011.406.
- Mallat, S.G.** (2013). Dual renin-angiotensin system inhibition for prevention of renal and cardiovascular events: do the latest trials challenge existing evidence. Mallat Cardiovascular Diabetology., 12:108.
- Manu, A.;**Shyamal, K.; Sunil, G. and Sandhu, J. S.(2007). A study on lipid profile and body fat in patientwith diabetes mellitus. Anthropologist .,4 : 295- 298.
- Mckenney, J. M.** (1993).Understanding and treating dyslipidemia associated with noninsulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. Pharmacotherapy .4:340-52.
- Meiattini, F.** (1978). The4-hydroxybenzoate/4-aminophenozone Chromogenic System.J.Clin Chem., 24 : 2161-2165.
- Metzger, B.E.;**Gabbe, S.G.;Persson, B.; Buchanan, T.A.; Catalano, P.A.;Damm, P.; Dyer, A.R.;Leiva, A.;Hod, M.;Kitzmiler, J.L.; Lowe, L.P.; McIntyre, H.D.; Oats, J.J.; Omori, Y. and Schmidt, M.I.(2010) . International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care .,33:676–682.
- Miller, M.;** Stone, N.J.;Ballantyne, C.; Bittner ,V.;Criqui,M.H.;Ginsberg, H.N.; Goldberg,A.C.;Howard, W.J.; Jacobson, N.S.;Kris-Etherton, H.N.;Lennie, T.A.; Levi, M.;Mazzone,T.andPennathur, s.(2011).Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. American Heart Association., ISSN: 1524-4539.

**Miller, R.A.;** Britigan, B.E. (1997). Role of oxidants in microbial pathophysiology. *Clinical Microbial Rev.*, 1: 1-18.

**Moody, A.**(2012). Adult anthropometric measures, overweight and obesity., vol 1 | chapter 10.

**Motta, M.;** Bennati, E. and Ferlito, L.( 2008). Insulin resistance (IR) in older age. *Arch Gerontol Geriatr.*, 46: 203-209.

**Mozaffarian, D.;** Roger, V.L.; Benjamin, E.J.; Berry, J.D. ;Blaha, M.J.; Ford, E.S.; Fox, C.S.; Franco, S.; Fullerton, H.J.; Gillespie, C.; Hailpern, S.M.; Heit, J.A.; Howard, V.H.; Huffman, M.D.; Judd, S.E.; Kissela, B.M.; Kittner, S.J.; Lackland, D.T.; Lichtman, J.H.; Lisabeth, L.D.; Mackey, R.H.; Magid, D.J.; Marcus, G.M.; Marell, A.; Matchar, D.B.; McGuire, D.K.; Mohle, E.R.; Moy, C.S.; Mussolino, M.E.; Neumar, R.W.; Nichol, G.; Pandey, D.K.; Paynter, N.P.; Reeves, M.G.; Sorlie, P.D.; Stein, J.; Towfighi, A.; Turan, T.N.; Virani, S.S.; Wong, N.D.; Woo, D.; Turner, M.B.; (2014). Heart disease and stroke statistics. update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* , 129:e28-e292.

## N

**National,** Institute of diabetes and digestive and kidney diseases.(2014). High Blood Pressure and Kidney Disease. NIH Publication No., 14-4572.

**Naito, H.K. and Kaplan, A .** ( 1984). Cholesterol. *Clin Chem The C.V. Mosby Co.* St Louis. Toronto. Princeton. 437: 1194-11206.

**Naito, Y .;** Lee, M .; Kato, Y .; Nagai, R .; and Yonei, Y . (2010). Oxidative stress markers . *J . Soci . Anti – Aging . Med .* , 7 : 36 – 44 .

**Nathan, D.M.** (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes . *Diabetes care .* , 32: 1327–1334.

**Nedecky, B.R.;** Nejdil, L.; Gumulec, J.; Zitka, O.; Masarik, M.; Eckschlager, T.; Stiborova, M.; Adam, V. and Kizek, R. (2013). The Role of Metallothionein in Oxidative Stress. *International J. Molecular Sciences.* ISSN 1422-0067. doi:10.3390/ijms14036044.

- Neaton, J.D.** and Wentworth, D.(1992). Serum cholesterol, blood pressure cigarette Smoking and death from coronary heart disease . overall finding and difference by age for 316099 white men. Multiple risk factor intervention group., Arch intern Med .152:56-64.
- Nhanes, A.** (2007)Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.Diabetes Care.,20: 1183-97.
- Nice** .(2002). National Institute for Clinical Excellence. Management of Type II diabetes-renal disease. Prevention and early management .Inherited clinical guideline .11-20., London [http:/ www. Niceorg.uk/](http://www.Niceorg.uk/)Accessed.
- Niki, E** . (2008) . Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers.Biofactors., 34 : 171 – 180 .
- Nicole, G.L.** and Nicholas, S.L. (2005), Risk of Myocardial Infarction Attributable to Elevated Levels of Total Cholesterol among Hypertensives, American J. Hypertension., 18 : 759-766.
- O**
- Okoduwa** , S.I.R. ; Al. Umar, S.I. and Bello, F.(2013). Relationship of oxidative stress with type 2 diabetes and hypertension. Journal of Diabetology., 1:2 , <http://www.journalofdiabetology.org/>.
- Oliveira** , M.I.A.;Souza, E.M.;Pedrosa, F.D.O.;Réa, R.R.,Alves, A.S.C.;Picheth, G.;Rego, F.G.M.(2013). RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. J. Bras Patol Med Lab,49: 97-108.
- Ogden, C.L.;** Carroll, M.D.; Kit, B.K.andFlega, K.M.(2012). Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010. National Center for Health Statistics., 82:1-7 .

- Onderoglu, S.;** Sozer, K.M.; Erbil, R. and Lermioglu, F.(1999).J. pharm pharmacol ., 51 :1305-1312.
- Oparil ,S.** ( 1992). Arterial hypertension. In: James- BW and Loyed H. Smith (ed.). Cecil textbook of medicine, 19th edition. USA, W.B. Saunders Company. 258-266.
- P**
- Pari, L.** and Latha, M. ( 2002) . Effect of cassia auriculata flowers on blood sugar levels, serum and tissue lipids in streptozotocin diabetes. Singapore Med J., 43: 617-21.
- Padalkar,R.K.;**Shinde, A.V. and Patil, S.M.( 2012). Lipid profile, serum malondialdehyde, superoxide dismutase in chronic kidney diseases and type 2 diabetes mellitus. Biomedical Research ., 23 :207-210.
- Poljsak, B.;**Suput, D.andMilisav, I.(2013).Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. Article ID 956792, 11 pages . <http://dx.doi.org/10.1155/2013/956792>.
- Pizzmenti, S .;**Toaldo, C .;Pettazzment, P .;Dianzani, M . U . and Barrera, G . (2010). The " Tow – Faced " effects of reactive oxygen species and the lipid peroxidation product 4 – Hydroxynonenal in the hall marks of cancer . Cancer . , 2: 338 - 363 .
- Prabhakar, N.R.;** Kumar, G.K.;Nanduri, J. and Semenza, G.L.( 2007). ROS signaling in system and cellular responses to chronic intermittent hypoxia. Antioxidant Redox Signal., 9: 1397-1403.
- Pratico, D. ;** Clark, CM. ; andLiun, F. (2002). Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer's disease. Arch Neurol., 59: 972–976.

**R**

- Ranasinghe, C.;**Gamage, P.;Katulanda, P.;Andraweera, N.;Thilakarathne, S. and Tharanga, P.(2013). Relationship between Body mass index (BMI) and body fat percentage, estimated by bioelectrical impedance, in a group of Sri Lankan adults: a cross sectional study. 13:797.doi: 10.1186/1471-2458-13-797.
- Rawi, S.M. ;**Mourad, I. M. and Sayed, D. A. (2011). Biochemical changes in experimental diabetes before and after treatment with mangiferaindica and psidium guava extracts . Int J Pharm Biomed Sci., 2 : 29-41.
- Réjean, Couture and Jean-Pierre G.**(2004). Putative roles of kinin receptors in the therapeutic effects of angiotensin 1-converting enzyme inhibitors in diabetes mellitus.European J of Pharmacology . 467–485.
- Redon, J.;** Olive, M.R.;Tomos, C. ( 2003). Antioxidant activities and oxidative stressby products in human hypertension.Hypertension ., 41: 1096-1101.
- Reddy,K.K.;**RaoA,P.;Reddy,T.P. (1999). Serumvitamins E, A and lipid peroxidation. IndianJ .Biochem-Biophys., 36: 1- 44.
- Redmon, B.;**Caccamo, D.;Flavin, P.;Michels, R.; Myers, C.; O’Connor, P.; Roberts, J.;Setterlund , L.; Smith, S.;Sperl- Hillen, J. (2014). Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. by Institute for Clinical Systems Improvement ICSI: p(6).
- Reece, E.A.**(2010) . The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. J.Matern Fetal Neonatal Med. Mar.,23:199-203.
- Rorsman, P.** (2005). Function and therapy of pancreatic beta-cell in diabetes . British J. Diabetes and Vascular Disease ., 5 : 187-191.

**Ronnemaa, T.;**Laakso, M.;Kallio, V.;Pyorala, K. ;Marniemi,J. andPuukka, P. ( 1989). Serum lipids, lipoproteins andapolipoproteins and the excessiveoccurrence of coronary heart disease innon-insulin dependent diabetic patients. *J. AmEpidemiol .*, 130: 632-645.

**Ruster, C. and Wolf, G.**(2006). Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease. *Am J.SocNephrol.*, 17: 2985–2991; doi: 10.1681/ASN.2006040356.

**Ruckert,M.;** Maier, W.;Mielck, A. and Schipf. (2012). Personal attributes that influence the adequate management of hypertension and dyslipidemia in Patients with type2 diabetes . *Cardiovascular Diabetology .* 11:120.

## **S**

**Sanchez, M. ;**Martin, R. and Sepulveda. (2008). Stress and antioxidant Nitamins in type 2 diabetic patients *RevistaLatinoamericana de hypertension . hypertension.*, 3:166-172.

**Sapna, S.andAlok, M. L.**(2008). A study on lipidprofile levels of diabetics and Non- diabetics among Naini Region of Allahabad . *India.Turk J. Biochem .*, 33:(4): 138- 141.

**Sa mosaa,.(2008).** Oxidative stress in diabetes mellitus. *J.biophysics.*,3:225–235.

**Savarese, G.;** Costanzo, P.; Cleland, J.G.F.;Vassallo, E.; Ruggiero, D.;Rosano, D. and Filardi, P.P.(2013).A Meta-Analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure. ***J. Am Coll Cardiol.***,61:131-142.

- 
- Snezana, M. D. ; Dragana, S. D. ; Danijela, M. C. and Ana, D. O. (2010).** Effects of acute treatment of Vitamin C on redox and antioxidative metabolism in plasma and red blood cell Rats . *Kragujevac . J. Sci .*, 32 : 109 – 116 .
- Sesselberg, T.S.; Klein, J.D. ; O'Connor, K.G. and Johnson , M.S. (2010).** Screening and counseling for childhood obesity: Results from a national survey. *J. Am Board Fam Med.*, 23: 334-342.
- Schnackenberg, C.G. (2002).** Oxygen radicals in cardiovascular-renal disease. *Curr Opin Pharmacol.*, 2: 121-125.
- Schalkwijk, C.G.; Stehouwer, C.D. and Van, H. V.W. (2004).** Fructose mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. *Diabetes Metab Res Rev.*, 20: 369–382.
- Silverstein, J.; Klingensmith, G.; Copeland, K.; Plotnick, L.; Kaufman, F.; Laffel, L.; Dee, L.; Grey, M.; Anderson, B.; Holzmeister, L.A. and Clark, N. (2005).** Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes care.* 28 : 186-212.
- Seino, Y.; Nanjo, K.; Tajima, N.; Kadowaki, T.; Kashiwaga, A.; Araki, E.; Ito, C.; Inagaki, N.; Iwamoto, Y.; Kasuga, M.; Hanafusa, T.; Haneda, M. and Ueki, K. (2010).** Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *J. Diabetes.*, doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00074.
- Shamsa, A.J.M. (2012).** Evaluation of lipid peroxidation, lipid profile and antioxidant status in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus in Najaf . *kufa J. Nursing sciences.*, 2: 143-151.
- Smith, A.W.; Borowski, L.A. ; Liu, B. U.S; Galuska, D.A.; Signore, C.; Klabunde, C.; Huang, T.T.; Krebs-Smith, S.M.; Frank, E.; Pronk, N and Ballard-Barbash, R. (2011).** primary care physicians' diet-, physical activity-, and weight-related care of adult patients. *Am J Prev Med.*, 41:33-42.

- 
- Sung, S. R.N.; Vicki Burt, M.; R.N.; and Qiuping , M.D. (2013).** Hypertension Among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey. No. 133.
- Spitoller, P .; Kern , W .; and Rriner, J . (2001).** Aldehydic lipid peroxidation products derived from linoleic acid BiochimicaBiophysicaActa ., 3 : 188- 208 .
- Swaroop, J.J.;Rajarajeswari, D. and Naidu. J.N.(2012).** Association of TNF- $\alpha$  with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus . Indian J Med Res., 135: 127-130.
- Swash,M. (2002),**Hutchisons clinical Methods ,21 st edition , W.B. saunders.
- Stroke, Association (2012).** High blood pressure and stroke. Factsheet 6, version 1 published September:Website: stroke.org.uk.
- Stammler, J .;Vaccaro, O .;Neaton, J.D. and Wentworth,D.(1993).** Diabetes other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial . Diabetes care .,16:434 - 444.
- Standiford,C.J. ;Vijan, S .;Choe, H.M.; Harrison, R.V. , Richardson C.R. and Wyckoff J.A. (2014).** Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Guidelines for Clinical Care Ambulatory., 734:936-9771.
- Stephen,S.M.; Chung, Eric C.M.; Ho, Karen S.L.; Lam and Sookja, K. C. (2003) .** Contribution of polyol pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress; J. Am Soc Nephrol.,14: 233-236.



---

**Shepherd, J.;**Kastelein, J.J. and Bittner, V. (2008). Investigators Intensive Lipid Lowering with vastatin in patients with Coronary heart disease and Chronic Kidney disease., *J.CollCardiol.*, 51: 1448-1454.

**Stocks, J. and Dormandy, T. L.** (1971). The Autoxidation of Human Red Cell Lipids Induced by Hydrogen Peroxide. *Brit. J. Haematol.*, 20: 95-111.

**Stone, N.J.;** Robinson ,J.; Lichtenstein, A.H.; C. Merz, N.B., Blum, C.B.;Eckel, R.H.; Goldberg, A.C.; Gordon, D.; Levy, D.; Lloyd-Jones, D.M.; McBride, P.; Schwartz, J.S.;Shero, S.T.; Smith, S.C.; Watson, K. and Wilson, P.W.F.(2013). Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. ISSN: 0009-7322.

## T

**Thaman , R.G.andArora, G.P.**(2013). Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology – the discussion goes on. *J. Phys. Pharm. Adv.*,3:48-56.

**Trinder, P.** (1969). *Ann ClinBiochem.*, 6: 24-33.

**Titze, J.;** Dahlmann, A.; Lerchl, K.; Kopp, C.; Rakova, N.; Schröder A. and Luft, F. C.(2014). Spooky sodium balance . *Kidney International.*, 85: 759-767 .

**Tietz, N. W.** (1999). *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3d ed AACC.

**Türkeli, M.;**Bakan, E. ;Akçay, F. (2008). Effect of metformin or gliclazide on lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with diabetes mellitus. *Turkish J. Medical Science.*,6: 545-548.

U

**Uchida, K.** (2003). 4 – Hydroxy – 2 , nonenal : a product and mediator of oxidative stress . Progress lipid . Res ., 42 : 318 – 343 .

**Unwin, N.; Sobngwi, E. and Alberti, K. G.** (2001). Type 2 diabetes: The challenge of preventing a global epidemic . Diabetes Int ., 11: 4 -8 .

V

**Vark, L.C.V., Bertrand, M.; Akkerhuis, K.M.; Brugts, J.J.; Fox, K.; Mourad, J.J. and Boersma, E.**(2012). Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. European Heart J., 33:2088-2097.

**Valko, M .; Leibfritz, D .; Moncol, J .; Cronin, M .T . D .; Mazur , M . and Telser, J .** (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease . J . Biochem . Cell . Biol ., 39 : 44 – 84 .

**Vikramadithyan, R.K.; Hirata, K.; Yagy, H.; Yunying, H.; Augustus, A. and Homma, S.**(2005). Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate heart function in transgenic mice with lipotoxic cardiomyopathy. J. Pharmacol Exp Ther ., 313:586-93.

W

**Wahlqvist, M.L.**(2013). Antioxidant relevance to human health. Asia Pac J Clin Nutr., 22:171-176.

**Wilson, P.W.**( 1998). Why treated dislipidemia. Soudimed J., 19(4): 376-381.

---

**Weber**, M.A.;Schiffrin, E.L.;White,W.B.; Mann, S.;Lindholm, L.H.; Kenerson, K.G.; Flack, J.M.; Carter, B.L.;Materson, B. J.; Ram, V.S.; Cohen, D.L.; Cadet, J.C.; Charles, R.R.;Taler, S.;Kountz, D.; Townsend, R.R.; Chalmers, J.; Ramirez, A.J.;Bakris, G.L.; Wang, G.; Schutte, A.E.;Bisognano, J.D.;Touyz, R.M.;Sica, D. and. Harrap, S.B.; (2013). Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the CommunityA Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J. Clinical Hypertension.,16:14-46.

**World**, Health Organization .(2004). Global Database on Body Mass Index Technical. Report Series, Geneva.

**Wright**,J.D.; Hughes, J.P.;Ostchega, Y.; Yoon, S.S.; and Nwankwo, T.(2011). Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure in AdultsAged 18 and Over in the United States, 2001–2008. Natl Health Stat Report.,25:1-22.

## X

**Xia**,P.;Inogunchi, T.; Kern, T.S.;Engerman, R.L. and Oates, P.J. (1994).Character ization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. Diabetes J. ., 43:1122-1129.

## Y

**Yagna**, P.R. J. andGrant,M.A. (2010). The Promise of Cell - Based Therapies for Diabetic Complications: challenges and solutions. Circulation Research., 106: 854-869 .

**Yehya**, S.K.;Al-HammamiF,,A. ( 2013). Free Radical Scavenging Activity of Gliclazide in Type 2 Diabetic Mellitus Patients.Tikrit J. Pharmaceutical Sciences., 9:91-96 .

## Z

---

**Zargar, A.H.;**Wandroo, F.A.;Wadhwa,M.B.;Laway, B.A.;Masoodi, S.R. and Shah N.A. (1995). Serum lipid profile in non-insulindependent diabetes mellitus associatedwith obesity. J.DiabDev Countries.,5: 9-13.

**Zhany, J.Z.;**Gao, L.;Widness, M.; Xix and Kern, T.S. (2003). Captopril inhibits glucose accumulation in retinal cells in diabetes.Invest Ophthalmol Vis Sci., 44:4001-4005.

**Zulet, M.;**Duchau, B. and Hermsdorff, H.H.(2009). Dretary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. Nutr Res., 29: 41-48.

ملحق

رقم (١)

رقم الاستمارة

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

استمارة معلومات المتبرع

ملاحظة/ يرجى وضع علامة X للاختيار المناسب.

الاسم:

العمر:  سنة الجنس:  ذكر  انثى

تاريخ الاصابة بمرض السكري:

نوع الدواء لمعالجة السكري:  حقن  حبوب

عدد مرات تناول الدواء باليوم:

تاريخ الاصابة بمرض ارتفاع ضغط الدم:

نوع الدواء لمعالجة ارتفاع ضغط الدم:  حقن  حبوب

عدد مرات تناولة باليوم:

تاريخ الإصابة بداء السكري وارتفاع ضغط الدم :

نوع الدواء لعلاج داء السكري وارتفاع ضغط الدم:

نوع الدواء لداء السكري وارتفاع ضغط الدم:  حقن  حبوب

عدد مرات تناولة باليوم :

هل انت مصاب بأمراض مزمنة اخرى:  كلا

نعم / الامراض هي \_\_\_\_\_

## Summary

Oxidative stress through the production of reactive oxygen species (ROS), has been proposed as the root cause underlying the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Patients with diabetes have much higher rate of hypertension than that in general population. The coexistence of these disorders appears to accelerate micro vascular and macro vascular complications and greatly increases the cardio vascular risk, such as stroke attack and end stage renal disease. This study was designed to find out the relationship between oxidative stress, lipoprotein levels to severity and complication of diabetes mellitus and hypertension.

One hundred thirty two blood samples were collected from patients in Baquba and Khanqan cities in Diyala, aged from 30-80 years were enrolled at study baseline (November 1/ 2013 to March 1/ 2014), represent to three groups of patients (43 patients of T2DM age from 35-70 year, 47 patients of hypertension age from 30-60 year and 42 patients of T2DM with hypertension age from 45-80 year), compared with 40 healthy subjects age from 30-80 year.

### **The Results Show :**

- \* The patients in the study had a clear tendency to developing obesity from increasing body mass index (BMI).
- \* Hyperglycemia reflect a bad metabolic control, that is demonstrated by the developing of oxidative stress and the significant higher values in MDA reflect the cellular damage produced.
- \* Elevated levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and other lipoprotein cholesterol except high density lipoprotein (HDL- C) appears to accelerate micro vascular and macro vascular complications.

**Conclusion:** negative correlation between MDA and HDL- C in patient groups. And positive relationship between MDA and others lipoproteins .