

A comparison of Erythropoietin hormone level at male diabetic patients with and without nephropathy

مقارنة مستوى هرمون الارثروبويتين لدى مرضى السكري من الرجال المصابين وغير المصابين باعتلال الكلى السكري

Esraa Mahdi Abdulhadi Zahid MSc.in Endocrinology

Faculty of Education for Girls

University of Kufa

Dr. Saher Muhmood Jwad AL-Jammali

Assist. Prof. in Physiology

University of Kufa

Abstract

Objective: It aims to estimate the level of Erythropoietin hormone at the serum of diabetic patient males with and without nephropathy. **Methodology:** the present study was carried out in the center of Diabetes mellitus and Endocrinology in AL-Sader medical city for the period from October-2012 until March-2013. The number of collected samples 73 urine and blood samples from the diabetic patients, were divided in to two groups with and without nephropathy according the albumin and creatinine ratio in urine. The statistical analysis, by using (statistical package for social sciences) SPSS and t-test. The least significant difference was calculated at the level $P < 0.05$. **Results:** the results were obtained, there were a significant increase ($P < 0.05$) in the ratio of albumin to creatinine ratio in urine and the concentrations of glycosylated hemoglobin and urea, while the Erythropoietin and hemoglobin concentrations were revealed a significant decrease ($P < 0.05$) at the patients with diabetic nephropathy when compared with patients in the other group. In related with other parameters which included : iron ions, total iron binding capacity, ferritin and red blood corpuscles count were not showed any significant change during the present study. **Conclusion:** the diabetes mellitus was affected on the kidney's physiological functions that led to a decrease in the Erythropoietin level at the serum of patients which caused an early anemia. **Recommendation:** study the change in the cytokine level at the blood of diabetic patients to know the relation between there concentrations and diabetic nephropathy progression

Keywords: Diabetes mellitus, Nephropathy, Erythropoietin, anemia, urea.

الخلاصة

الهدف: تقدير مستوى هرمون الارثروبويتين في المصل لدى مرضى داء السكري من الرجال المصابين وغير المصابين باعتلال الكلى السكري. **المنهجية:** اجريت الدراسة الحالية في مركز السكري والغدد الصم التابع لمدينة الصدر الطبية للفترة من تشرين الاول-2012 الى اذار-2013. وكان عدد العينات التي جمعت (73) عينة ادرار ودم من مرضى السكري، الذين قسموا الى مصابين وغير مصابين باعتلال كلوي اعتمادا على نسبة الالبومين الى الكرياتينين في الادرار. وكان التحليل الاحصائي المستخدم SPSS واختبار t. واستخرج اقل فرق معنوي (L.S.D) عند مستوى احتمال ($P < 0.05$). **النتائج:** بينت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في نسبة الالبومين الى الكرياتينين في الادرار وكذلك تركيزي الهيموغلوبين المسكر واليوربا، في حين اظهر تركيزي الارثروبويتين والهيموغلوبين انخفاضا معنويا لدى مرضى اعتلال الكلى السكري عند مقارنتهم بمرضى المجموعة الاخرى. وفي ما يتعلق بالمعايير الاخرى والتي شملت تركيز ايون الحديد والسعة الكلية لارتباط الحديد والفريتين واعداد كريات الدم الحمر لم تظهر اي تغير معنوي يذكر. **الاستنتاجات:** ان داء السكري الذي اثر على الوظائف الفسلجية للكلية الامر الذي ادى الى انخفاض مستوى هرمون الارثروبويتين والذي تسبب في ظهور فقر الدم المبكر لدى مرضى اعتلال الكلى السكري. **التوصيات:** دراسة التغيرات الخاصة في مستوى الساييتوكينات في دم مرضى السكري لمعرفة العلاقة بين تركيزها و تقدم اعتلال الكلى السكري.

Introduction

يعد داء السكري Diabetes mellitus اضطرابا ايضا يتصف بارتفاع مزمن في نسبة السكر في الدم Hyperglycemia نتيجة لحدوث خلل في ايض الكربوهيدرات والدهون والبروتين ، الذي يقترن بنقصان مطلق او جزئي في افراز الانسولين او فعالية الانسولين او كلاهما (Idonije et al., 2011). وبالرغم من ان خلايا البنكرياس من نوع بيتا وافرازاتها هي الاساس في الفسلجة المرضية لداء السكري ، الا ان هنالك اختلاف واسع في الالية التي يرتفع فيها السكر في الدم ، اذ ان بعض الانواع الشائعة للسكري تنتج عن تفاعلات جينية معقدة وعوامل بيئية وكذلك انماط الحياة المختلفة (Tripathi et al. , 2006). ان الاشخاص المصابين بالسكري هم اكثر عرضة للاصابة بمضاعفات مرضية كثيرة الامر الذي يؤدي الى ارتفاع التكلفة المطلوبة للعناية بالصحة ، اذ ان تنظيم مستوى السكر في الدم مهم جدا لاجل السيطرة على السكري اولاً ومن ثم التقليل من خطر تقدم مضاعفاته السيئة التي تنعكس على الاوعية الدموية الدقيقة و الكبيرة (Davis et al. , 2006) ، ومن تلك المضاعفات الخطرة : اعتلال الكلى السكري و اعتلال شبكية العين والاعصاب فضلا عن تصلب الشرايين (Rehman et al. , 2005) .

ويعد اعتلال الكلى السكري احد اكثر المضاعفات المرافقة للسكري (Jha et al., 2010)، والذي يحدث تقريبا لدى ثلث مرضى السكري من النوع الثاني (Rehman et al. , 2005) ، ويتميز بحدوث العديد من التغيرات المرضية في بعض معايير المصل لدى المرضى المصابين والتي تؤدي الى ارتفاع معنوي في نسبة تعرضهم للأمراض الخطرة و الوفاة (Puepet et al. , 2003) ، كما يعد سببا رئيسا للوصول الى المرحلة الاخيرة من امراض الكلية وتقدر نسبة المرضى الذين يصلون الى هذه المرحلة حوالي 40 % مقارنة مع الاسباب الاخرى التي تؤدي الى الفشل الكلوي بصورة عامة (Singh & Farrington., 2010) .

ويتصف اعتلال الكلى السكري بخروج الالبومين مع الادرار وارتفاع ضغط الدم وانخفاض واضحا في الفعالية الترشيحية للكلية وازدياد خطورة الموت نتيجة الاصابة بأمراض القلب الوعائية (Jha et al., 2010).

هرمون الارثروبويتين هو ببتيد سكري ينتج بشكل رئيسي من الخلايا المحيطة بالنيبيات الكلوية في قشرة الكلية في البالغين (Beg et al., 2008)، اما في الجنين فينتج بشكل رئيسي من الكبد (Fisher, 2003). وتمتد تأثيراته بشكل اوسع من عملية تكوين الكريات الحمر ، اذ اثبت في الوقت الحالي انه لا يؤثر فقط على الخلايا المولدة للكريات الحمر Erythroid cell وانما وجد ان العديد من الانسجة والاعضاء تحمل مستقبلات لهذا الهرمون كالعضلات الملساء والهيكليية والقلبية والدماغ والحبل الشوكي وشبكية العين و المناسل والرئة والبنكرياس والكلية والرحم (Erbayraktar et al., 2003).

كما يعد فقر الدم من المضاعفات الشائعة لأمراض الكلية المزمنة وهو اكثر حدة ويحصل مبكرا لدى مرضى اعتلال الكلية السكري مقارنة مع المسببات الاخرى لأمراض الكلية (Bosman et al., 2001) .

The aim of this study

٢-١ الهدف من الدراسة

- 1- تقدير مستوى هرمون الارثروبويتين في المصل لدى مرضى داء السكري من الرجال المصابين وغير المصابين باعتلال الكلى السكري.
- 2- دراسة العلاقة بين مستوى هرمون الارثروبويتين في المصل و بعض معايير الدم الفسلجية.
- 3- الكشف عن التغيرات التي تحدث في بعض وظائف الكلية نتيجة الاصابة بداء السكري وذلك من خلال تقدير بعض المعايير الكيميوحيوية للدم والتي لها علاقة بوظائف الكلية.

Materials and Methods

Patients and study place

شملت هذه الدراسة 82 من مرضى داء السكري الغير المعتمد على الانسولين من الرجال الذين يراجعون مركز السكري والغدد الصم في مدينة الصدر الطبية/النجف الاشراف ، وتراوح أعمارهم ما بين 35-70 سنة .

بدأت الدراسة في شهر تشرين الاول-2012 وحتى شهر اذار /2013 ، وقد تم تقسيم المرضى الى مجموعتين اعتمادا على مستوى الحديد في المصل وقد تم استبعاد المرضى الذين يعانون من نقصان الحديد في المصل وقسمت المجموعة المتبقية الى مجموعتين :

1- المجموعة الاولى: وقد ضمت 30 مريض بالسكري ممن يعانون اعتلال الكلى السكري.

2- المجموعة الثانية: وشملت 34 مريض بالسكري غير مصابين بأعتلال الكلى السكري.

اما المعلومات التي جمعت من مرضى المجموعتين فقد تضمنت ،العمر ومدة الاصابة بداء السكري والامراض المزمنة كالأصابة بالضغط وكذلك التدخين.

المواد وطرائق العمل

1-المرضى ومكان الدراسة

Collecting of blood samples

2- جمع عينات الدم

تم سحب 5 ml من الدم الوريدي للمجموعتين ما بين الساعة 8:30 - 10:30 صباحا بأستعمال محاقن طبية نبيذة ، وتم نقل 1 ml من الدم الى أنابيب حاوية على مادة مانعة للتخثر Ethylen diamine tetraacetate (EDTA) وذلك لدراسة المعايير الفسلجية للدم ووضع ما تبقى 4 ml من الدم في أنابيب مصل وتركبت بدرجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي بسرعة 4000 دورة/دقيقة لمدة 10 دقائق لفصل المصل عن بقية مكونات الدم الاخرى ومن ثم حفظ بدرجة حرارة 20- الى حين اجراء الفحوصات الهرمونية والكيميوية للدم.

Collecting of urine samples

3- جمع عينات الادرار

تم جمع عينات الادرار لمرضى المجموعتين وذلك بعد سحب عينات الدم مباشرة ووضعت في وعاء بلاستيكي معقم لاجل تقدير نسبة الالبومين الى الكرياتينين في الادرار.

Methods

٤- طرائق العمل

1-4 تقدير نسبة الالبومين الى الكرياتينين في الادرار Determination of albumin/Creatinine ratio (ACR)

1-1-4 تقدير تركيز الالبومين في الادرار Determination of microalbumin

لقد استخدم اختبار العكورة لتقدير كمية الالبومين في ادرار الانسان ، المجهز من شركة (Khudair, 2012) Human ,Germany.

1-4-2 تقدير تركيز الكرياتينين في الادرار Determination of creatinine استخدم اختبار الطريقة اللونية لقياس الحركيات بدون ازالة البروتين (تفاعل jaffe) ، المجهز من شركة (Khudair, 2012) Human , Germany.

2-4 دراسة المعايير الكيموحيوية في المصل Study of biochemical parameters in serum

1-2-4 تقدير تركيز هرمون الارثروبويتين في المصل Determination of Erythropoietin levels in serum

تم اتباع الطريقة الانزيمية للتقدير الكمي لهرمون الارثروبويتين في مصل الانسان ، والذي جهز من شركة (AL-Hadrawy, 2012) IBL-International GMBH , Germany.

2-2-4 تقدير تركيز ايون الحديد في المصل Determination of serum Iron concentration

استخدم اختبار الطريقة اللونية لتقدير تركيز ايون الحديد، المجهز من شركة Human , germany (AL-Hashimy, 2012).

٣-٢-٤ تقدير السعة الكلية لارتباط الحديد Total-Iron Binding Capacity (TIBC) استخدم اختبار الطريقة اللونية ، والمجهز من شركة (AL-Hashimy, Human , Germany 2012).

٤-٢-٤ تقدير تركيز بروتين الفرتين Determination concentration of serum ferritin استخدمت الطريقة المناعية الانزيمية للتقدير الكمي لبروتين الفرتين في المصل ، والمجهز من شركة (Beard, 2001) Demeditec Diagnostics GmbH, Germany.

٥-٢-٤ تقدير تركيز اليوريا في المصل Determination of Urea concentration استخدم اختبار الطريقة اللونية الانزيمية ، والمجهز من شركة Human , Germany (AL-Khateeb, 2003).

3-4 دراسة بعض المعايير الفسلجية للدم Study of some physiological parameters of blood لقد استخدمت طريقة الفصل بالتبادل الايوني السريع، المجهز من شركة Human , Germany (Alenzi, 2011).

كما تم تقدير بعض المعايير الفسلجية للدم والمتمثلة بتركيز الهيموغلوبين واعداد كريات الدم الحمر وذلك بأستعمال جهاز Hematology Analyzer Ruby Abbott , Germany.

٥- التحليل الاحصائي Statistical analysis تم استخدام البرنامج الاحصائي SPSS (Statistical package social sciences) الاصدار 20 في تحليل النتائج حيث تم استخدام اختبار χ^2 (Chi square) للبيانات الفئوية واختبار-t ومعامل الارتباط correlation coefficient للبيانات الرقمية وذلك عند مستوى احتمالية ($P<0.05$).

Results

النتائج

Age and duration of diabetes mellitus

1-العمر وفترة الإصابة

لم تظهر نتائج الدراسة الحالية فرقا معنويا ($P>0.05$) في معدل العمر وكذلك فترة الإصابة لدى مرضى السكري المصابين باعتلال الكلى السكري اذ بلغ معدل العمر (2.4 ± 50.93) سنة و معدل فترة الإصابة (1.51 ± 11.16) سنة مقارنة بمرضى السكري الغير مصابين باعتلال الكلى السكري والذي بلغ معدل العمر لديهم (1.4 ± 53.04) سنة ومعدل فترة الإصابة (1.09 ± 9.51) سنة على التوالي .

2- التغيرات الحاصلة في نسبة الألبومين الى الكرياتينين في الادراج creatinine ratio in urine

لقد اظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في نسبة الألبومين الى الكرياتينين لدى مرضى اعتلال الكلى السكري ، اذ بلغت $\mu\text{g}/\text{mg}$ (19 ± 138.06) مقارنة بالمرضى الغير مصابين باعتلال الكلى السكري والتي سجلت $\mu\text{g}/\text{mg}$ (0.96 ± 14.4) .

3-التغيرات الحاصلة في المعايير الكيموحيوية في المصل Changes in some of biochemical parameters in serum

الجدول (1) : يوضح التغيرات الحاصلة في بعض المعايير الكيموحيوية في المصل

P value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي		المجاميع المعايير
	مرضى غير مصابين باعتلال الكلى السكري العدد = ٤٣	مرضى اعتلال الكلى السكري العدد = ٣٠	
$P<0.05$	0.22 ± 22.5	$0.52 \pm 21.3^*$	مستوى هرمون الارثروبويتين mlU/ml
$P>0.05$	3.35 ± 95.42	4.1 ± 96.65	تركيز ايون الحديد $\mu\text{g}/\text{dl}$
$P>0.05$	8.32 ± 360.60	10 ± 363.33	السعة الكلية لارتباط الحديد $\mu\text{g}/\text{dl}$
$P>0.05$	22.9 ± 257.95	36.2 ± 283.84	تركيز الفيريتين ng/ml
$P<0.05$	1.26 ± 36.15	$1.6 \pm 41.85^*$	تركيز اليوريا mg/dl

* فرق معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.05$)

اوضحت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون الارثروبويتين لدى مرضى اعتلال الكلى السكري مقارنة مع المرضى الغير مصابين باعتلال الكلى السكري كما مبين في الجدول (1). كما اظهرت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P>0.05$) في تركيز ايون الحديد و السعة الكلية لارتباط الحديد و تركيز الفيريتين ، في حين بين تركيز اليوريا في المصل ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) لدى مجموعة المرضى المصابة باعتلال الكلى السكري مقارنة مع مرضى المجموعة الاخرى.

4 التغيرات الحاصلة في بعض المعايير الفسلجية للدم Changes in some of physiological parameters of blood

جدول (2) : التغيرات الحاصلة في بعض المعايير الفسلجية للدم

P value	المعدل $\pm$ الخطأ القياسي		المجاميع المعايير
	مرضى غير مصابين باعتلال الكلى السكري العدد = ٤٣	مرضى اعتلال الكلى السكري العدد = ٣٠	
P<0.05	0.1 $\pm$ 6.7	0.18 $\pm$ 7.8 *	مستوى الهيموغلوبين المسكر %
P<0.05	0.1 $\pm$ 13.55	0.2 $\pm$ 12.97 *	تركيز الهيموغلوبين g/dl
P>0.05	0.15 $\pm$ 5.02	0.09 $\pm$ 4.78	اعداد كريات الدم الحمر $10^{12}/l$

* فرق معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.05)

بينت النتائج في الجدول (2) وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى الهيموغلوبين المسكر لدى مرضى اعتلال الكلى السكري مقارنة مع المرضى الغير مصابين باعتلال الكلى السكري .
كما اشارت النتائج المبينة في الجدول المذكور وجود انخفاض معنوي (P<0.05) في تركيز الهيموغلوبين لدى مرضى اعتلال الكلى السكري عند مقارنتهم مع مرضى المجموعة الاخرى، في حين لم تظهر اعداد الكريات الحمر اي تغير معنوي يذكر عند مقارنة المجموعتين مع بعضهما البعض .

1-5 تأثير العمر على الإصابة باعتلال الكلى السكري The effect of age on diabetic nephropathy
 لم تشر الدراسة الحالية الى وجود فرق معنوي لعامل العمر على الإصابة باعتلال الكلى السكري ، وقد اتفق ذلك مع الكثير من الدراسات التي اكدت عدم وجود فرق معنوي لعامل العمر بين مجموعة المرضى المصابين وغير المصابين باعتلال الكلى السكري (Emoto *et al.*, 2001; Al-Khateeb, 2003) وقد يعلل ذلك الى تساوي الفئات العمرية المشمولة بهذه الدراسة لكلا المجموعتين من مرضى السكري، المصابين وغير المصابين باعتلال الكلى السكري .

2-5 تأثير فترة الإصابة على اعتلال الكلى السكري The effect of duration of diabetes mellitus on nephropathy

ان فترة الإصابة كانت متساوية تقريبا للمجموعتين ، اذ ان بعض المرضى كانوا مصابين بالسكري بفترات طويلة لكن مع السيطرة الجيدة على مستوى السكر في الدم لم تتقدم لديهم مضاعفات السكري ، بينما هنالك عدد من المرضى عند تشخيص اصابتهم بداء السكري قد ظهرت لديهم العديد من المضاعفات و المتمثلة باعتلال الكلى الناتج عن الإصابة بالسكري ، وهذا يُفسر بوجود فترة غير مصحوبة باعراض قبل تشخيص داء السكري كما اكد ذلك (Manjuatha-Goud *et al.*, 2010).

3-5 تأثير اعتلال الكلى السكري على نسبة الالبومين الى الكرياتينين في الادرار The effect of nephropathy on albumin to creatinine ratio in urine

لقد اشارت نتائج الدراسة الحالية الى وجود ارتفاع معنوي في نسبة الالبومين الى الكرياتينين في الادرار لدى مرضى اعتلال الكلى السكري ، وقد اتفق هذا الارتفاع مع ما توصلت اليه بعض الدراسات (Atiya *et al.*, 2007) . وقد يعزى هذا الارتفاع الى احتمالية حصول تغيرات نسجية في البناء التركيبي للغشاء القاعدي المحيط بالكبيبة الكلوية ، او ربما يكون ناتج عن توسع الخلايا الميزنكيمية .
 وقد يرجأ الى فقدان الشحنة السالبة للغشاء القاعدي المحيط بالكبيبة الكلوية وذلك نتيجة نقصان في انتاج المكونات ذات الشحنة السالبة والتي تشمل Sialic acid و Glycosaminoglycans في جدار الاوعية الشعرية ، والذي يؤدي الى زيادة معدل ترشيح الالبومين (Al-Khateeb, 2003) . او ربما يعود الى حدوث خلل في عملية اعادة الامتصاص للبروتينات المترشحة الى النبيبات القريبة ، اذ تتم عملية اعادة الامتصاص للبروتينات في هذا الجزء من النبيبات الكلوية بعملية الشرب الخلوي (Pinocytosis , Guyton & Hall, 2006) ، الامر الذي من شأنه ان يؤدي الى خروج الالبومين في الادرار.

4-5 تأثير اعتلال الكلى السكري على مستوى هرمون الارثروبويتين في المصل

The effect of nephropathy on Erythropoietin hormone level in serum
 لقد اتفق الانخفاض الحاصل في مستوى هرمون الارثروبويتين في الدراسة الحالية مع ما توصلت اليه العديد من الدراسات (Bosman *et al.*, 2001 ; Al-Muhammadi & Alwash, 2011) ، والتي اكدت ان مستوى هرمون الارثروبويتين ينخفض لدى مرضى اعتلال الكلى السكري .

وقد يعلل هذا الانخفاض الى احتمالية حدوث ضرر في الخلايا البينية المحيطة بالنبيبات الكلوية المنتجة لهرمون الارثروبويتين وكذلك عدم كفاية انتاج هذا الهرمون من قبل اعضاء اخرى غير الكلية (Al-Muhammadi & Alwash, 2011) كالكلب والدماغ وذلك لتعويض النقص الحاصل نتيجة اعتلال الكلى السكري ، مما يجعلها غير قادرة على انتاج هرمون الارثروبويتين عند حدوث نقص الاوكسجين في الانسجة Hypoxia، اذ ان نقصان الاوكسجين في الانسجة هو الذي يحفز انتاج هرمون الارثروبويتين (Bosman *et al.*, 2001) ، او ربما يعود الى حصول تجريد جزئي لاعصاب الكلية الواردة والذي يحدث بشكل ثانوي نتيجة الإصابة باعتلال الاعصاب السكري (Thomas *et al.*, 2003) ، والذي من شأنه ان يؤدي الى اختزال مستوى هرمون الارثروبويتين معنوياً في المصل.

او قد يُرجأ الانخفاض الحاصل في مستوى هرمون الارثروبويتين الى احتمالية حدوث فشل في الية التحسس للاوكسجين من قبل الخلايا المتحسسة للاوكسجين في الكلية ، او ربما يعود الى وجود بعض السايوكينات التي هي مواد بروتينية تعطي اشارات خلوية تنظم العمل المناعي في الجسم والتي تعمل على تثبيط انتاج هرمون الارثروبويتين كما اكد ذلك (Bosman *et al.*, 2001) .

5-5 تأثير اعتلال الكلى السكري على حالة الحديد في الجسم The effect of nephropathy on iron status

لقد بينت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فرق معنوي في تركيز الحديد في المصل ، والتي قد جاءت مخالفة لبعض الدراسات (Al-Tai et al. , 2010)، التي اشارت الى وجود ارتفاع في تركيز الحديد في المصل لدى مرضى اعتلال الكلى السكري.

ومن المحتمل ان تُرجأ هذه النتيجة ، لعدم تأثير الاعتلال الكلوي على مستوى الحديد في المصل ، فعلى الرغم من تغير نفاذية اغشية النبيبات الكلوية بتأثير الاصابة بداء السكري ، الا ان تلك الاغشية قد تكون غير منفذة لايونات الحديد وبالتالي فان مستواه لا يتغير معنويًا عند الاصابة باعتلال الكلى السكري ، فقد اشارت بعض المصادر الى ان ايون الحديد يفقد من الجسم عند الاصابة ببعض الحالات المرضية ومنها خسارة الدم عن طريق الرحم او الجهاز المعدي المعوي او مع الادرار وكذلك نقصان الحديد في الغذاء و زيادة الطلب على الحديد خلال فترة الطفولة و المراهقة والحمل والرضاعة والحيض وايضاً سوء امتصاص الحديد Malabsorption من قبل الامعاء (Hoffbrand et al., 2006) .

او قد يعلل ذلك الى عدم تأثير الفعالية الحيوية لمخازن الحديد عند الاصابة باعتلال الكلى السكري ، اذ يخزن الحديد ويكون بشكل مرتبط مع جزيئة الفرتين ، وان اكبر كمية للفرتين تخزن في خلايا الكبد ونخاع العظم والطحال ، كما ان خلايا البلاعم الكبيرة للنظام الشبكي الطلائي يمكن ان تخزن الحديد كجزء من عملية ابتلاع وهضم الكريات الحمر ، وكذلك يخزن داخل الخلايا في جزيئة الهيموسدرين (Baker , 2003) .

وفيما يتعلق بتركيز الفرتين في المصل ، فان عدم وجود فرق معنوي في تركيزه في المصل بين مجموعتي الدراسة الحالية قد جاء مخالفاً لبعض الدراسات (Smorta & Kudyar , 2008) ، والتي اشارت الى وجود ارتفاع معنوي في تركيز الفرتين لدى مرضى اعتلال الكلى السكري وان هذا الارتفاع يتسبب في توليد الجذور الحرة في الجسم وهذه الاخيرة تعمل على احداث العديد من الاضرار في مختلف خلايا وانسجة الجسم كما انها تزيد من مقاومة الانسولين . وايضا اكدت دراسة لاحقة حصول ارتفاع معنوي في تركيز الفرتين لدى مرضى اعتلال الكلى السكري (Al-Tai et al. , 2010) .

كما اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة اخرى (Hasslacher , 2007)، والتي بينت وجود انخفاض معنوي في تركيز الحديد المخزون في الجسم بصورة عامة ، وقد عللت بعض الدراسات هذا الانخفاض لعدة عوامل ومنها خروج الترانسفيرين مع الادرار وحدوث التهابات مزمنة وكذلك حصول التهاب في الامعاء الذي يكون ناتجا عن الاصابة بأمراض المناعة الذاتية او الاصابة ببكتريا *Helicobacter pylori* ، وقد يكون الاخير كثير الحدوث لدى المرضى المصابين بداء السكري ، كذلك يحدث نقص في الحديد نتيجة كثرة سحب الدم لفحص السكر او ربما نتيجة تغير طبيعة الغذاء (Thomas et al. , 2003).

وقد يعلل عدم تغير تركيز الفرتين معنويًا في المصل الى عدة اسباب ومنها احتمالية كونه ذو وزن جزيئي عالي لا ينفذ خلال الاغشية المحيطة بالكبيبة الكلوية حتى في حالة تغير نفاذية تلك الاغشية بتأثير الاصابة بالاعتلال الكلوي ذلك انه عبارة عن حديد مرتبط وغير حر مما يجعل امكانية نفاذيه غير ممكنة ، كما قد يكون المرضى المصابين باعتلال الكلى السكري والذين شملوا بهذه الدراسة لم يصلوا الى مرحلة متقدمة من الاعتلال تتسبب في فقدان هذا النوع من الحديد الى خارج الجسم . او قد يعود الى عدم تأثير مخازن الحديد في الجسم نتيجة الاصابة باعتلال الكلى السكري كما تم الاشارة الى ذلك سابقاً .

5-6 تأثير اعتلال الكلى السكري على تركيز اليوريا في المصل The effect of nephropathy on urea concentration in serum

ان الارتفاع المعنوي الحاصل في تركيز اليوريا في المصل والتي توصلت اليه الدراسة الحالية جاء متفقاً مع ما توصلت اليه بعض الدراسات (Jha , 2010 ; Viswanathan et al. , 2012) ، وقد تعلل هذه الزيادة في تركيز اليوريا الى الاصابة باعتلال الكلى السكري ، والذي ربما احدث ضرراً نسجياً في الاغشية المحيطة بالنبيبات الجامعة للكلى حيث يحدث اعادة امتصاص اليوريا فيها مسبباً تغيراً في نفاذية تلك الاغشية الامر الذي من شأنه ان يؤدي الى نفاذ كميات كبيرة منها الى السائل داخل النبيبات الكلوية وبالتالي حدوث اختلاف في تركيز اليوريا بين لب الكلية و السائل داخل النبيبات الكلوية و هذا الاختلاف سيؤدي الى اعادة امتصاص نصف كمية اليوريا المترشحة وذلك ليتساوى التركيز بين لب الكلية و السائل داخل النبيبات الكلوية ، كما اكدت ذلك بعض المصادر (Guyton & Hall , 2006) ولذا فإنه كلما زادت كمية اليوريا المترشحة كلما ارتفع معدل اعادة امتصاصها الى المصل ، ربما يكون هذا ما قد حصل فعلاً خلال الدراسة الحالية .

او ربما بسبب نقصان افراز الانسولين والذي سيسبب زيادة ايض البروتينات في الجسم وبذلك سيزداد تركيز الاحماض الامينية في البلازما والتي اما تستخدم مباشرة لانتاج الطاقة او تستخدم كمادة اساس لانتاج الكلوكون وان تحطيم الاحماض الامينية يؤدي الى زيادة اخراج اليوريا مع الادرار كما ان استنفاد البروتينات يعد

واحدا من اخطر تأثيرات داء السكري ، اذ يتسبب بضعف شديد وكذلك تعطيل في وظائف بعض الاعضاء (Guyton & Hall , 2006) .

5-7 تأثير اعتلال الكلى السكري على بعض معايير الدم الفسلجية

1-7-5 تأثير مستوى الهيموغلوبين المسكر على اعتلال الكلى السكر The effect of glycosylated hemoglobin level on nephropathy

لقد اتفقت الزيادة الحاصلة في مستوى الهيموغلوبين المسكر لدى مرضى اعتلال الكلى السكري مع ما توصلت اليه الكثير من الدراسات ، والتي اكدت على ان مستوى الهيموغلوبين المسكر يرتفع لدى المرضى المصابين باعتلال الكلى السكري (Atyia et al. , 2007 ; Jha , 2010). وقد غلّلت هذه الزيادة الى العلاقة المباشرة مستوى الهيموغلوبين المسكر مع مستوى السكر في الدم خلال مدة 6-8 اسابيع (Moussa & Romanlan , 2008) ، اذ ان مستواه يتغير بصورة مستمرة تبعا لتغير مستوى السكر في الدم ، لذا فإن ارتفاع مستوى الاخير يساهم في زيادة ارتباط جزيئات السكر مع الهيموغلوبين ، ويكون ذلك متبوعا بارتفاع مستوى الهيموغلوبين المسكر في المجرى الدموي (Kilpatrick , 2000) ، لذا فإن مستواه يعكس حالة عدم السيطرة على الايض العام للكربوهيدرات لدى مرضى السكري (Ikepeazu et al. , 2011).

ومن المحتمل ان تُرجأ الزيادة الملحوظة في مستوى الهيموغلوبين المسكر لدى مرضى اعتلال الكلى السكري الى سوء السيطرة على مستوى السكر في الدم والتي ربما تكون ناتجة عن عدم التزام المريض بالحمية والنظام الغذائي المتزن ، كما ان سوء السيطرة على مستوى السكر تؤدي الى ارتفاع تركيز الهيموغلوبين المسكر في المجرى الدموي .

او ربما يعود الارتفاع الى عدم كفاية العلاج المأخوذ من قبل المرضى ، الامر الذي من شأنه ان يؤثر سلبا على مستوى السكر في الدم فيرتفع معنوياً وبالتالي يزداد تركيز الهيموغلوبين المسكر تبعاً لذلك .

2-7-5 تأثير اعتلال الكلى السكري على تركيز الهيموغلوبين The effect of nephropathy on hemoglobin concentration

لقد جاء الانخفاض الحاصل في تركيز الهيموغلوبين لدى مرضى اعتلال الكلى السكري متفقاً مع ما توصلت اليه العديد من الدراسات والتي اكدت على ان تركيز الهيموغلوبين ينخفض لدى هذه المجموعة من المرضى (Bosman et al. 2001; Hasslacher , 2007 ; Al-Muhammadi & Alwash , 2011). وقد يعلل هذا الانخفاض الى الاختزال المعنوي الحاصل في تركيز الارثروبويتين في المصل والذي تم توثيقه في الدراسة الحالية، فقد ذكرت بعض المصادر بأن هرمون الارثروبويتين يعد عاملاً محفزاً للفعالية الحيوية لفيتامين (B₆) Pyridoxal phosphate الذي يعمل كإنزيم مرافق Coenzyme لاتمام عملية بناء جزيئة الهيم داخل الكرية الحمراء (Hoffbrand et al., 2006) وهذا قد يفسر انخفاض تركيز الهيموغلوبين نتيجة لنقصان مستوى هرمون الارثروبويتين لحدوث خلل في عملية تحفيز فعالية فيتامين B₆ . او ربما يعلل الانخفاض في تركيز الهيموغلوبين الى احتمالية كونه ناتجا ثانويا للتأثيرات الدوائية للعقاقير التي تاخذ من قبل المرضى المصابين باعتلال الكلى السكري مقارنة مع المجموعة الاخرى من مرضى السكري الغير مصابين بالاعتلال الكلي.

3-7-5 تأثير اعتلال الكلى السكري على تعداد كريات الدم الحمر The effect of nephropathy on red blood count

لم تشر نتائج الدراسة الحالية الى وجود فرق معنوي في اعداد كريات الدم الحمر وهذه النتيجة لم تتفق مع الكثير من الدراسات (Al- Muhammadi & Alwash , 2011 ; Tesfaye , 2006) ، والتي اكدت انخفاض اعداد الكريات الحمر معنوياً لدى المرضى المصابين باعتلال الكلى السكري . وقد تعزى نتيجة هذه الدراسة الى عدم تأثر الانسجة المولدة لهذه الكريات والمتواجدة في نخاع العظم عند الاصابة بداء السكري ، اذ ان نخاع العظم هو المصدر الوحيد لانتاج كريات الدم الحمر في مرحلة البلوغ ، في حين ان مراحل تطور هذه الكريات وعملية نضجها تحدث خارج انسجة نخاع العظم (Hoffbrand et al., 2006).

الاستنتاجات

Conclusions

- ١- ان الاصابة بالسكري قد اثرت على الاداء الفسلجي للكلية مما انعكس سلباً على افرازاتها لهرمون الارثروبويتين فأنخفض تركيزه معنوياً في المصل.
- ٢- النقصان الحاصل في تركيز هرمون الارثروبويتين في المصل قد تسبب بحدوث انخفاض في تركيز الهيموغلوبين في الدم لدى مرضى اعتلال الكلى السكري، لذا فأن ظهور فقر الدم لدى هذه المجموعة من المرضى يكون ناتجاً عن الاختلال في مستوى الهرمون محور الدراسة وليس عن انخفاض تركيز الحديد في المصل وهذا ما تم توثيقه في الدراسة الحالية.
- ٣- ان فقر الدم الناتج عن الانخفاض في افراز هرمون الارثروبويتين من قبل الخلايا البينية المحيطة بالنيبيات الكلوية في الكلية، يظهر في مرحلة مبكرة من مراحل اعتلال الكلى السكري وقبل وصول المريض الى الفشل الكلوي.
- ٤- الاختلال في بعض وظائف الكلى يحدث مبكراً لدى المرضى المصابين باعتلال الكلى السكري وذلك قبل الوصول الى مرحلة الفشل الكلوي وقد اثبت ذلك الاضطراب من خلال ارتفاع تركيز اليوريا في المصل خلال الدراسة الحالية.

التوصيات

Recommendations

- ١- دراسة التغيرات الحاصلة في مستوى فيتامين D_3 25-dihydroxylcholecalciferol 1, والذي يتم تحويله الى هذا الشكل في نفس الخلايا الفارزة لهرمون الارثروبويتين لدى مرضى السكري المصابين والغير مصابين بالاعتلال الكلوي لمعرفة تأثير ذلك التغير على تركيز الكالسيوم في الجسم، مما يعطي مؤشراً اضافياً لتقييم الاداء الوظيفي للكلية.
- ٢- التطرق الى دراسة التغيرات الحاصلة في مستوى السابيتوكينات في الدم لدى مرضى السكري لاجل معرفة العلاقة بين التغير في مستواها في الدم وتقدم اعتلال الكلى السكري.
- ٣- معرفة التغيرات الحاصلة في مستوى هرمون الارثروبويتين لدى النساء المصابات باعتلال الكلى السكري لاجل مقارنة تلك التغيرات مع مثيلتها عند الرجال لتحديد اي الجنسين اكثر عرضة للاصابة بالاعتلالات المرضية الناتجة عن اضطراب مستوى ذلك الهرمون.

References

المصادر

1. **Alenzi, M.H.M. (2011).** The relevance of glycosylated hemoglobin with oxidative stress in insulin resistant type 2 diabetes mellitus. M.Sc. thesis. College of Education for girl. University of Kufa. P: 31.
2. **AL-Hadrawy, S.M.J. (2012).** Assessment of iron status and some cardiac biomarkers in ischemic heart disease in male patients. A Thesis. College of science. University of Kufa. P: 77-82.
3. **AL-Hashimy, W. H. M. (2012).** A study of the relationship between anemia and Erythropoietin hormone in patients with chronic renal Failure in the Holy Governorate of Najaf. A thesis. College of Science. University of Kufa. P: 38-40.
4. **Al-Khateeb, A. R.(2003).** Evaluation of urine protein excretion in diabetic subjects using different analytical techniques. A Thesis. College of Medicine. University of Mosul .P:8-9.
5. **Al-Muhammadi, M.O. and Alwash S.M. (2011).** A study of some haemato-Physiological Changes in Patients with Diabetic Nephropathy. Me .J. Babylon., 8(3):462-475.
6. **AL-Tai, W. F.; Mohammed, I. A.; Sabri, M.S. (2010).** Relation between Body Iron Store and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Baghdad, Sci. J ., 7(4):5931- 5933.
7. **Atiya, J. K.; Hassan, M. K. and Al-Naama, L. M. (2007).** Microalbuminuria in children and adolescents with type I diabetes mellitus. M.J.B.U, 25(2) :5-11.
8. **Beg, M.; Gupta, A.; Jasim ; Akhtar, N. (2008).** Erythropoietin response to anemia in Type 2 Diabetic nephropathy. J.Indian.Academy.Clin.Med. 9(2):115-119.
9. **Bosman ,D.R.; Winkler, A.S.; Marsden, J.T.; Macdougall, I.C.and Watkins ,P.J. (2001).** Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabet. Care., 24(3): 495–499.
10. **Davis, W.A. ; Bruce, D.G. and Davis, T.M. (2006).** Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients: The fremantle diabetes study. Diabet. Care, 29:1764-1770.
11. **Emoto, M.; Kanda, H.; Tahara, H.; Ishimura, E.; Shoji, I. and Inaba, M. (2001).** Impact of insulin resistance and nephropathy on homocysteine in type 2 diabetes. Diabet. Care. , 24(3): 533-538.
12. **Erbayraktar, S. Yilmaz, O. and Gokmen, N. (2003).** EPO is a multifunctional tissue-protective cytokine. Curr. Hematol. Rep. , 2: 465- 70.
13. **Fisher, J.W. (2003).** Erythropoietin: physiology and pharmacology update. Exp. Biol. Med., 228:1 - 14.
14. **Guyton, A.G. and Hall J.E. (2006).** Medical of physiology .Ed 11th. Philadelphia, Pennsylvania: Elserier Saunders. P: 315-359.

15. **Hasslacher, C. (2007).** Anaemia in Patients with Diabetic Nephropathy– Prevalence, Causes and Clinical Consequences. *Eur. Cardiovas. Dis., Touch Briefings.* 80-82.
16. **Hoffbrand, A.V.; Moss, P.A.H. and Pettit, J.E.(2006).** Essential hematology. 5th Ed. Blackwell. P: 12-21.
17. **Idonije, B.O.; Festus, O. and Oluba,O.M. (2011).** Plassma glucose, creatinine and urea levels in Type 2 Ddiabetic patients attending a Nigerian teaching hospital.*Res. J. .Med. Sci.,* 5(1): 1-3.
18. **Ikekpeazu, E.; Neboh, E.; Ejezie, F.; Ibegbu, M. and Ike, I. (2011).**Oxidative Stress and glycaemic control in Type 2 diabetic datients in Enugu, South-East Nigeria . *Ann. Med. Heal. Sci. Res. Jan.* 1(1):123-128.
19. **Jha, P. ; Das, B.K.L. ;Shrestha S. ; Majhi, S. ;Chandra, I. ; Sharma, S. and Baral, N. (2010).** Glycemic status,lipid profile and proteinuria in diabetic nephropathy.*J. Nepal .Med. Assoc.,* 49(178):143-146.
20. **Khudair, A.H. (2012).** Oxidative stress and cardiovascular risk factors in acute coronary syndrome. A Thesis. College of Medicine, University of Kufa. P: 84-86.
21. **Kilpatrick, E. (2000).** Glycosylated haemoglobin in the tear. *J. Clin. Pathol .,* 53(5): 335-339.
22. **Manjunatha Goud, B.K. ; Deepa,K.; Sarsina Devi, O., Poornima,M.; Nandini, M. and Asha, k. (2010).** Comparison of blood sorbitol level and microalbuminuria in early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Int. J. Pharma. Bio. Sci.,* 1(4): 335-339.
23. **Moussa, A. and Romanlan, J. (2008).** Oxidative stress in diabetes mellitus. *Biophys.,* 18(3): 225-236.
24. **Puepet.F.H.,E.Agaba,and Chuhwak.(2003).**Some metabolic abnormalities in type 2 diabetes in Jos,North central Nigeria. *Nig.J.Med.,*12: 193-197.
25. **Rehman,G.,S.A. Khan and Hamayun, M. (2005).** Stuies on diabetic nephropathy and secondary diseases in type 2 diabetes .*Int.J.Diab.Dev.Cttries.,* 25:25-29.
26. **Singh, D.K.; Farrington, K. (2010).** The tubulointerstium in early diabetic nephropathy. *Int.J.Diabet. in developing countries.* 30(4):185-190.
27. **Smotra,S. and Kudyar,R.P. (2008).** Relationship between serum ferritin and Type-2 Diabetes Mellitus.*J.K.Sci.,* 10(4): 170-174.
28. **Tesfaye, S. (2006).** Nephropathy in diabetes. *Complications of diabetes,* 4:91-95.
29. **Thomas, M.C.; MacIsaac, R.J.; Tsalamandris, C.; Power, D. and Jerums, G. (2003).** Unrecognized anemia in patients with diabetes: a crossectional survey. *Diabet. Care.,* 26:1164– 1169,
30. **Tripathi, B.K. and Srivastava, A.K. (2006).** Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monit.*12 (7):130-147.

31. **Viswanathan, V. ; Tilak, P. and Kumpatla, S. (2012).** Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: A 12 years observational study. Indian. J. Med. Res., 136: 46-53.