



# دراسة بعض المتغيرات لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري

رسالة مقدمة من

فرح جاسم حسين

إلى مجلس كلية العلوم – جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة ماجستير

في علوم الحياة / علم الحيوان

إشراف

د. حيدر كامل زيدان



# **Study of Some Changes of Pregnant Diabetes Mellitus Women**

*A Thesis Submitted By*

*Farah J. Hussein*

***To the Council of College of Science***

***University of Babylon***

***In Partial Fulfillment of the Requirements for the  
Degree of Master of Science in Biology / Zoology***

*Supervisor*

*Dr. Haider K. Zaidan*

**Sufar ١٤٢٨**

**February ٢٠٠٧**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(وَعَلَّمَكَ مَا لَمْ تَكُن تَعْلَمُ وَكَانَ فَضْلُ اللَّهِ عَلَيْكَ

عَظِيمًا) (١١٣)

صدق الله العلي العظيم

سورة النساء

الآية (١١٣)

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## إقرار المشرف

أشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة بـ "دراسة بعض المتغيرات لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري" المقدمة من قبل "فرح جاسم حسين" قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم/ كلية العلوم/ جامعة بابل، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة (فرع الحيوان).

التوقيع

المشرف: د. حيدر كامل زيدان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

## توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى توصية الأستاذ المشرف أعلاه، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع:

الاسم: د. كريم حميد رشيد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## قرار لجنة المناقشة

نشهد نحن أعضاء لجنة التقويم والمناقشة، أننا اطلعنا على الرسالة الموسومة بـ (دراسة بعض المتغيرات لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري) وقد ناقشنا الطالبة (فرح جاسم حسين) في محتوياتها، وفيما له علاقة

التوقيع

الاسم: د. فارس ناجي عبود الهادي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم/ جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

### عضو اللجنة

التوقيع

الاسم: د. بشرى جابر الربيعي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية الطب/ جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

### عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. إبراهيم عبيد ساجت

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية/ جامعة القادسية

التاريخ: / / ٢٠٠٧

### عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع:

الاسم: د. حيدر كامل زيدان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية العلوم / جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

بها، ووجدنا أنها جديرة بالقبول بتقدير (جيد جداً عالي) لنيل درجة ماجستير علوم في علوم الحياة – الحيوان.

رئيس اللجنة

## مصادقة عمادة كلية العلوم

أصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه.

التوقيع:

الاسم: د. عوده مزعل ياسر

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية العلوم / جامعة بابل

التاريخ: / / ٢٠٠٧

## ***Abstract***

This study was carried out in Babylon obstetrics and pediatrics and Al-Hills Teaching Hospital which belongs to the Iraqi Ministry of Health.

The aim of this study is to recognize abnormal changes with diabetic for pregnant woman in different types: Gestational diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus type I & diabetes mellitus, and the relation ship of these types with the changes which occurred in cortisol hormones, prolactine hormones, and blod pressure in diabetic pregnant woman.

This study divided to four cases: pregnant with gestantional diabetes mellitus, pregnant with diabetes mellitus type I, pregnant with diabetes mellitus type II and healty pregnant free of any disease. Reached all the sample to ٢٣٠ sample, measured all of cortisol hormones, prolactine hormones, body mass index, systolic and diastolic blood pressure was measured and the levels of albumin (mg\l) to identify the nephropathy in all stages of pregnant and duration of diabetes Millitus.

The results have shown the following highly significant increase ( $p < 0.001$ ) in serum blood glucose levels (mmol\l) in the first trimester of pregnancy for the women of gestational diabetes mellitus and in type I, type II, of diabetes mellitus with a duration of less than one year.

But, the study have shown a significant increase ( $p < 0.001$ ) in serum blood glucose levels in the second and third trimester of pregnancy in gestational diabetes mellitus patients and duration ١ – ٥ years and more than ٥ years compared with normal pregnancy women.

The body mass index results showed non. Significant in all cases (all trimester of pregnancy and duration of diabetes mellitus).

Cortisol hormones results showed a significant increase ( $p < 0.05$ ) in the third trimester of pregnancy only, ( $p < 0.05$ ) for the durations less than 1 year in type I for duration 1 – 5 years, than 5 years and type II for duration more than 5 years in comparison with normal pregnant women.

Prolactine levels shown to be not significant in pregnant diabetic in all trimester of the pregnancy and durations.

Microalbumin uria results showed a significant increase at ( $p < 0.05$ ), ( $p < 0.001$ ) in the second & third trimester of pregnancy respectively ( $p < 0.05$ ) in the type I in a duration less than one year, ( $p < 0.001$ ) for 1 – 5 years and more than 5 years in type I and type II compared with normal pregnancy women.

The result systolic and diastolic blood pressure showed significant increase ( $p < 0.05$ ), ( $p < 0.01$ ) in different cases of all trimester and in different duration compared with normal pregnancy.

The relation ship between serum blood glucose level (mmol/l) and albumin uria level (mg/l) result showed significant ( $p < 0.05$ ) in all cases.

( $p > 0.05$ ) between serum blood glucose and body mass Index in all cases.

( $p > 0.05$ ) between serum blood glucose and prolactine hormone level in all cases.

( $p < 0.05$ ) between serum blood glucose and cortisol hormone level in all cases.

The result showed significant ( $p < 0.05$ ) between body mass index and systolic blood pressure in all cases and non-significant ( $p > 0.05$ ) between body mass index and diastolic blood pressure.

Finally the results of the albumin uria level and systolic blood pressure level significant ( $p < 0.05$ ). while the relation between albumin uria level and diastolic blood pressure level non-significant ( $p > 0.05$ ) in all cases.

## الخلاصة

أجريت هذه الدراسة في مستشفى بابل للولادة والأطفال ومستشفى الحلة التعليمي التابعين لوزارة الصحة.

تهدف الدراسة إلى معرفة التغيرات المرافقة لداء السكري لدى النساء الحوامل بأشكاله داء سكري الحمل وداء سكري النمط الأول وداء سكري النمط الثاني وعلاقة هذه الأشكال بالتغيرات الحاصلة في هرمون الكورتيزول وهرمون البرولاكتين ومدى حدوث ارتفاع ضغط الدم لدى الحوامل المصابات بداء السكري.

فُسمت حالات الدراسة إلى أربع حالات وهي: الحوامل المصابات بداء سكري الحمل، الحوامل المصابات بداء سكري النمط الأول، الحوامل المصابات بداء سكري النمط الثاني والحوامل الطبيعيات غير المصابات بأية أمراض، وبلغت عينات الدراسة ٢٣٠ عينة، وقد تم قياس مستويات كل من هرمون الكورتيزول وهرمون الحليب، والوزن بالكيلوغرام، والطول بالمتر. وتم استخراج دليل كتلة الجسم، كذلك قياس مستويات ضغط الدم الانقباضي والانبساطي ومستويات البروتين البولي (ملغم/لتر) لتحديد اعتلال الكلية السكري خلال مراحل الحمل ومدد الإصابة المختلفة.

أظهرت النتائج ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) في مستويات سكر الدم في المصل (ملي مول/لتر) ولحالات النساء المصابات بداء سكري الحمل للمرحلة الأولى وللنمطين الأول والثاني من داء السكري ولمدة الإصابة أقل من سنة واحدة. فيما أظهرت النتائج وجود ارتفاعاً معنوياً ( $p < 0.05$ ) في مستويات سكر الدم في المصل لحالات النساء المصابات بداء سكري الحمل للمرحلتين الثانية والثالثة وكذلك النمطين الأول والثاني في داء السكري ولمدد الإصابة من ١ - ٥ سنوات ولأكثر من خمس سنوات مقارنة بالحوامل الطبيعيات غير المصابات.

فيما بينت النتائج عدم وجود أية فروق معنوية في معدل مستويات دليل كتلة الجسم (كغم/م<sup>2</sup>) وللحالات والمراحل والمدد كافة مقارنة مع النساء الحوامل الطبيعيات غير المصابات.

أما نتائج معدل مستويات هرمون الكورتيزول (نانوغرام/مل) فقد أظهرت ارتفاعاً معنوياً ( $p < 0.05$ ) لحالة الإصابة بداء سكري الحمل وللمرحلة الثالثة من الحمل فقط. فيما كان هناك ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) لحالة الإصابة بداء سكري النمط الأول عند مدة الإصابة أقل من سنة واحدة وكذلك لحالة الإصابة بداء سكري النمط الثاني عند مدة الإصابة من سنة واحدة إلى خمس سنوات من الإصابة بينما كان هناك ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) لحالة الإصابة بداء سكري النمط الأول عند مدتي الإصابة من سنة إلى خمس سنوات ولأكثر من خمس سنوات وكذلك لحالة داء السكري النمط الثاني عند مدة الإصابة أكثر من خمس سنوات مقارنة بالحوامل الطبيعيات غير المصابات.

بينت نتائج معدل مستويات هرمون البرولاكتين (نانوغرام/م) عدم وجود أية فروق معنوية لحالات ومراحل ومدد المرض كافة مقارنة بالنساء الحوامل الطبيعيات غير المصابات.

أما فيما يخص اعتلال الكلية السكري (بيلة الالبومين) فقد أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً ( $p < 0.05$ ) و ( $p < 0.001$ ) في معدل مستويات بروتين البول (ملغم/لتر) لدى المصابات بداء سكري الحمل وللمرحلتين الثانية والثالثة من الحمل على التوالي مقارنة بالحوامل الطبيعيات. أما المصابات بداء سكري الحمل للنمط الأول فقد أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) لدى المصابات ولمدة المرض أقل من سنة بينما أظهرت المدد من سنة إلى خمس سنوات، ولأكثر من خمس سنوات زيادة معنوية ( $p < 0.001$ ) في مستويات بروتين البول (ملغم/لتر) ولحالتى داء سكري النمط الأول والثاني مقارنة بمعدل مستوياتها مع الحوامل الطبيعيات.

وأظهرت معدلات مستويات ارتفاع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي (ملم.ز) ارتفاعاً معنوياً عند مستويات مختلفة ( $p < 0.05$ ) ( $p < 0.001$ ) ولحالات مرضية مختلفة من داء السكري ومراحل ومدد مختلفة مقارنة بالحوامل الطبيعيات.

وفيما يخص العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم (ملي مول/لتر) وضغط الدم الانقباضي والانبساطي (ملم.ز) فقد كانت هناك علاقة معنوية ( $p < 0.05$ ) وبمستويات مختلفة من الارتباط ولكل من حالات داء سكري الحمل والحوامل المصابات بداء سكري النمط الأول والنمط الثاني، باستثناء العلاقة المعنوية لضغط الدم الانبساطي لدى حالة الحوامل المصابات بداء سكري النمط الثاني فقد كان بمستوى معنوية ( $p < 0.001$ ).

أما العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم (ملي مول/لتر) ومستويات البروتين البولي (ملغم/لتر) فقد أظهرت النتائج وجود علاقة معنوية ( $p < 0.05$ ) ولجميع حالات داء السكري. لم يكن هناك أية علاقة ( $p < 0.05$ ) بين مستويات كلوكوز مصل الدم (ملي مول/لتر) ومستويات دليل كتلة الجسم (كغم/م<sup>2</sup>) ولجميع حالات داء السكري.

وقد بينت النتائج عدم وجود علاقة معنوية ( $p > 0.05$ ) بين مستويات كلوكوز مصل الدم (ملي مول/لتر) ومستويات هرمون البرولاكتين (نانوغرام/مل) ولجميع حالات داء السكري. أظهرت النتائج وجود علاقة معنوية ( $p < 0.05$ ) بين مستويات كلوكوز الدم (ملي مول/لتر) ومستويات الكورتيزول (نانوغرام/مل) ولجميع حالات داء السكري.

كما أظهرت النتائج عدم وجود علاقة معنوية ( $p > 0.05$ ) بين مستويات دليل كتلة الجسم (كغم/م<sup>2</sup>) ومستويات ضغط الدم الانقباضي (ملم.ز) ولجميع حالات داء السكري. فيما بينت النتائج عدم وجود علاقة معنوية ( $p > 0.05$ ) بين مستويات دليل كتلة الجسم (كغم.م<sup>2</sup>) ومستويات ضغط الدم الانبساطي (ملم.ز) لجميع حالات داء السكري.

وكذلك أظهرت النتائج وجود علاقة معنوية ( $p < 0.05$ ) بين مستويات البروتين البولي (ملغم/لتر) ومستويات ضغط الدم الانقباضي (ملم.ز) لجميع حالات داء سكري. بينما لم تكن هناك علاقة معنوية ( $p > 0.05$ ) بين مستويات البروتين البولي (ملغم/لتر) ومستويات ضغط الدم الانبساطي (ملم.ز) لجميع حالات داء السكري.

## قائمة المحتويات

رقم الصفحة	عنوان الموضوع
I	الخلاصة باللغة العربية
IV	قائمة المحتويات
VII	قائمة الجداول
VIII	قائمة الأشكال
الفصل الأول: المقدمة	
١	داء السكري
١	تعريف داء السكري
١	تصنيف داء السكري
١	داء سكري النمط الأول
٢	داء السكري نمط II
٣	داء السكري نمط III
٤	داء سكري الحمل
٥	الهدف من الدراسة
الفصل الثاني: استعراض المراجع	
٦	داء السكري
٧	مميزات داء سكري الحمل
٧	مراحل الحمل والتغيرات الفيسولوجية الحاصلة عند الحوامل المصابات بداء السكري
١٠	الأنسولين
١٢	الكورتيزول
١٢	فعاليات هرمون الكورتيزول
١٤	هرمون الحليب
١٦	دليل كتلة الجسم
١٧	اعتلال الكلية السكري
١٩	ارتفاع ضغط الدم
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل	
٢١	تصميم التجارب
٢٣	القياسات والفحوص
٢٣	قياس مستويات ضغط الدم
٢٣	قياس الوزن والارتفاع
٢٣	قياس مستويات البروتين البولي
٢٤	قياس مستوى الكلوكون في مصل الدم
٢٥	قياس مستويات الهرمونات في مصل الدم

رقم الصفحة	عنوان الموضوع
٢٦	قياس الهرمونات: الحليب، الكورتيزول
٢٧	التحليل الإحصائي
الفصل الرابع: النتائج	
٢٨	داء السكري
٢٨	مستويات سكر الدم في المصل
٢٨	دليل كتلة الجسم
٢٩	هرمون الكورتيزول
٢٩	هرمون البرولاكتين
٣٠	ارتفاع ضغط الدم
٣٠	اعتلال الكلية السكري
الفصل الخامس: المناقشة	
٥٣	داء السكري
٥٤	دليل كتلة الجسم
٥٥	هرمون الكورتيزول
٥٥	هرمون الحليب
٥٦	اعتلال الكلية السكري
٥٨	ارتفاع ضغط الدم
٥٩	الاستنتاجات
٥٩	التوصيات
٦٠	المصادر العربية
٦١	المصادر الانكليزية
٧٠	الملاحق
A	الخلاصة باللغة الإنكليزية

## قائمة الجداول

رقم الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
٣٢	العلاقة بين معدل التغيرات والقياسات خلال مراحل الحمل الثلاثة المختلفة مقارنة مع النساء الطبيعيات الحوامل	١
٣٣	العلاقة بين المتغيرات والدلائل خلال مدة الإصابة المختلفة للحوامل بداء السكري النمط الأول مقارنة مع الحوامل الطبيعيات	٢
٣٤	العلاقة بين المتغيرات أو الدلائل خلال مدة الإصابة المختلفة للحوامل بداء سكري النمط الثاني مقارنة مع الحوامل الطبيعيات	٣

## قائمة الأشكال

رقم الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
٢٢	يوضح تصميم الدراسة	١-٣
٣٥	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات ضغط الدم الانقباضي لدى النساء الحوامل المصابات بداء سكري الحمل	١-٤
٣٦	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات ضغط الدم الانبساطي لدى النساء الحوامل المصابات بداء سكري الحمل	٢-٤
٣٧	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات ضغط الدم الانقباضي للنساء الحوامل المصابات بداء سكري النمط الأول	٣-٤
٣٨	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات ضغط الدم الانبساطي للنساء الحوامل المصابات بداء سكري النمط الأول	٤-٤
٣٩	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات ضغط الدم الانبساطي للنساء الحوامل المصابات بداء سكري النمط الثاني	٥-٤
٤٠	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات ضغط الدم الانقباضي للنساء الحوامل المصابات بداء سكري النمط الثاني	٦-٤
٤١	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات البروتين البولي لدى النساء الحوامل المصابات بداء سكري الحمل	٧-٤
٤٢	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات البروتين البولي لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الأول	٨-٤
٤٣	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات البروتين البولي لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الثاني	٩-٤
٤٤	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات دليل كتلة الجسم لدى النساء الحوامل المصابات بداء سكري الحمل	١٠-٤
٤٥	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات دليل كتلة الجسم لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الأول	١١-٤

رقم الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
٤٦	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات دليل كتلة الجسم لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الثاني	١٢-٤
٤٧	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات البرولاكتين لدى النساء الحوامل المصابات بداء سكري الحمل	١٣-٤
٤٨	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات البرولاكتين لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الأول	١٤-٤
٤٩	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات البرولاكتين لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الثاني	١٥-٤
٥٠	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات الكورتيزول لدى النساء الحوامل المصابات بداء سكري الحمل	١٦-٤
٥١	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات الكورتيزول لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الأول	١٧-٤
٥٢	العلاقة بين مستويات كلوكوز مصل الدم ومستويات الكورتيزول لدى النساء الحوامل المصابات بداء السكري النمط الثاني	١٨-٤

## ١- المقدمة

## Introduction

## داء السكري

## *Diabetes mellitus*

## تعريف داء السكري

## Definition of Diabetes Mellitus

يعرف داء السكري *Diabetes mellitus* بأنه اضطراب ناتج عن إستعداد وراثي وعوامل بيئية أحياناً ويتميز هذا الاضطراب بتغيير الأيض للكربوهيدرات والدهون والبروتين بسبب النقص الجزئي أو الكلي لإفراز الأنسولين، وارتفاع مستوى السكر في الدم ومستويات مختلفة لمقاومة الأنسولين (Belfiore and Iannello, ٢٠٠٠).

يشكل داء السكري نسبة ٥٪ من عامة الناس ويصنف رقم مساوٍ من الناس بأنهم سيتطورون إلى الداء السكري. وينجم داء السكري عن قصور عمل الأنسولين، أما بسبب غيابه أو بسبب مقاومة فعله، ويفاقم الكلوكاكون Glucagon هذه الحالة (Granner, ١٩٩٧).

يشكل داء السكري النمط الثاني (Type II) حوالي ٩٠٪ من المصابين بداء السكري، وعادة ما يكون هؤلاء بدينين ولديهم مستويات عالية من الأنسولين في البلازما، ولديهم مستقبلات انسولينية منخفضة التنظيم. بينما يكون الباقي منهم هو ١٠٪ من مرضى داء السكري النمط الأول (Type I) (Andreoli et al., ١٩٩٧; Granner, ١٩٩٧).

## تصنيف داء السكري

## Classification of Diabetes Mellitus

يمكن تصنيف داء السكري إلى الأنواع التالية:

### Diabetes Mellitus Type I

### داء سكري النمط الاول

إن المرضى في النمط الاول (Type I) تظهر لديهم قابلية وراثية لحدوث السكري، وتظهر عادة بعد الإصابة الفيروسية أو التعرض لعوامل بيئية أو سموم، والتي تحرض الآليات المناعية لتهاجم خلايا  $\beta$  في جزيرات لانكرهانز في البنكرياس. بذلك فإن ٩٠٪ (٨٠ - من الخلايا  $\beta$  تتأثر) (Breyer et al., ١٩٩٦).

وفي الدراسات التي تمت على التوائم المتماثلة وجد عند توأم لديها داء السكري نمط I أضعافاً تهاجم خلايا الجزر البنكرياسية، أضعاف الأنسولين تكون موجودة في الدم لعدة سنوات في توأم النمط الاول (Type I) قبل ظهور داء السكري الصريح لديهم (Bergquist, ١٩٥٤). إن وجود أضعاف مناعية ذاتية ضد  $GAD_{65}$ - Auto-Antibodies.

Glutamate Decarboxylase تكون موجودة لدى هؤلاء المرضى تعتبر علامة جيدة لتشخيص النمط الاول من الداء وعند حدوث نقص في كتلة الخلايا  $\beta$  يقل إفراز الأنسولين حتى يصبح غير كافٍ لضبط مستويات سكر الدم ضمن الحدود الطبيعية على الرغم من أن الجينات الخاصة التي تتعلق بالنمط I من الداء السكري لا تكون موجودة لديهم (Andreoli et al., ١٩٩٧).

## Diabetes mellitus Type II

## داء السكري نمط II

يكون للداء السكري من نمط II تآهب وراثي (٩٠ - ١٠٠%) من الحالات ويترافق مع إصابة التوائم المتماثلة، وذلك بسبب امتلاكهم مناعة معينة من المستضدات التي تسمى مستضدات خلايا الدم البيض البشري (Human Leukocyte Antigens (HLA)، ويصابون بداء السكري نتيجة حصول مناعة ذاتية ضد خلايا البنكرياس التي تفرز الانسولين (B-cells)، والتي تعمل على حدوث خلل في هذه الخلايا (Edward and Bouchier, ١٩٩١).

ويحتمل وجود أكثر من آلية إمراضية ستتدخل بحدوث نمط II من الداء السكري، والعديد من هؤلاء المرضى يكونون لاعرضيين Asymptomtic وسكر الدم لديهم يشخص أثناء استقصاء سكر الدم عرضاً أو عند المرضى الذين لديهم داء سكري في سياق مرض آخر، والمرضى الذين يحدث لديهم داء السكري نمط II يكون لديهم مقاومة للأنسولين محيطياً وقصوراً في الخلايا  $\beta$  البنكرياسية لإفراز الأنسولين، إذ يحدث ارتفاع سكر الدم مع اختلالاته عند حدوث نقص إفراز الأنسولين. ويكون الكبد أيضاً مقاوم لتأثيرات الأنسولين وبالنتيجة فإن تركيب الكبد للسكريات يتوقف بشكل غير ملائم بسبب فرط سكر الدم خلال الصيام، ويكون العديد من المرضى ٩٠% في الداء السكري نمط II مصابين بالبدانة مع وجود مقاومة للأنسولين التي تزيد داء السكري. إن الداء السكري نمط II هو الأكثر شيوعاً لأنه يظهر عندما يبلغ المريض أعمار متقدمة (يزداد حدوثه مع تقدم العمر)، وتحدث أكثر عند الشباب والأشخاص الذين يتناولون سرعات عالية إذ تؤدي البدانة في سن الطفولة (Andreoli et al., ١٩٩٧).

## Diabetes mellitus Type III

## داء السكري نمط III

تتضمن أنواع أخرى من داء السكري ومنها:

أ. داء السكري ذو العلاقة بسوء التغذية

## Malnutrition-Related Diabetes mellitus (MRDM)

ب. السكري الناشئ مرض البنكرياس

## Diabetes Due to Pancreatic Disease

### Endocrinopathies

### ج. السكري الناتج من مرض الغدد الصم

ومنها:

(١) متلازمة كشنك Cushnig's Syndrome نتيجة فرط إفراز هرمون الكورتيزول cortisol من المنطقة الحزيمية من قشرة الكظر.

(٢) مرض ضخامة الأطراف Acromegaly.

(٣) تسمم الدرقي Thyrotoxicosis.

(٤) فرط إفراز هرمون الالدوسيترون Hyperaldosteronism.

(٥) إفراز هرمون الكلوكون Glucagonoma من خلايا ألفا  $\alpha$  - cell البنكرياسية .

### Diabetogenic Drugs

### د. السكري الناتج من الأدوية

هـ. السكري الناشئ من لاسوية الأنسولين ومستلماته

## Diabetes due to Abnormalities of Insulin or its Receptor

و. السكري المشترك مع المتلازمات الوراثية

## Diatese Associated with Genetic Syndromes

ز. أمراض الجزء خارجي الإفراز البنكرياسي

### Disease of Exocrine Pancreas

(Andreoli *et al.*, ١٩٩٧; Keen and Barnes, ١٩٩٧ Iannello, ٢٠٠٠; Raman, ٢٠٠٠; Sherwin, ٢٠٠٠; Abdennebi *et al.*, ٢٠٠٣).

### Gestation Diabetes Mellitus

### داء سكري الحمل

داء سكري الحمل يظهر خلال الحمل كاضطراب في تحمل الكلوكونز ويتطور حدوثة أثناء الحمل إذ يكون المرض وراثياً لعجز في مدخر الخلايا  $\beta$  البنكرياسية لإفراز كميات كافية من الأنسولين للتغلب على المقاومة الموجودة ضد الأنسولين التي تنجم عن الهرمونات المفرزة من المشيمة إذ تحدث من (٢ - ٥)% من كل الحمل (وتزداد مع تقدم الأم بالعمر) إذ تؤدي إلى زيادة في حجم الجنين، مع نقص سكر الدم لديه، ونقص كالسيوم الدم، مع أو وجود فرط بيلروبين إذ لم يعالج. وعندما يشك بالداء السكري أثناء الحمل فيجب استقصاء المريضات بالأسبوع (٢٥) من عمر الحمل مع إجراء اختبار تحمل الكلوكونز (Ganong, ٢٠٠١).

وهناك عدة مضاعفات لدى السكري تتمثل في اعتلال الكلية السكري Diabetic Nephropathy واعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy واعتلال الأعصاب السكري Diabetic Neuropathy وجميعها من مضاعفات الأوعية الدموية المجهرية (Nathan, ١٩٩٣; Vinik and Microvascular Complication (Mitchell, ١٩٨٨; Klein *et al.*, ١٩٨٤; Yanko *et al.*, ١٩٨٣).

## الهدف من الدراسة Aim of the Study

بالنظر لكون مرض السكري مرض عصري غزا العالم في الآونة الأخيرة ومن ضمن ذلك النساء الحوامل، وبالنظر لقلّة الدراسات المجراة على داء السكري الحمل في العراق، تم تصميم خطة هذا البحث لقياس بعض الدلالات الآتية لدى النساء الحوامل والمصابات بالنمط الأول والثاني من داء السكري مقارنة بالحوامل الطبيعيات، وإيجاد العلاقات اللازمة فيما بينها:

١. قياس مستويات كلوكوز مصل الدم Serum blood glucose
٢. قياس مستويات هرمون الكورتيزول Cortisol levels
٣. قياس مستويات هرمون البرولاكتين Prolactine levels
٤. قياس دليل كتلة الجسم (BMI) Booby Mass Index
٥. قياس مستوى ضغط الدم الانقباضي والانبساطي.
٦. قياس مستويات البروتين البولي Protien urea

## ٢- استعراض المراجع Literature Review

إن تشخيص أعراض داء السكري تتميز فرط البول Polyuria والعطش Polydipsia والبول الليلي Nuatiral والنقص بالوزن Loss of weight والشراهة في الطعام Polyphagia، فضلاً عن ارتفاع في مستوى كلوكوز الدم Blood Glucose (Andreoli *et al.*, ١٩٩٧).

وتكون مستويات سكر الدم الصيامي Fasting Glucose Levels لمرضى داء السكري أكثر من  $7.0 \text{ mmol/l}$  أو  $126 \text{ mg/dl}$  (Kanaya *et al.*, ٢٠٠٣; McDermott, ١٩٩٨).

بينما تكون القيمة الطبيعية لسكر الكلوكوز في مصل دم الإنسان ( $3.6 - 5.6$ )  $\text{mmol/l}$  أي ما يقارب  $70 - 100 \text{ mg/dl}$  (Ganon, ٢٠٠١). وتكون مستويات سكر الدم بعينة عشوائية بمعدل أو أكثر من  $11.1 \text{ mmol/l}$  أي ما يقارب  $200 \text{ mg/dl}$

وتشخص بسهولة على أنها داء سكري. ويكون لدى المرضى الشباب ارتفاع سكر الدم من النمط الأول (I) مع حمض كيتوني سكري إذ يسهل عادة تشخيص الداء لديهم، لكن المرضى اللاعرضيين من النمط الثاني (II) من الداء السكري لا يشخص لديهم المرض لسنوات عديدة.

وجد أن غالبية مرضى II الذي لديهم نوبة من ارتفاع سكر الدم من النمط الثاني (II) لداء السكري قبل أن يشخص مرضهم، ويكون لدى المرضى الذين يشخص لديهم داء السكري حديثاً من النمط الثاني (II) (اعتلال شبكية العين السكري diabetic retinopathy، اعتلال الأعصاب السكري Diabetic neuropathy، مع اعتلال الكلية السكري Diabetic nephropathy Unger and Foster, 1992; Andreoli et al., 1997).

تتضمن عوامل الخطورة risk factors في النمط الثاني Type II من الداء السكري وجود بدانة أكثر من 120٪ من وزن الجسم المثالي مع وجود تاريخ وراثي للعائلة في الإصابة بداء السكري نمط II لقريب من الدرجة الأولى، أي يكون لدى هذا النوع تأهب وراثي في 90 - 100٪ من الحالات، ويترافق مع إصابة التوائم المتماثلة ويحتمل وجود أكثر من آلية امراضية تتدخل بحدوث النمط الثاني من الداء السكري إذ يكون لديهم مقاومة للأنسولين Insulin resistance وقصور في الخلايا  $\beta$  البنكرياسية لإفراز الأنسولين، إذ يحدث لديهم سكر الدم مع اختلاطاته عند نقص إفراز الأنسولين. ويكون الكبد مقاوماً لتأثيرات الأنسولين أيضاً (Sardesai, 1998; Andreoli et al., 1997).

## مميزات داء سكري الحمل

### Gestational Diabetes Mellitus Characters

هنالك تغيرات فيسولوجية وكيموحيوية ونفسية مختلفة تحدث للمرأة أثناء الحمل ويمكن التعبير عنها بأنها حالات أيضية معقدة تتضمن تغيرات مفاجئة في مستويات الهرمونات مثل زيادة في هرمون الاستروجين estrogen، البروجسترون Progesteron، هرمون الحليب Prolactin، والكورتيزول Cortisol وهرمون مولد الحليب المشيمي Human placental lactogen.

كذلك حدوث زيادة أيضية في الأشهر الأولى من الحمل تتميز بزيادة الحساسية للأنسولين كما تزيد من الإحساس بالجوع عند بعض النساء مع زيادة تحطيم الوحدات الأيضية للأم والتحول المبكر للكربوهيدرات إلى دهون مختزلة (Abdennebi et al., 2003).

## مراحل الحمل والتغيرات الفسيولوجية الحاصلة عند الحوامل المصابات بداء السكري

يقسم الحمل إلى ثلاث فصول فالفصل الأول يبدأ من الشهر الأول (أي منذ بداية الحمل) إلى نهاية الشهر الثالث، أما المرحلة الثانية تبدأ من بداية الشهر الرابع إلى نهاية الشهر السادس، وأخيراً المرحلة الثالثة تبدأ من بداية الشهر السابع وحتى الولادة.

تتميز الفصول الثانية والثالثة في الحمل بالمقارنة مع المرحلة الأولى بازدياد مقاومة الجسم للأنسولين. وتقدر نسبة الانخفاض للإزاحة المنتظمة للأنسولين والكلوكوز بحدود ٥٠٪ (Metzger et al. ١٩٨٠). ومن ٢٠٠-٣٠٠٪ زيادة في استجابة الأنسولين للكلوكوز عند الأم الحامل، وإن هذا التغيير سيلبي حاجة الجنين الأيضية، إذ إن الجنين يحتاج إلى (٨٠٪) من طاقته بشكل كلوكوز. وإن حاجة الجنين للكلوكوز هو ما يقارب ١٥٠ غرام يومياً في الفصل الثالث للحمل (Ryan et al., ١٩٨٨).

فضلاً عن أن العملية الأيضية للأم تزداد بنسبة ٣٠٠ كيلوسعره/يوم مما يؤدي إلى زيادة الحاجة الغذائية للأم وبالتالي يضعها عرضة لزيادة الحامض الكيتوني وهذه تحصل بشكل مبكر أكثر من الوضع الطبيعي لاسيما عندما تكون تلبية حاجة الجسم للغذاء غير كافية سواء كان ذلك عن طريق الفم والتغذية الوريدية (Barbieri, ١٩٩٩).

إن انتقال الكلوكوز إلى الجنين يحصل عن طريق علاقة مباشرة مع نسبة الكلوكوز عند الأم ويحصل هذا التوازن عن طريق زيادة ناقلات السكر في المشيمة بنسبة خمسة أضعاف، في الوقت نفسه اثبت انخفاض في البروتين الناقل للكلوكوز Glucose Transporter Protein الموجودة في الأنسجة الدهنية adipose tissue في الفصل الثالث من الحمل وكذلك انخفاض في عملية التبادل في الغشاء البلازمي للعضلات الهيكلية وكلاهما تساهم في زيادة مقاومة الأنسولين أثناء الحمل (Havel, ٢٠٠٢).

إن هرمون نمو المشيمة البشري Human Placenta Growth Hormone (HPGH) نشط أيضاً وقادر على أن يحدث مقاومة شديدة للأنسولين في الحيوانات المفطرة جينياً Transgenic Animals التي تحتوي على نسبة هرمون موازية للنسبة الموجودة في المرحلة الثالثة من الحمل، هذا الهرمون ممكن أن يتحكم بمقاومة الأنسولين كما يزيد من هرمون النمو النخامي Pituitary growth Hormone (PGH) (Clapp, ٢٠٠٠).

إن هرمون نمو المشيمة البشري (HPGH) يختلف عن هرمون النمو (GH) بـ ١٣ حامض أميني يحل محل هرمون النمو النخامي (PGH) في المرحلة الأولى من الحمل (فترة استمداد الكلوكوز من الأم خلال ٢٠ أسبوع الأولى)، ولا تنظم بوساطة هرمون

محفز هرمون النمو (GH-RH) Growth Hormone Releasing Hormone (Carpenter and Constun, ١٩٩٢).

وتعد المشيمة المسؤولة عن إنتاج هرمون (GH-RH) في الفترة الأمية الفسيولوجية Physiological Mother Period ليصبح مقاوماً للأنسولين في المرحلة الثانية والثالثة من الحمل ليجهز الغذاء بشكل وافٍ لنمو الجنين ومن المحتمل أن هذه الآلية تزداد بزيادة هرمون النمو المشيمي (PGH) (Clapp, ٢٠٠٠; Highman *et al.*, ١٩٩٨).

يلعب هرمون مولد الحليب (HPL) Human Placental Lactogen دوراً هاماً في تحضير إنتاج الأنسولين من جزيرات لانكرهانز (Havel, ٢٠٠٢) في الأم لزيادة إفراز الأنسولين لديها ٢ - ٣ مرات. أما في النساء الحوامل الطبيعيات تكون نسبة الكلوكوز الصيامي واطئة في الدم  $3.6 - 6.1 \text{ mmd/l}$  أي ما يقارب  $65 - 100 \text{ mg/dl}$  بسبب أخذ الكلوكوز من الأم عن طريق التغذية الجنينية وكذلك قلة نسبة الكلوكوز عن طريق عمليات الهدم glycogenolysis وإنتاج الكلوكوز الكبدي Haptic glucose production وتحويله إلى نشا Starch (Ryan, ١٩٨٨). إن مستوى تغذية الجنين ترتفع بزيادة تغذية الأم لاسيما في المرحلة الثانية والثالثة من الحمل. ولا يعد الكلوكوز المصدر الوحيد للطاقة في الحوامل الطبيعيات.

تقل نسبة الحوامض الأمينية أثناء الحمل بينما تزداد الحوامض الدهنية الحرة والكولسترول وهذه تعمل على زيادة مقاومة الأنسولين (Freinkel *et al.*, ١٩٧٣). إن السكري يجب أن يسيطر عليه بشكل تام أثناء الفترة الأولى من الحمل قبل زيادة إنتاج الهرمونات المشيمية، وزيادة الحساسية للأنسولين يعرض الأم لخطورة نقص السكر في الدم hypoglycemia ويبدأ جسم الأم بالحاجة للأنسولين في المرحلة الأولى من الحمل إذ تقل شهية الأم للغذاء من ١٠ - ٢٠٪ (Knopp *et al.*, ١٩٧٥) لاسيما عند الليل إذ تتوقف تغذية الأم بينما الجنين مستمر بالتغذية من الأم وهذا يعرض الأم إلى خطورة قصوى من نقص السكر في الدم.

بعد ٢٠ أسبوع من الحمل، تُزيد مقاومة الأنسولين المحيطية من حاجة الأنسولين لذا يتطلب مضاعفة حاجة الأنسولين في المرأة الطبيعية أثناء الحمل لذا تكون المرأة متوعكة بسبب احتياجها للأنسولين بنسبة أكبر لتلبية حاجة الجسم ولسد حاجة الجنين، أما بالنسبة للحامض الكيتوني Ketoacidosis تكون خطورته على الجنين في المرحلة الثالثة (٦ - ٩ أشهر) نتيجة لزيادة مقاومة الأنسولين في الأم الحامل (Cseh *et al.*, ٢٠٠٠).

وتعد زيادة السكر في الدم hyperglycemia من أخطر العوامل المؤثرة على نمو الجنين (Havel, ٢٠٠٢). لهذا السبب تكون النساء الحوامل المصابات بالسكري نمطاً

مسيطر عليهن أكثر بواسطة تزويدهن بالأنسولين بما يلائم حاجة الجسم فضلاً عن تنظيم وجبات غذائهن (Lepercq et al., ٢٠٠١).

## Insulin

## الأنسولين

الأنسولين مركب بروتيني يبلغ وزنه الجزيئي (٥٧٠٠٠) ويتألف من سلسلتين من الببتيدات المتعددة تحتوي الأولى (سلسلة - A) على (٢١) حامضاً أمينياً، بينما تحتوي السلسلة الثانية (سلسلة - B) على ٣٠ حامضاً أمينياً وترتبط السلسلتان ببعضهما بواسطة جسرين من ارتباطات ثنائي الكبريتيد ويتميز الأنسولين بتأثره بالإنزيمات الهاضمة للبروتينات وبالتحليل الحامضي (Havel, ٢٠٠٢).

يعتمد إفراز الأنسولين بالدرجة الأساس على تركيز الكلوكوز في الدم. فكلما ارتفعت نسبة السكر في الدم ازداد إفراز الأنسولين وكلما انخفضت النسبة قل إفراز الأنسولين. ويكون عمر النصف Half life للأنسولين ٣٥ دقيقة، إذ يتعرض بعد ذلك إلى التكرس نتيجة عمل الإنزيمات المتخصصة بصورة رئيسة في الكبد وكذلك في العضلات الهيكلية والأنسجة الأخرى (Lepercq, ٢٠٠١).

يحفز الأنسولين تكوين الكلايوجين من الكلوكوز في الكبد والعضلات كما يقلل إنتاج الكلوكوز من المصادر غير الكربوهيدراتية (Gluconeogenesis) مثل الأحماض الأمينية. لذلك فإن التأثير العام للأنسولين يتمثل في اختزال مستوى الكلوكوز في الدم، ويعد الأنسولين المنظم الرئيس لاقتصاد الجسم في خزن وحفظ المواد الغذائية الثلاث الرئيسة. ويحتاج هرمون النمو Growth hormone (GH) وجود الأنسولين لفعل الأيض الابتنائي المثالي للجسم كما يتميز بقوته البيولوجية العالية جداً (Lepercq et al., ٢٠٠١).

يؤثر انخفاض إفراز الأنسولين على عملية أيض الدهون، فيسبب فقدان الدهون من الأنسجة الدهنية نتيجة زيادة إطلاق الأحماض الدهنية والكوليسترول والفوسفوليبيدات إلى الدم، وبما أن الكبد يستطيع أن يمثل الدهون الزائدة المقدمة له من الدم إلى حد معين فقط، لذلك يحصل تراكم في النواتج الأيضية الوسطية المتمثلة بالأجسام الكيتونية ketonbodies وحصول الحالة المعروفة بالحموضة الكيتونية Ketosis والحمض الأيضي Metabolic acidosis الذي يؤدي إلى زيادة معدل وعمق التنفس في محاولة لمعادلة هذا الحمض، كما يتم طرح السكر والأجسام الكيتونية واليوريا بكميات إضافية مما يلزم زيادة طرح الماء في البول وحصول حالة غزارة البول (Guyton, Polyurea) (١٩٨٧) وتسبب زيادة فقدان ماء الجسم، زيادة تركيز الدم التي ينتج عنها عجز القلب ودوران الدم ونقص الأوكسجين وزيادة إنتاج حامض اللبنيك الذي يرفع الحموضة ويضعف الجهاز العصبي.

وعندما تكون كمية الأنسولين المجهزة غير كافية تتأثر الفعاليات الأيضية للدهون، لأن هذه الدهون يجب أن تستعمل بدلاً من الكربوهيدرات لتحرير الطاقة خلال عملية التأكسد الخلوي وبذلك ينخفض معامل التنفس (Respiratory Quotient (RQ) من (١) إلى حوالي ٠.٧ نتيجة لذلك (Grep and Deane, ١٩٧٤).

## Cortisol

## الكورتيزول

يعد الكورتيزول الهرمون الرئيس في الإنسان وتفرز غدة قشرة الكظر Adrenocortical Hormone في الإنسان بمعدل ١٠ - ٣٠ ملغم خلال اليوم الواحد، كما يعد هذا الهرمون مركباً سيترويدياً عمر النصف له ٦٠ - ٧٠ دقيقة ويبلغ الوزن الجزيئي للكورتيزول ٣٦٣ (Hadley, ٢٠٠٠).

عندما يتم بناء الكورتيزول فإنه يطلق إلى الدم وينقل إلى الأنسجة بصحبة بروتين الكلوبوليئين المسمى ترانسكورتين Transcortin الذي يصنع في الكبد (Brownie, ١٩٩٢). ويشترك النطاق الحزيمي والنطاق الشبكي في إنتاج القشريات الكلوكوزية Glucocorticoids وتشمل الأخيرة (الكورتيزول والكورتيكوسيترون) (Grep and Deane, ١٩٧٤).

وتشارك هذه الهرمونات في أيض الكربوهيدرات والبروتينات والدهون.

## فعاليات هرمون الكورتيزول Cortisol Hormone Actions

تتضمن التأثيرات الفسيولوجية لهذه الهرمونات تسهيل هدم البروتينات protein catabolism وتكوين سكر العنب Glycogenesis من المصادر البروتينية في الكبد وإطلاق الأحماض الشحمية من النسيج الشحمي، كما تعمل هذه الهرمونات مضادات للالتهاب (Anti inflammatory) وذلك بتحطيم الخلايا اللمفاوية والتقليل من إعدادها ويصاحب ذلك إطلاق الكاماكلوبيولين Gammagobulin وتقليل الخلايا البيض الحمضة Acidophils مع زيادة عدد الخلايا المتعادلة Neutrophils وتقليل الالتهاب الموضعي (Guyton, ١٩٨٧).

لذلك تستعمل هذه الهرمونات في علاج الالتهابات الموضعية في العين والجلد والمفاصل ولاسيما في حالات التهاب المفاصل الروماتيزمي Rhumatic arthritis (Kaplan, ٢٠٠٠). كما تستعمل في علاج تصلب المفاصل بسبب مفعولها المحلل للألياف Fibrolytic كما أن لهذه الهرمونات فعلاً مضاداً للهستامين Anti histaminic لذلك تستعمل لعلاج الحساسية Allergy وحالات ضيق التنفس والربو (Guyton, Asthma ١٩٨٧).

أما في حالة زيادة استعمال الكورتيزول أو زيادة نشاط قشرة الكظر بإفراز الكورتيزول سيؤدي إلى الإصابة متلازمة كشنك Cushing Syndrome ويتميز هذا المرض بزيادة سكر الدم والسمنة المفرطة وزيادة الوزن نتيجة تجمع الشحوم في البطن والوجه والقسم العلوي الخلفي من الجسم، كما تظهر على المريض أعراض زيادة الأيض الهدمي للبروتينات وضعف العضلات وانحلال العظام وضعفها وانخفاض ضغط الدم وضعف التئام الجروح وخمول نشاط الأعضاء التناسلية وقلة عدد الخلايا البيض الحمضة والخلايا اللمفاوية وزيادة عدد الخلايا البيض المتعادلة وكريات الدم الحمر (Ganong, ٢٠٠١). وتنظم وظائف النطاق الحزيمي والنطاق الشبكي بوساطة الهرمون المغذي لقشرة الكظر ACTH المفرز من الالتحام الغدي الذي يتحفز بوساطة العامل المحرر لمغذي قشرة الكظر CRF أو ACTH – RF. ويأتي تحرير CRF عن طريق الفعل المنبه الذي يحدثه هبوط مستوى هرمون الكورتيزول في الدم بسبب البرد الشديد والإجهاد والمجاعة والخمج وغيرها. وهناك علاقة تغذية استرجاعية بين إنتاج ACTH وإفراز الهرمونات القشرية وخصوصاً الكورتيزول (Kaplan, ٢٠٠٠). ولكنه من غير الواضح فيما إذا كانت هذه الهرمونات تؤثر مباشرة على الجزء القاصي للالتحام الغدي من خلال مستواها في الدم أو بصورة غير مباشرة من خلال إفرازات تحت المهاد أو كليهما.

كما أن البحوث الخاصة بالإجهاد لم تدع أي شك حول تأثير تحت المهاد على كميات (ACTH) بوساطة ACTH – RF من تحت المهاد (Kaplan, ٢٠٠١; Ganong, ٢٠٠٠). إذ يقوم الكورتيزول بحماية الجسم أثناء مقاومة الجسم للإجهاد Stress وتنشيط بعض الإنزيمات التي تعمل على إزالة سموم المواد الوسطية التي يفرزها الجسم أثناء الضغط وبعض أنواع الضغوط تحفز زيادة الكورتيزول منها الأورام tumors والإصابة infection والحرارة أو البرودة الشديدة intense heat or cold وحقن هرمون النورابنفرين (NE) Nor-Epinephrine وبقية الأدوية ذات التأثير الودي Sympathomimetic drugs والجراحة Operation، حقن المواد التي تسبب التخر necrotizing تحت الجلد وأغلب الأمراض الواهنة debilitating (Guyton, ١٩٨٧).

## Prolactin

## هرمون الحليب

هو هرمون بروتيني ذو وزن جزيئي ٢٣٠٠٠ دالتون، ويتكون من ١٩٨ حامض اميني وثلاثة جسور ثنائية الكبريت Disulphide Bridges ينتج هرمون الحليب بوساطة خلايا أليفة الصبغة الحامضية Acidophilic cells في الجزء الأمامي للغدة النخامية،

وتدعى هذه الخلايا Prolactin cells أو Lactotrophs cells وعدد هذه الخلايا يختلف اعتماداً على الحالة الفسلجية (Kaneko et al., ١٩٩٧).

ويحفز هذا الهرمون النشاط اللباني (Lactogenic Activity) ويؤدي إلى تكوين وإفراز الحليب من الغدد اللبنية (Mammary Glands) أو الثدي (Brest)، لذلك فإنه يسمى أحياناً بهرمون محفز تكوين الحليب ويتميز هذا الهرمون في اللبائن بعملين مهمين هما تعاونه مع هرموني الاستروجين والبروجسترون في تهيئة نمو وتطور الغدد اللبنية، واشتراكه مع هرمون النمو وهرمون محفز قشرة الكظر (ACTH) كجزء من المنظم النخامي لإدرار الحليب (Barbieri, ١٩٩٩ ; عشير والعلوجي، ١٩٨٩).

ولهرمون الحليب تأثير منشط للجسم الأصفر في مبايض بعض الحيوانات وذلك من خلال تعاونه مع الهرمون اللوتيني (LH) (Lepercq et al., ٢٠٠١).

ولهذا السبب يعد هرمون الحليب من الهرمونات المغذية للمناسل في هذه الحيوانات، ويشار إليه بالهرمون المغذي للجسم الأصفر (LTH) Leuteotrophic Hormone إذ أنه يحافظ على الجسم الأصفر أثناء الحمل.

لقد أثبتت الدراسات الحديثة أن هرمون الحليب في الإنسان يعمل على هرمون النمو. كما أظهر بأن هرمون الحليب مادة منفصلة في مسؤوليتها عن توليد الحليب، وقد شخص حديثاً هرمون آخر مسؤول عن توليد الحليب في الإنسان وهو مولد الحليب المشيمي في الإنسان (HPL) Human Placental Lactogen (عشير والعلوجي، ١٩٨٩; Ganong, ٢٠٠١).

ويتكون هرمون الحليب من الغدة النخامية خلال فترة الحمل بصورة رئيسة وكذلك خلال فترة ما بعد الولادة. ويكون عادة تحت تأثير العوامل المحررة والمثبطة Prolactin (Griffin and Ojeda, ٢٠٠٠).

وهناك محفزات كيميائية ولمسية (الرضاعة) متنوعة تؤثر على إنتاج هذه العوامل، وبذلك يحفز أو يثبط تكوين وإفراز الهرمون حسب الحالة. ويعد هرمون الحليب من الهرمونات الابتنائية Anabolic للأنسجة، ويعد هذا الهرمون هو المحفز لعاطفة الأمومة (Kaplan, ٢٠٠٠).

كما أن معدل إدرار الحليب المثالي يتم بتفاعل الهرمونات النخامية المتعددة وهي البرولاكتين وهرمون النمو وهرمون محضر قشرة الكظر ACTH ويبدو أن تأثير هرمون النمو في تكوين الحليب يرجع إلى قابليته على رفع مستوى كلوكوز الدم (Lepercq et al., ٢٠٠١).

## Body Mass Index

## دليل كتلة الجسم

يعرف دليل كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index بأنه العلاقة بين الوزن weight (بالكيلوغرام) إلى مربع الطول Height (بالمتر) (Sardesai, ١٩٩٨).

$$BMI = \frac{Wt}{H^2}$$

إذ Wt يعني الوزن بالكيلوغرام و H الطول بالمتر

يمكن تصنيف دليل كتلة الجسم BMI كالآتي:

- ٢٠ - ٢٤.٥ القيمة الطبيعية (Normal Value).
  - ٢٥ - ٢٩.٥ خطورة نسبية منخفضة (Low Relative Risk).
  - ٣٠ - ٤٠ خطورة متوسطة (Moderate Risk).
  - أكثر من ٤٠ سمنة مرضية (Morbidity Obese) وخطورة عالية (and High Risk).
- (Iannello, ٢٠٠٠; Sardesai, ١٩٩٨).

ويمكن تعريف البدانة Obesity بأنها نمو غير طبيعي للنسيج الشحمي، بإضافة خلايا دهنية كبيرة الحجم (hypertrophic obesity) أو ازدياد في عدد الخلايا الدهنية (hyperplastic obesity) أو كلاهما (Raman, ٢٠٠٠).

إن البدانة المتصلة بمقاومة الأنسولين تكون مشتركة مع فرط الأنسولين hyperinsulinemia، إذ إن الزيادة في مستويات الأنسولين تقود إلى زيادة دهن الجسم، وتكون البدانة مشتركة مع أعداد مستلمات الأنسولين Insulin receptors المختزلة على خلايا المونوسايت Monocytes، وكريات الدم الحمر Red Blood Corpusdes (RBCs) والخلايا الدهنية adipocytes (Raman, ٢٠٠٠; Olefsky, ١٩٧٦).

## Diabetic Nephropathy

## اعتلال الكلية السكري

تحدث الإصابة الكلوية بآخر مراحلها End-Stage Renal Diseases (ESRD) بنسبة ٣٠ - ٣٥٪ في النمط I من الداء السكري التي شخّصت قبل عام ١٩٦٥، بينما شخّصت ١٠ - ١٥٪ لدى المرضى المشخصين بعد العام المذكور (أي نمط II) و - ٢٠٪ من مرضى النمط II إذ لم يكن مشخصاً من قبل، ولكن يعد النمط II هو الأكثر شيوعاً، وتشكل الإصابة الكلوية بآخر مراحلها (ESRD) غالبية المرضى السكريين من النمط II،

ويكون هدف المعالجة لدى مرضى السكري هو الوقاية من تطور حدوث اعتلال الكلية السكري التي تكون صعبة خصوصاً إذا لم يشخص الداء السكري لدى المرضى لعدة سنوات (Andreoli et al. ١٩٩٧).

ويمر اعتلال الكلية السكري بخمس مراحل هي:

### المرحلة الأولى Stage I

في هذه المرحلة يزداد الترشيح الكلوي إذ تزداد نسبة الترشيح الكبيبي وزيادة طرح الكلية للالبومين. وتعود نسبة الرشح الكبيبي لقيمتها الطبيعية بعد عدة أسابيع، وتترافق هذه الظاهرة مع زيادة الضغط داخل الكبيبات، إذ تتحكم هذه الظاهرة بتطور حدوث البيلة البروتينية Proteinuria في المستقبل إذا استمر ارتفاع الضغط بها.

### المرحلة الثانية Stage II

يبقى طرح الألبومين طبيعياً أكثر من ٢٠ ميكروكروم/دقيقة أو ٣٠ ملغم/ ٢٤ ساعة. ويبقى لدى بعض المرضى في هذه المرحلة ارتفاع في التصفية الكلوية (لاسيما في المرضى الذين ليس لديهم سيطرة على ضبط سكر الدم) مع زيادة الخطورة لتطور حدوث اعتلال الكلية السكري مستقبلاً، وبهذه الفترة يحدث لدى المرضى تدريجياً تصلب في الكبيبة الكلوية مع تثخن الغشاء القاعدي للشعريات الكبيبية مع زيادة الكولاجين ضمن منطقة المساريق على الرغم من حدوث هذه المرحلة لدى عدد من المرضى السكريين فلا يحدث بها تطور نحو الإصابة الوظيفية الكلوية بأخر مراحلها مع احتمال كبير لحدوثها في مرضى لديهم مستويات سكر الدم مرتفعة.

### المرحلة الثالثة Stage III

عندما يتطور المرض لدى المصابين نحو الإصابة الكلوية بأخر مراحلها (ESRD) (اعتلال السكري البدني) إذ تشاهد بيلة الألبومين. ويحدد وجود البيلة للألبومين إذ تبلغ نسبة طرحه ٢٠٠-٣٠٠ ميكروغرام/دقيقة ٢٠ - ٣٠ ملغم/ ٢٤ ساعة. ويكون لدى المرضى أثناء هذه المرحلة من اعتلال الكلية نسبة الرشح الكبيبي الطبيعية، التي تبدأ بالتناقص مع زيادة بيلة الألبومين المجهرية، ويتطور لدى ٨٠٪ من المرضى مع استمرار بيلة الألبومين المجهرية ظهور اعتلال الكلية السكري سريرياً خلال ٧ - ١٤ سنة على الرغم من بطئ تطور القصور الكلوي للسيطرة على ضبط مستويات سكر الدم وارتفاع التوتر الشرياني، وأيضاً باستعمال مثبطات الإنزيم القالب للانجوتانسين. وتميز إيجابية كشف البيلة البروتينية بشريط الغمس Dipstick .

### المرحلة الرابعة Stage IV

يقل معدل الترشيح الكبيبي، واعتلال الكلية السكر السريري مع ارتفاع ضغط الدم، وتظهر علامات مثل وجه منتفخ وتطور الوذمة القدمية Pedal Oedema Develops، وفي هذه المرحلة تبين فحوصات البول وجود أكثر من ٢٠٠ مايكروغرام/دقيقة أو أكثر من ٣٠٠ ملغم/يوم من ألبومين البول.

## المرحلة الخامسة Stage V

حدوث الإصابة الكلوية بأخر مراحلها (ESRD) End Stage Renal Disease، وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي، وازدياد ضغط الدم (Raman, ٢٠٠٠; Andreoli et al., ١٩٩٧).

إن تشخيص اعتلال الكلية السكري يعتمد عادة على أدلة سريرية أكثر أهمية وهي تعاقب ظهور بيلة الألبومين Albumin uria في مرضى داء السكري، لاسيما إذا تسبب في اعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy والمريض الذي يكون مصاباً باعتلال الكلية السكري كثيراً ما يشترك لديه ارتفاع الضغط Hypertension وزيادة الكرياتينين في البلازما (Damico and Bazzi, ٢٠٠٣).

في كلا النمطين Type II & Type I، تتطور فيها الخطورة للاعتلال الكلوي، ومن ناحية أخرى فإن (ESRD) غير شائع في مرضى السكري النمط الثاني Type II لأنه غير مشخص منذ البداية وكذلك وجود معدل إصابات عالٍ للأوعية القلبية قبل أن تكون (ESRD) واضحة لديهم (Moloney, ١٩٨٣).

إن اعتلال الكلية السكري يعد أحد المضاعفات الشائعة ويقود إلى ما يعرف بعجز الكلية للمرحلة النهائية End Stage Renal Failure (Kikkawa et al., ١٩٩١).

## Hypertension

## ارتفاع ضغط الدم

إن ارتفاع ضغط الدم أكثر شيوعاً بين المصابين بداء السكري مقارنة بالأصحاء. وقد أشارت إحدى الدراسات وجود علاقة بين ارتفاع ضغط الدم وداء السكري (Drury, ١٩٨٣).

أثبتت الدراسات أن النسب المسيطرة على ارتفاع ضغط الدم في مرضى السكري تصل إلى ٤٠% دون سن (٦٥) سنة ولوحظ أن هنالك تبايناً بين المجاميع المختلفة عرقياً، مثلاً إن نسبة الأشخاص المصابين بداء السكري غرب الهند تصل إلى ٤٩% وأن هذه النسب هي المسيطرة على ارتفاع ضغط الدم وهي أعلى بكثير من مناطق البيض التي تصل إلى ٣٧% والاسيويين ٣٥% كذلك معدل إصابة النساء بارتفاع ضغط الدم أعلى من الرجال (Palatini and Julius, ٢٠٠١).

ومن العوامل التي تؤدي إلى حصول مرض ارتفاع ضغط الدم مع السكري هي البدانة obesity، واعتلال الكلية Nephropathy، وزيادة إفراز الأنسولين Hyperinsulinaemia، والاحتباس الصوديومي Sodium retention، والكايتكولامينات Catecholamines، ونظام الرنين - انجيوتنسين rennin-angiotensin،

والببتيد الصوديومي الاذيني (ANP) Atrial Natriuretic Peptide وتضيق الشريان الكلوي Renal Artery Stenosis، وتصلب الشرايين (Dodson Atherosclerosis and Horton, ١٩٨٨).

إن العامل الصوديومي له أهمية كبيرة في تنظيم ضغط الدم وهو عبارة عن هرمون يفرز من الاذنين يعمل على تنظيم أملاح الصوديوم ويسمى أيضاً Atrial Natriuretic factor، وهذا العامل مسؤول السيطرة على تنظيم ضغط الدم من خلال التنسيق مع الجهاز الهرموني للجسم. ويقوم بتنظيم ضغط الدم وحجمه وطرح الفضلات وأملاح الصوديوم والبوتاسيوم من خلال تأثيره المباشر على الأوعية الدموية والكلية والغدد الكظر والعديد من مراكز الدماغ (Dechatet et al., ١٩٧٧; Burden and Thurston, ١٩٧٩; Beretta et al., ١٩٨١).

يتألف العامل الصوديومي من ببتيديات متعددة تحتوي على ٢٨ حامضاً أمينياً ويبلغ وزنه الجزيئي ٣٠٦٠، كما ترتبط جزيئة هذا العامل الهرموني بجزيئة بروتينية تتألف من ١٠٠ حامض أمينياً.

إن الدراسات أكدت أن هنالك علاقة وثيقة بين زيادة مستويات البيلة الألبومينية وزيادة ضغط الدم الانقباضي (Guidliness, ١٩٩٩).

## Materials & Methods

## ٣- المواد وطرائق العمل

### Design of Experimental

### تصميم التجارب

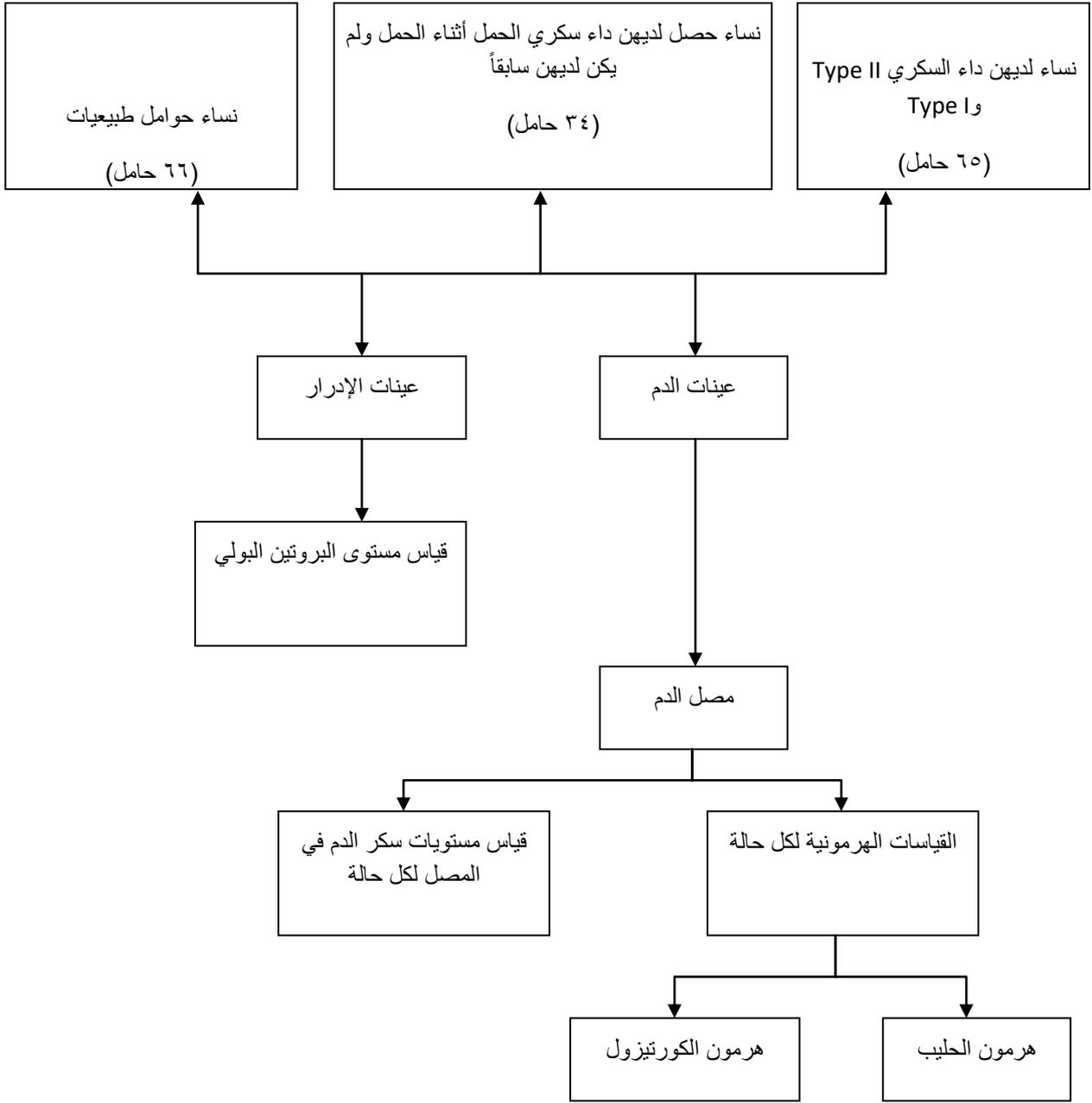
جرى الجزء العملي في مستشفى الحلة التعليمي ومستشفى الولادة والأطفال في محافظة بابل. إذ تم اختيار نساء حوامل بأعمار مختلفة من اللواتي يعانين من داء سكري بكلا نوعيه Type I، Type II قبل الحمل وبعد الحمل واستبعدت المريضات اللواتي لديهن حالات مرضية متمثلة بالتهاب الكبد الفيروسي Hepatitis، وأمراض الغدد الدرقية Thyroid diseases والأورام Tumor، وأمراض الغدد الصم الأخرى وأمراض القلب Heart Diseases كذلك تم استبعاد المدخنات Smoker.

قسمت عينة الدراسة البالغة ١٦٥ عينة إلى ما يأتي:

١. نساء لديهن داء سكري Type I قبل الحمل وعددهن (٤٠ امرأة).
٢. نساء لديهن داء سكري Type II قبل الحمل وعددهن (٢٥ امرأة).
٣. نساء حصل لديهن داء سكري الحمل خلال الحمل ولم يكن لديهن سابقاً وعددهن (٣٤ امرأة).

٤. نساء حوامل طبيعيات ٦٦ امرأة.

وأخذت المعلومات الخاصة بالمريضات، والمتمثلة بالاسم والعمر والمهنة والعنوان وفترة المرض Duration وقياس ضغط الدم قبل أخذ القياسات، وتم سحب الدم، كذلك الحصول على عينة الإدرار التي تمت في حالة الصيام Fasting.



شكل (٣-١) يوضح تصميم الدراسة

## القياسات والفحوصات Measurements and Examination

### قياس مستويات ضغط الدم Measurement of Blood Pressure Levels

تم قياس ضغط الدم Blood Pressure من قبل الطبيب المختص، فقد جرى القياس بالجهاز الزئبقي Mercury Sphygmo-manometer، ثم أخذ معدل قراءتين لضغط الدم التقلصي والانبساطي Mean Systolic and Diastolic blood pressure (Wright & Dore, ١٩٧٠).

### قياس الوزن والارتفاع Measurement of Weight and Height

تم قياس الوزن لأقرب ٠.١ كغم، وكذلك الارتفاع لأقرب ٠.٥ سم باستعمال جهاز قياس الوزن والارتفاع المسمى Detecto-Medic أمريكي الصنع Brokkly N.N.Y. .USA

وتم استخراج دليل كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) وفق المعادلة الآتية:

$$BMI = \frac{W}{H^2}$$

إذ أن W يعني الوزن بالكيلوغرام، و H<sup>2</sup> يعني مربع الارتفاع بالمتري (Sardesai, ١٩٩٨).

### قياس مستويات البروتين البولي Measurement of Proteinuria

أخذت عينة من الإدرار صباحاً قبل الفطور Fasting بعد مضي ١٠ - ١٢ ساعة صيام (١٠ - ١٢ hour overnight fast) في كوب بلاستيكي سعة ٥٠ مل، ووضع شريط الفحص الخاص بقياس مستوى البروتين البولي المجهرى فقط في الإدرار لحد منتصف العلامة المؤشرة وفق الدليل المرفق لمدة ٥ ثوان، ثم إخراجها لتترك دقيقة واحدة، لحين امتصاص كمية من الإدرار بواسطة اسفنجة على محور الشريط بين العلامة المؤشرة ومكان تغيير الصبغة الخاصة بالكشف اللوني والكمي، لتقرأ. ويقارن اللون على الشريط مع الألوان المؤشرة تحت كل منها كمية البروتين البولي بالملغرام لكل لتر (mg/l) على العلبة المصنعة من قبل شركة روش Roche Diagnostics GmbH المصنعة في منهايم، ألمانيا (Al-Ghamdi, ٢٠٠١; AL-Saadi, ٢٠٠٥) Mannheim, Germany.

### قياس مستوى الكلوكوز في مصلى الدم

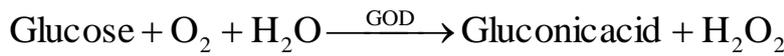
### Measurement of Glucose in Serum

بعد أن تم الحصول على عينات الدم من الأشخاص قبل الفطور بعد مضي - ١٢ ساعة صيام. وضعت في أنابيب زجاجية لمدة نصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة (في وحدة سحب الدم)، ثم أجري لها عملية طرد مركزي لمدة ربع ساعة بواقع ٥٠٠٠ دورة في الدقيقة، ثم يسحب المصل ويوضع في أنبوبة زجاجية أخرى.

تم قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع (Rondox. United Kingdom) Laboratories Ltd, Co. Antrim وعدة التحليل هي عبوات جاهزة تحوي على بعض أو كل الكواشف والمواد الضرورية لإنجاز الاختبار.

### ١. المبدأ Principle

تم تعيين الكلوكوز بعد الأكسدة الإنزيمية بوجود إنزيم Glucose Oxidase إذ إن بيروكسيد الهيدروجين المتكون سيتفاعل مع ال-phenol و 4-aminophenazone بوجود إنزيم Peroxidase وسيظهر لون وردي يتناسب هذا اللون مع تركيز الكلوكوز في مصل الدم وفق المعادلات الآتية:



### ٢. طريقة العمل Procedure

لقد تمت طريقة العمل كما هو موضح في الجدول أدناه:

محلول الكشف Blank	المحلول القياسي أو النموذج Standard or Sample	المحلول القياسي أو الإنموذج Standard or Sample
-	١٠ مايكروليتر	الدليل reagent
١ مل	١ مل	

تمّ المزج ثم الانتظار لمدة ١٠ دقائق تحت درجة حرارة (٢٢ - ٢٥)م، بعدها تم قياس الامتصاصية عند طول موجي قدره ٥٢٠ نانوميتر.

### ٣. الحسابات Calculation

$$\text{Glucose concentration (mg/100ml)} = \frac{(\text{A}) \text{ sample}}{(\text{A}) \text{ standard}} \times 100$$

إذ A = Absorbance شدة الامتصاص.

قياس مستويات الهرمونات في مصل الدم

## Measurement of Hormones in Serum

تم سحب عينات الدم صباحاً بعد تسع ساعات من آخر وجبة غذاء أو شراب على الأقل. وتم فصل مصل الدم Serum بعد سحبه بنصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة، ونبذه مركزياً لمدة ربع ساعة بواقع ٥٠٠٠ دورة في الدقيقة، وتجهيزه بأنابيب نظيفة إلى وحدة الهرمونات لغرض معرفة مستويات الهرمونات المراد دراستها وهي هرمون الكورتيزول Cortisol والبرولاكتين Prolactin. وتم اعتماد طريقة مناعية تعرف (ELISA) Enzyme-Linked Immunoassay باستعمال جهاز ELISA Reader نوع (Axiom Minireader الألماني المنشأ) وطقوم kits الهرمونات المذكورة التي هي من نوع ELISA أيضاً المصنعة من قبل شركة Biocek و Inc. الألمانية.

## قياس الهرمونات: الحليب، الكورتيزول

### Measurement of Hormones: Prolactin, Cortisol

تم قياس مستوى كل هرمون بإتباع الخطوات الآتية:

١. يثبت العدد المناسب من الحفر على المسند الخاص بها والمجهز مع طقم الهرمون.
٢. يؤخذ ١٠ ml من كل عينة مصلى الدم، تراكيز المادة القياسية وتوضع في الحفر المهيأة لها.
٣. يضاف ١٠٠ ml من الكاشف Enzyme conjugate لكل حفرة.
٤. تمزج محتويات الحفر برفق لمدة ١٠ ثواني مزجاً جيداً، ثم تحضن بدرجة حرارة الغرفة  $^{\circ}\text{C}$  (٢٥ – ١٨) لمدة ٤٥ دقيقة.
٥. تغسل الحفر بمحتوياتها بالماء المقطر خمس مرات.
٦. تضرب الحفر بقوة (بوضع مقلوب) على ورق نشاف للتخلص من القطيرات المائية المتخلفة بعد الغسل.
٧. يضاف ١٠٠ ml من كاشف TMB لكل حفرة ثم تمزج برفق لمدة ١٠ ثانية.
٨. تحضن الحفر بمحتوياتها بدرجة حرارة الغرفة في مكان مظلم لمدة ٢٠ دقيقة.
٩. يوقف التفاعل بإضافة ١٠٠ ml من المحلول الموقف للتفاعل (HCl) ١ N لكل حفرة.
١٠. تمزج المحتويات لمدة ٣٠ ثانية.
١١. تقرأ الامتصاصية لكل حفرة عند الطول الموجي ٤٥٠ nm بواسطة جهاز ELISA Reader.
١٢. يرسم المنحنى القياسي كعلاقة بين التراكيز القياسية والامتصاصية، كما في الأشكال في الملحق.

### Statistical Analysis

### التحليل الإحصائي

تم إجراء التحليل الإحصائي بالاعتماد على اختبار T (T – Test) لتحليل التباين وتم استخراج قيم المعنوية عند المستويات  $p < 0.05$  و  $p < 0.001$  بعد حساب أقل فرق معنوي بين المعاملات، وحساب مقدار الخطأ القياسي (Standard Error (S.E) and Steet) (Torri, ١٩٨٠، Ver. ١٠ SPSS) باستعمال نظام

كذلك تم استخراج معامل الارتباط (Correlation on Coefficient (r).