



وزارة التعليم العالي  
جامعة البعث  
كلية الصيدلة  
قسم الكيمياء الحيويّة والأحياء الدقيقة

تحري العلاقة بين الإصابة بالداء السكري ومرض التلاسيميا

**Investigation of the Relationship between Diabetes Mellitus and  
Thalassemia**

دراسة أُعدّت لنيل درجة الماجستير في التشخيص المخبري

إعداد الطالبة

رنا هيثم الرجال

إشراف الدكتورة: سلاف الوسوف

العام الدراسي 2018-2019 م

## فهرس المحتويات

1	..... الملخص
6	..... مقدمة
8	..... مبررات البحث
8	..... أهمية وهدف البحث
<b>الفصل الأول: الجزء النظري</b>	
11	1. الخضاب.....
12	2. التلاسيما.....
12	1.2 1 التلاسيما ألفا.....
13	2.1.2 التلاسيما بيتا.....
15	1.2.2 التلاسيما بيتا الكبرى.....
16	2.2.2 التلاسيما بيتا الوسطى.....
16	3.2.2 التلاسيما بيتا الصغرى.....
16	3.2 تشخيص التلاسيما بيتا الكبرى.....
17	4.2 علاج التلاسيما بيتا الكبرى.....
19	3. الداء السكري.....
19	1.3 أنواع الداء السكري.....
19	1.1.3 الداء السكري من النمط الأول المعتمد على الأنسولين.....
20	2.1.3 الداء السكري من النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين.....
21	3.1.3 الداء السكري الحلمي.....
21	2.3 علامات وأعراض الداء السكري.....
21	3.3 تشخيص الداء السكري.....
23	4.3 ما قبل السكري.....
23	5.3 مقاومة الأنسولين.....
24	1.5.3 الأنسولين.....
25	2.5.3 HOMA.....
26	4. تقييم حالة الحديد في الجسم.....
27	5. العلاقة بين تطور الداء السكري ومرض التلاسيما.....
28	6. تقييم الوظيفة الكبدية عند مرضى التلاسيما.....

29	7. العلاقة بين الإصابة بالداء السكري وارتفاع خمائر الكبد عند مرضى التلاسيميا.....
	<b>الفصل الثاني: الجزء العملي</b>
32	8. المواد وطرائق العمل.....
32	1.8 العينات المدروسة .....
33	2.8 الأجهزة والأدوات المستخدمة .....
33	3.8 المواد المستخدمة.....
34	4.8 طريقة العمل .....
34	1.4.8 قياس غلوكوز المصل.....
35	2.4.8 قياس ناقلية الأمين الأسبارتات.....
36	3.4.8 قياس ناقلية الأمين الألانين.....
37	4.4.8 قياس الأنسولين بواسطة جهاز Chem Well / ELISA.....
40	5.4.7 قياس الفيريتين بواسطة جهاز i-CHROMA.....
42	9. التحليل الاحصائي .....
42	10. النتائج والمناقشة.....
42	1.10 توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الجنس.....
43	2.10.توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الفئات العمرية.....
	3.10 توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (أصحاء-مصابين)
45	.....
47	4.10 توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (ذكور-إناث).....
50	5.10 توصيف المتغيرات وفق المجموعات المدروسة (فئات عمرية).....
54	6.10 دراسة العلاقة بين المتغيرات.....
	1.6.10 دراسة العلاقة بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين مجموعات الدراسة (أصحاء, مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى).....
54	.....
	2.6.10 دراسة العلاقة بين متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى.....
55	.....
	3.6.10 دراسة العلاقة بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين الذكور والإناث ضمن مجموعة مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى.....
57	.....
	7.10 دراسة نتائج اختبار الغلوكوز الصيامي وعلاقتها مع المتغيرات الأخرى المدروسة
59	.....
	8.10 دراسة نتائج اختبار الأنسولين الصيامي وعلاقتها مع المتغيرات الأخرى

المدرسة.....	65
9.10 دراسة قيم مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR وعلاقتها مع المتغيرات الأخرى	
المدرسة.....	69
10.10 دراسة قيم مشعر إنتاج خلايا بيتا للأنسولين $\beta$ HOMA_% وعلاقته مع	
الفيريتين.....	72
11. الخلاصة.....	76
12. المقترحات والتوصيات.....	76
13. المراجع.....	78
الملخص باللغة الإنكليزية.....	85

## فهرس الأشكال:

12	الشكل (1): بنية الخضاب HbA1
24	الشكل (2): بنية الأنسولين
37	الشكل (3): جهاز Chem Well/ELISA
39	الشكل (4) طريقة إدخال طريقة قياس الأنسولين على الحاسب الموصول بالجهاز
43	الشكل (5): توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الجنس
45	الشكل (6): توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الفئات العمرية
60	الشكل (7): نسب الإصابة بالداء السكري وما قبل الداء السكري لدى مرضى التلاسيما بيتا الكبرى
61	الشكل (8): المقارنة بين متوسطات تراكيز الجلوكوز الصيامي بين المجموعات العمرية
62	الشكل (9): العلاقة بين الجلوكوز والعمر
62	الشكل (10): العلاقة بين الجلوكوز والأنسولين
63	الشكل (11): العلاقة بين الجلوكوز والفيبريتين
63	الشكل (12): العلاقة بين الجلوكوز و ALT
63	الشكل (13): العلاقة بين الجلوكوز و AST
63	الشكل (14): العلاقة بين الجلوكوز و HOMA-IR
63	الشكل (15): العلاقة بين الجلوكوز و $\beta$ HOMA_%
66	الشكل (16): المقارنة بين متوسطات الأنسولين بين المجموعات العمرية
67	الشكل (17): العلاقة بين الأنسولين والعمر
67	الشكل (18): العلاقة بين الأنسولين والفيبريتين
68	الشكل (19): العلاقة بين الأنسولين و ALT
68	الشكل (20): العلاقة بين الأنسولين و AST
68	الشكل (21): العلاقة بين الأنسولين و HOMA-IR
68	الشكل (22): العلاقة بين الأنسولين و $\beta$ HOMA_%
70	الشكل (23): المقارنة بين متوسطات HOMA-IR بين المجموعات العمرية
71	الشكل (24): العلاقة بين HOMA-IR والعمر
71	الشكل (25): العلاقة بين HOMA-IR والفيبريتين
73	الشكل (26): المقارنة بين متوسطات $\beta$ HOMA_% بين المجموعات العمرية
74	الشكل (27): ارتفاع قيم $\beta$ HOMA_% حتى عمر معين ثم يبدأ بالانخفاض

#### فهرس الجداول:

الجدول (1): الأنماط الجينية الشائعة والتصنيف الأساسي للتلاسيما بيتا.....	14
الجدول (2): طريقة عمل اختبار الغلوكوز على مصل الدم.....	35
الجدول (3): طريقة عمل اختبار AST على مصل الدم.....	36
الجدول (4): طريقة عمل اختبار ALT على مصل الدم.....	36
الجدول (5): طريقة عمل اختبار قياس الأنسولين على مصل الدم.....	40
الجدول (6): توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الجنس.....	43
الجدول (7): توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الفئات العمرية.....	44
الجدول (8): توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (أصحاء-مرضى).....	45
الجدول (9): توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (ذكور-إناث).....	47
الجدول (10): توصيف المتغيرات وفق لمجموعات الدراسة (الفئات العمرية).....	50
الجدول (11): نتائج اختبار ت لعينتين مستقلتين بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين مجموعات الدراسة.....	55
الجدول (12): نتائج اختبار تحليل التباين الأحادي " One Way ANOVA " لمتوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة مرضى التلاسيما بيتا الكبرى.....	56
الجدول (13): نتائج اختبار " ت لعينتين مستقلتين " بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين الذكور والإناث ضمن مجموعة مرضى التلاسيما بيتا الكبرى.....	58
الجدول (14): نسب الإصابة بالداء السكري وما قبل الداء السكري.....	59
الجدول (15): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسط الغلوكوز الصيامي مع المتغيرات الأخرى المدروسة.....	62
الجدول (16): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسط الأنسولين الصيامي مع المتغيرات الأخرى المدروسة.....	67
الجدول (17) : نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسط مشعر HOMA-IR مع العمر والفيبريتين.....	71
الجدول (18): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسطات مشعر $\beta$ HOMA_ % مع الفيبريتين... 75	75

## المخلص:

يعد الداء السكري من أهم مضاعفات فرط حمل الحديد الناجم عن نقل الدم المنتظم عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى، تهدف هذه الدراسة إلى تقييم استقلاب الجلوكوز، مقاومة الأنسولين، وظيفة خلايا بيتا في البنكرياس، وظائف الكبد لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى وعلاقتها مع فيريتين المصل.

تم قياس مستويات الجلوكوز الصيامي والأنسولين الصيامي والأنزيمات الكبدية (AST, ALT) والفيريتين لدى 90 عينة دم لمرضى التلاسيميا بيتا الكبرى، جُمعت من مركز التلاسيميا في حماه و20 عينة دم من الأصحاء. إضافة لذلك، تم حساب مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين ومشعر إنتاج خلايا بيتا للأنسولين.

أظهرت النتائج وجود 5 حالات إصابة بالداء السكري نمط ثاني و12 حالة إصابة بما قبل الداء السكري، كما تبين وجود ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستويات كل من الجلوكوز الصيامي، الأنسولين الصيامي، ALT، AST، الفيريتين، مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين، مشعر إنتاج خلايا بيتا للأنسولين لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى مقارنة مع الأصحاء.

تم استخدام البرامج الإحصائية لتقييم العلاقة بين المتغيرات السابقة المدروسة لدى هؤلاء المرضى، فتبين (i) وجود علاقات معنوية ( $P < 0.05$ ) بين مستويات الجلوكوز الصيامي وكل من (العمر، الأنسولين، ALT، AST، الفيريتين، مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين)، (ii) كذلك وجود علاقات معنوية ( $P < 0.05$ ) بين مستويات الأنسولين الصيامي وكل من (العمر، ALT، AST، الفيريتين، مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين، مشعر إنتاج خلايا بيتا للأنسولين). كما تم دراسة علاقة الارتباط بين كل من مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين ومشعر إنتاج خلايا بيتا للأنسولين مع العمر والفيريتين. على ضوء مما سبق، تم التوصل للنتائج التالية:

✚ يعد مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى معرضين للإصابة بالداء السكري ويزداد معدل الإصابة مع تقدم عمر الإصابة بالتلاسيميا.

✚ الآليات الثلاث المقترحة لحدوث الداء السكري عند مرضى التلاسيميا والتي تم إثباتها، هي:

- نقص حساسية الأنسجة للأنسولين مع التقدم في العمر نتيجة تراكم الحديد المزمّن في الجسم.

- حصول أذية كبدية لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى أدت إلى اختلال في العمليات الاستقلابية للغلوكوز في الكبد.
- انخفاض في إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين عند عمر معين بعد فترة طويلة من محاولة مواكبة الطلب على الأنسولين.

**كلمات مفتاحية:** التلاسيميا، الداء السكري، ما قبل الداء السكري، التلاسيميا بيتا الكبرى، فرط حمل الحديد، مشعر مقاومة الأنسولين، مشعر إنتاج الأنسولين.

### جدول المصطلحات

المصطلح باللغة الإنكليزية	المترادف بالعربية
Thalassemia	التلاسيميا
$\alpha$ - thalassemia	تلاسيميا ألفا
$\beta$ - thalassemia	تلاسيميا بيتا
Erythropoiesis	تكوّن الكريات الحمر
Transfusion-Dependent Thalassemia	التلاسيميا المعتمدة على نقل الدم
Non-Transfusion-Dependent Thalassemia	التلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم
Thalassemia Major	التلاسيميا الكبرى
Haemosiderosis	الداء الهيموسيدريني
Diabetes Mellitus	الداء السكري
Hyperglycemia	ارتفاع سكر الغلوكوز في الدم
Type 1 Insulin Dependent Diabetes Mellitus	الداء السكري النمط الأول المعتمد على الأنسولين
Type 2 Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus	الداء السكري النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين
Iron Chelation	خلب الحديد
Iron overload	فرط حمل الحديد
Glucose Tolerance Test	اختبار تحمل الغلوكوز
$\alpha$ -globin genes	جينات ألفا غلوبين
Genotype	النمط الجيني
Phenotype	النمط الظاهري



تلاسيميا بيتا الكبرى	$\beta$ - thalassemia Major
التلاسيميا الصغرى	Thalassemia Minor
تكون الحمر خارج النقي	Extramedullary Hematopoiesis
تضخم الكبد والطحال	Hepatosplenomegaly
اعتلال عضلة القلب المتوسع	Dilated Myocardopathy
عدم انتظام ضربات القلب	Arrhythmias
تليف	Fibrosis
تشمع	Cirrhosis
التهاب الكبد المزمن	Chronic Hepatitis
التخثر الوريدي	Thrombosis Venous
هشاشة العظام	Osteoporosis
انحلال عضلة القلب بسبب زيادة حمل الحديد	Myocardial Siderosis
التلاسيميا متماثلة الزيجوت	Homozygous Thalassemia
تشخيص التلاسيميا بيتا الكبرى	$\beta$ - Thalassemia Major Diagnosis
مسحة الدم المحيطي	Peripheral Blood Smear
الأرومات الحمراء	Erythroblasts
استئصال الطحال	Splenectomy
علاج التلاسيميا بيتا الكبرى	$\beta$ - Thalassemia Major Treatment
العلاج بنقل الدم	Transfusion Therapy
العلاج باستخلاص الحديد	Iron Chelation Therapy
كريات الدم الحمراء المعبأة	Packed Red Blood Cells
تركيز الحديد في الكبد	Liver Iron Concentration
البيلة البروتينية	Proteinuria
المكورات الرئوية	Pneumococcus
المستدميات النزلية من النوع ب	Haemophilus Influenzae type b
المكورات السحائية	Meningococcus
زرع نخاع العظم	Bone marrow transplantation
داء السكري الحلمي	Gestational Diabetes Mellitus
سكري الأطفال	Juvenile- onset Type
عملقة الجنين	Macrosomia
عسر الولادة	Dystocia

فرط بيليروبين الدم	Hyperbilirubinemia
علامات وأعراض الداء السكري	Signs And Symptoms Of Diabetes
تشخيص الداء السكري	Diagnosis Of Diabetes Mellitus
اختبار غلوكوز البلازما الصيامي	Fasting Plasma Glucose Test
اختبار غلوكوز البلازما العشوائي	Random Plasma Glucose Test
اختبار تحمل الغلوكوز الفموي باستعمال 75 غ من مسحوق الغلوكوز	75 g – Oral Glucose Tolerance Test
الخضاب السكري	Glycated Hemoglobin
ما قبل السكري	Prediabetes
مقاومة الأنسولين	Insulin Resistance
حمض أميني	Amino Acid
جسور ثنائية الكبريت	Disulfide Bridges
الشبكة الإندوبلازمية الخشنة	Rough Endoplasmic Reticulum
سلسلة ببتيدية متعددة مفردة	Single Polypeptide
طليعة الأنسولين	Proinsulin
الببتيد C	C-Peptide
تقييم حالة الحديد في الجسم	Assessment Of Iron Status In The Body
السعة الكلية الرابطة للحديد	Total Iron-Binding Capacity
العلاقة بين تطور الداء السكري ومرض التلاسيما بيتا الكبرى	Relationship Between The Development of Diabetes and $\beta$ - thalassemia Major
تقييم الوظيفة الكبدية عند مرضى التلاسيما بيتا الكبرى	Assessment Of Hepatic Function In Patients With $\beta$ - thalassemia Major
الناقلات الأمينية	Amino Transferase
العلاقة بين الإصابة بالداء السكري وارتفاع خمائر الكبد عند مرضى التلاسيما بيتا الكبرى	The Relationship Between Diabetes And High Liver Enzymes In Patients With $\beta$ - thalassemia Major
الجملة الشبكية البطانية	System Endoplasmic Reticulum

## جدول الاختصارات

الاختصار	الشرح
TDT	Transfusion-Dependent Thalassemia
NTDT	Non-Transfusion-Dependent Thalassemia
T1DM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus Type 1
T2DM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus Type 2
Hb	Hemoglobin
BMT	Bone Marrow Transplantation
HLA	Human Leukocyte Antigen
DM	Diabetes Mellitus
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
HbA1c	Glycated Hemoglobin
IR	Insulin Resistance
HOMA	Homeostasis Model Assessment
AST	Aspartate Amino Transferase
SGOT	Serum Glutamate Oxaloacetic Transaminase
ALT	Alanine Amino Transferase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvate Transaminase

## مقدمة Introduction

التلاسيميا Thalassemia هي مجموعة من اضطرابات الخضاب التي تتميز بتناقص أو غياب إنتاج سلاسل ألفا أو بيتا غلوبين، وهما وحدتا البروتين الفرعية لجزيء الخضاب. يستمد هذا الاضطراب الوراثي اسمه من "تالاسا" اليونانية والتي تعني (البحر) و"هيم" التي تعني (الدم)، في إشارة إلى اكتشافه بين الأشخاص الذين يعيشون حول البحر الأبيض المتوسط. كما يوجد أيضاً في أجزاء من إفريقيا وشبه القارة الآسيوية وجنوب شرق آسيا والشرق الأوسط. يصنف مرض التلاسيميا إلى تلاسيميا ألفا  $\alpha$ -Thalassemia وتلاسيميا بيتا  $\beta$ -Thalassemia [1].

تحدث التلاسيميا بيتا بسبب نقص أو غياب لإنتاج سلسلة بيتا غلوبين مما يؤدي إلى انخفاض كمية سلاسل بيتا غلوبين؛ ينتج عن هذا الانخفاض زيادة في سلاسل ألفا. تتسبب سلاسل ألفا غلوبين المفرطة في موت الخلايا المبرمج في وقت مبكر وعدم فاعلية تكوين الكريات الدموية الحمراء Erythropoiesis في نخاع العظم. هناك تنوع سريري واسع بين الأنماط الوراثية والأنماط الظاهرية عند المرضى الذين يعانون من التلاسيميا بيتا والتي تسببها عدة آليات [2].

تم تصنيف التلاسيميا بيتا حسب شدة الأعراض إلى تلاسيميا صغيرة، تلاسيميا وسطى وتلاسيميا كبرى. كذلك تم استخدام متطلبات نقل كريات الدم الحمراء لتصنيف المرضى الذين يعانون من التلاسيميا إلى مجموعتين رئيسيتين:

- (1) التلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم Non-Transfusion-Dependent Thalassemia (NTDT).
- (2) التلاسيميا المعتمدة على نقل الدم Transfusion-Dependent Thalassemia (TDT): التي تشير إلى المرضى الذين يحتاجون إلى نقل دم منتظم للبقاء على قيد الحياة وذلك بالحفاظ على تركيز خضاب مناسب، وتشمل مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى  $\beta$ -Thalassemia Major [3] على الرغم من أن متوسط العمر المتوقع لمرضى التلاسيميا بيتا الكبرى قد تحسن بشكل كبير عن طريق عمليات نقل الدم المنتظمة، لكن الداء الهيموسيدريني Haemosiderosis والاختلال الوظيفي في الأعضاء بما في ذلك اعتلال عضلة القلب، واعتلال الغدد الصماء، وقصور الغدد التناسلية وهشاشة العظام، من بين أكثر الألغاز المثيرة للجدل عند مرضى التلاسيميا الكبرى [4, 5].

يُعد الداء السكري Diabetes Mellitus حالة مرضية مزمنة ناتجة عن عوامل مختلفة وراثية أو فيروسية أو بيئية أو وظيفية، وهو ليس مرضاً واحداً بل أمراضاً عدة تصيب أعضاء الجسم عموماً وتتشترك مع بعضها البعض بحالة فيزيولوجية أساسية؛ وهي ارتفاع مستوى سكر الجلوكوز Hyperglycemia في مصل الدم. [6]

يمكن تصنيف أنواع المرض بحسب مسبباته إلا أن هناك نوعين منه أكثر شيوعاً هما الداء السكري من النمط الأول المعتمد على الأنسولين (T1DM) Insulin Dependent Diabetes Mellitus Type 1 ، والداء السكري من النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus Type 2 (T2DM). [7]

يمثل الداء السكري أحد المضاعفات الهامة لمرض التلاسيميا بيتا الكبرى. تختلف نسب انتشار هذا الداء من 1% إلى 21% بين المرضى. [8, 9] إن الآلية الفيزيولوجية المرضية المؤدية إلى الداء السكري عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى غير واضحة؛ إلا أن فرط حمل الحديد Iron overload الناتج عن نقل الدم يعد العامل الرئيسي الذي يضر بخلايا بيتا في البنكرياس ويسبب الداء السكري. [10] في حين، تشير فرضية أخرى إلى استنفاد خلايا بيتا في البنكرياس بعد فترة مزمنة من إنتاج الأنسولين في الدم مما يؤدي إلى الإصابة بالداء السكري. [11] تم دعم الفرضية السابقة بشكل أكبر من خلال الدراسات التي أكدت ارتفاع مستوى الأنسولين الصيامي وارتفاع إنتاج خلايا بيتا في البنكرياس لدى المرضى. [12, 13]

تشير الدراسات إلى أن الداء السكري المصاحب لمرض التلاسيميا بيتا الكبرى أكثر تواتراً لدى المرضى الأكبر سناً، وأُعتبر مسؤولاً عن ارتفاع معدل الإصابة بالعديد من الأمراض. [11] قد يؤدي الداء السكري إلى تدهور مستمر في الأعضاء على الرغم من استخدام خالبات الحديد عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى. [14]

يمكن أن يصاب مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى بالداء السكري من النوع الأول أو النوع الثاني، لذا يُوصى بإجراء فحص منتظم لاختبار تحمل الجلوكوز Glucose Tolerance Test عن طريق الفم من سن البلوغ أو من سن 10 سنوات وخاصة إذا كان هناك تاريخ عائلي إيجابي للإصابة بالداء السكري. [15, 16]

## مبررات البحث Justifications for research:

تنتشر التلاسيميا بيتا الكبرى بشكل كبير في الجمهورية العربية السورية باعتبارها إحدى بلدان حوض البحر الأبيض المتوسط ويفاقم المشكلة في المجتمع السوري انتشار زواج الأقارب، وتشير إحصائيات وزارة الصحة والمشروع الوطني للتلاسيميا لعام 2013 إلى وجود ما يفوق 8300 مريضاً مصاباً بالتلاسيميا الكبرى مسجلين في مراكز التلاسيميا في المحافظات، معتمدين على النقل الدوري للدم والمعالجة الخالبة للحديد اللذين وفرتهم الدولة للمرضى مجاناً في مراكز التلاسيميا في المحافظات. [17]

تترافق الإصابة بالتلاسيميا بيتا وخاصة التلاسيميا بيتا الكبرى مع مضاعفات مزمنة خطيرة مهددة للحياة، بالإضافة إلى التكلفة المادية الباهظة للعلاج. [17] لذلك يسعى الباحثون بشكل مستمر إلى دراسة جميع العوامل ذات الصلة في حدوث هذه المضاعفات من أجل الوقاية منها للحصول على سير حياة أفضل لمرضى التلاسيميا. استناداً إلى الدراسات السابقة والأبحاث السريرية عند مرضى التلاسيميا، تبين حدوث الداء السكري كإحدى المضاعفات الهامة لمرض التلاسيميا بيتا الكبرى واقتران الإصابة بالداء السكري بنقص الحساسية للأنسولين في الأنسجة وبنقص إنتاج الأنسولين في خلايا بيتا في البنكرياس. [11-13]

## أهمية وهدف البحث Importance and aim:

### أهداف هذه الدراسة .:

- تقصي مستويات الغلوكوز الصيامي Fasting Glucose، ودراسة علاقته مع بعض المعايير المخبرية والسريرية لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى.
- تقصي مستويات الأنسولين الصيامي Fasting Insulin، ودراسة علاقته مع بعض المعايير المخبرية والسريرية لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى.
- حساب مؤشر المقاومة للأنسولين ومؤشر إنتاج الأنسولين من قبل خلايا بيتا في البنكرياس ودراسة العلاقة بينهما وبين العمر ومستويات الحديد في الجسم لدى المرضى.

▪ تقييم الوظيفة الكبدية لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى بالاعتماد على مشعرين (ALT,AST) وتحري وجود علاقة بين تدهور الوظيفة الكبدية والإصابة بالداء السكري عند مرضى التلاسيميا.

وعليه، تتجلى أهمية هذه الدراسة بـ:

- تأكيد أهمية تقصي مستويات الأنسولين الصيامي عند مرضى التلاسيميا بشكل دوري، والذي يعد ارتفاعه مؤشراً مبكراً للإصابة بالداء السكري.
- تأكيد أهمية حساب مشعر مقاومة الأنسولين لدى المرضى من أجل التنبؤ بحدوث الداء السكري والوقاية منه.
- تأكيد ضرورة الالتزام بالمعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى من أجل خفض المضاعفات الناتجة عن فرط حمل الحديد لدى هؤلاء المرضى.

## الفصل الأول

### الجزء النظري



## 1. الخضاب Hemoglobin:

يُعد الخضاب أهم المكونات الموجودة داخل الكريات الدموية الحمراء وهو البروتين المسؤول عن حمل ونقل الأكسجين من الرئتين إلى جميع خلايا الجسم ونقل ثاني أكسيد الكربون من الخلايا إلى الرئتين، وهو بروتين معدني رباعي البنية، مؤلف من زوجين من سلاسل الغلوبين المتغايرة حيث تشكل هذه السلاسل هيكلًا حول جوف مركزي حارٍ على أربع مجموعات هيم ترتبط كل واحدة منها بسلسلة غلوبين مفردة.

يتكون الخضاب من وحدتين أساسيتين:

(i) الهيم وهو مادة عضوية غير بروتينية، تتألف من أربع نوى بيرول ترتبط مع بعضها بجسور  $(-CH=)$ ، تتوسط جزيئة الهيم ذرة حديد ثنائية التكافؤ  $(Fe^{+2})$ .

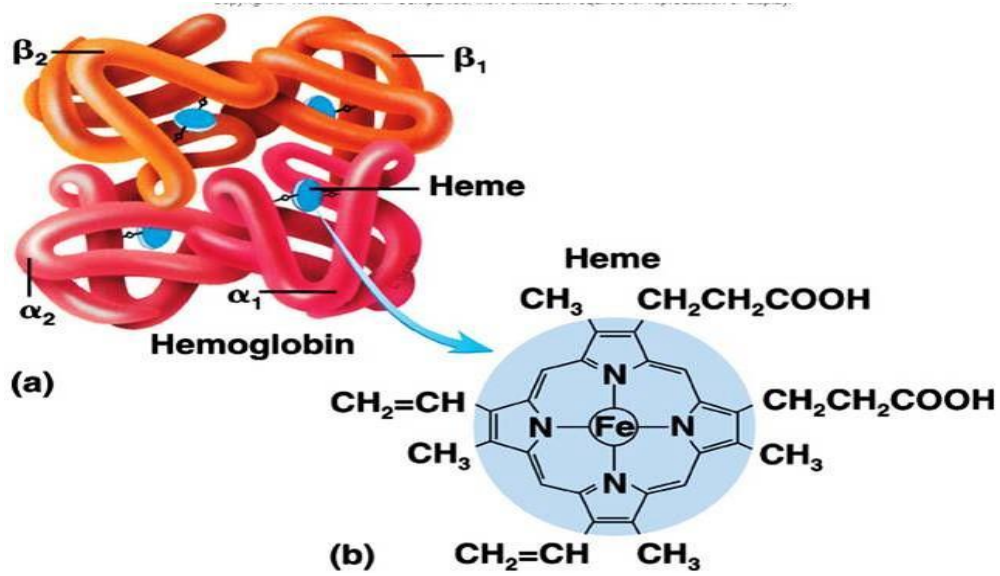
(ii) الغلوبين وهو مادة بروتينية متجانسة، تتألف من أربع سلاسل ببتيدية:

سلاسل $(\beta, \gamma, \delta)$	سلاسل $\alpha$
تتوضع المورثات المسؤولة عن اصطناع هذه السلاسل على الصبغي 11.	تتوضع المورثات المسؤولة عن اصطناع هذه السلاسل على الصبغي 16.
تتكون كل سلسلة من 146 حمض أميني	تتكون كل سلسلة من 141 حمض أميني.

يحتوي دم الطفل عند الولادة على الخضاب الجنيني HbF المكون من سلسلتين ألفا وسلسلتين غاما ويرمز له  $\alpha_2\gamma_2$ ، إلا أنه يأخذ بالتناقص تدريجياً مع نمو الطفل، حتى تصل نسبته إلى 1% أو أقل عند بلوغ الطفل الشهر السادس من العمر، ويحل مكانه الخضاب الرئيسي HbA1.

يتكون خضاب دم الإنسان البالغ من الأنواع التالية:

- الخضاب HbA1، وهو الخضاب المسيطر في دم البالغين مقارنة بالأنواع الأخرى فهو يشكل 97% من خضاب دم البالغ، يتكون من سلسلتين ألفا وسلسلتين بيتا ويرمز له  $\alpha_2\beta_2$ .
- الخضاب HbA2، وهو يتكون من سلسلتين ألفا وسلسلتين دلتا ويرمز له  $\alpha_2\delta_2$  وتبلغ نسبته حوالي 2%.
- الخضاب HbF، لا تتجاوز نسبته 1% [1].



الشكل (1): بنية الخضاب HbA1.

## 2. التلاسيميا *Thalassemia*:

التلاسيميا مجموعة من الاضطرابات الوراثية الناتجة عن عيوب في إنتاج الخضاب الطبيعي، تحدث هذه العيوب على مستوى الجينات المنتجة لسلاسل ألفا أو بيتا غلوبين. [18, 19]

يُعدّ مرض التلاسيميا أحد أكثر الأمراض الوراثية شيوعاً في العالم، مع انتشار أوسع في المناطق المدارية وشبه المدارية مثل بلدان البحر المتوسط وشبه القارة الهندية والشرق الأوسط وشمال إفريقيا وجنوب شرق آسيا. [20]

### تصنيف التلاسيميا:

#### 1.2 من الناحية الوراثية:

##### 1.1.2 التلاسيميا ألفا $\alpha$ -Thalassemia:

مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تحدث بسبب نقص أو غياب جينات ألفا غلوبين  $\alpha$ -Globin Genes. يصيب مرض التلاسيميا ألفا حوالي 5% من سكان العالم، ويختلف النمط الظاهري السريري للتلاسيميا ألفا باختلاف عدد الجينات المصابة من فقر دم انحلاي عديم الأعراض إلى فقر دم انحلاي مميت. [21, 22, 23]

## 2.1.2 التلاسيميا بيتا $\beta$ -thalassemia

مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تؤدي إلى نقص أو انعدام في إنتاج سلاسل بيتا غلوبين  $\beta$ -globin chains، مما يؤدي إلى انخفاض نسبة الخضاب Hb في كريات الدم الحمر (RBC)، وانخفاض إنتاج كريات الدم الحمراء وبالتالي حدوث فقر الدم. تم اكتشاف التلاسيميا بيتا لأول مرة في حوض البحر الأبيض المتوسط وهي منتشرة بشكل كبير في البلدان المتأثرة أيضاً بالمalaria، إلا أن الهجرة البشرية أدت إلى ظهور هذا المرض في العديد من مناطق العالم؛ وتشير التقديرات إلى أن حوالي 1.5% من سكان العالم (80 إلى 90 مليون شخص) حاملون لمرض التلاسيميا بيتا. يبدي جميع المرضى عيوباً في إنتاج سلسلة بيتا من الخضاب، لكن الأنماط الظاهرية الناتجة تكون شديدة التباين، وتتراوح بين انعدام الأعراض السريرية وفقر الدم الوخيم. [24, 25]

تتجم التلاسيميا بيتا عن طفرات نقطية أو، في حالات نادرة عن عمليات الحذف في جين بيتا غلوبين  $\beta$ -globin Gene الموجود على الكروموسوم 11، مما يؤدي إلى انخفاض  $(\beta^+)$  أو انعدام  $(\beta^0)$  في إنتاج سلاسل بيتا للخضاب. يمكن أن تحدث متغيرات التلاسيميا المهمة سريرياً أيضاً بسبب حدوث تغيرات هيكلية في بيتا غلوبين (خاصة  $\beta^E$ , Hb E,  $\beta^0$ ) مع طفرات  $\beta^0$  أو  $\beta^+$ . يحدث الانتقال مورثياً بشكل صفات جسمية متنحية. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن الطفرات السائدة أيضاً. [22, 26, 27]

وقد تم وصف ثلاثة أشكال سريرية رئيسية للتلاسيميا بيتا هي: التلاسيميا الكبرى Thalassemia Major، والتلاسيميا الوسطى Thalassemia Intermedia والتلاسيميا الصغرى Thalassemia Minor. [25]

وستنطرق إلى التلاسيميا بيتا بالتفصيل على اعتبارها الفئة المستهدفة في هذه الدراسة.

## الأنماط الجينية الشائعة والتصنيف الأساسي للتلاسيميا بيتا:

الجدول (1): الأنماط الجينية الشائعة والتصنيف الأساسي للتلاسيميا بيتا.

النمط الظاهري Phenotype	الاسم	النمط الجيني Genotype
لا شيء	الحالة طبيعية	$\beta/\beta$
التلاسيميا الصغرى: فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ، بدون أعراض.	سمة التلاسيميا Thalassemia trait	$\beta/\beta^0$ $\beta/\beta^+$
اختلاف في الشدة فقر دم خفيف إلى متوسط تكوّن الكريات الحمر خارج النقي Extramedullary Hematopoiesis فرط حمل الحديد Iron Overload	تلاسيميا بيتا الوسطى	$\beta^+/\beta^+$ $\beta^+/\beta^0$ $\beta^E/\beta^+$ $\beta^E/\beta^0$
فقر دم شديد الحاجة لنقل الدم تكوّن الكريات الحمر خارج النقي فرط حمل الحديد	تلاسيميا بيتا الكبرى	$\beta^0/\beta^0$

الاختصارات:

$\beta^0$ : طفرة بيتا تلاسيميا تؤدي إلى إلغاء نسخ أو ترجمة جين بيتا غلوبين.

$\beta^+$ : طفرة بيتا تلاسيميا تؤدي إلى انخفاض نسخ أو ترجمة جين بيتا غلوبين.

$\beta^E$ : طفرة في البيتا غلوبين تؤدي إلى إنتاج خضاب Hb E. [22]

## 2.2 من الناحية السريرية:

### 1.2.2 التلاسيميا بيتا الكبرى $\beta$ -Thalassemia Major:

يبيد الأفراد المصابون بالتلاسيميا بيتا الكبرى عادةً في غضون العامين الأولين من العمر فقر دم شديد، مما يتطلب عمليات نقل منتظمة لكريات الدم الحمر (RBC)، مع شحوب وفشل في النمو. وقد تحدث لديهم مشكلات في التغذية وإسهال وتهيج ونوبات حمى متكررة وتوسع تدريجي للبطن ناجم عن تضخم الكبد والطحال Hepatosplenomegaly. بينما يُعاني الأفراد المصابون بالتلاسيميا الكبرى وغير المعالجين أو الذين يُنقل لهم دم بشكل سيء - في بعض البلدان النامية - من تأخر في النمو، شحوب، يرقان، ضعف العضلات، تضخم الكبد والطحال، قرحة الساق، تطور كتل نتيجة محاولة الجسم اصطناع الكريات الحمراء خارج النقي، وتغيرات هيكلية تتجم عن توسع نخاع العظم.

تشمل التغيرات في الهيكل العظمي تشوهات في العظام الطويلة للساقين والتغيرات القحفية النموذجية (بروز الجمجمة، بروز الوجنات، وانخفاض لجسر الأنف، وتضخم الفك العلوي الذي يسبب فراغات بين الأسنان العليا). [25]

إذا تم الالتزام ببرنامح نقل منتظم للدم يحافظ على تركيز الخضاب من 9.5 إلى 10.5 غ/دل على الأقل، فإن نمو وتطور المريض يميلان إلى أن يكونا طبيعيين حتى 10 إلى 12 عاماً. يمكن أن يؤدي النقل المتكرر إلى مضاعفات متعلقة بفرط حمل الحديد. وتشمل مضاعفات فرط حمل الحديد لدى الأطفال تأخر النمو وفشل أو تأخر النضج الجنسي في وقت لاحق من الحياة. كما يؤدي فرط حمل الحديد إلى مضاعفات على مستوى أعضاء الجسم كالقلب (اعتلال عضلة القلب المتوسع Dilated Myocardopathy أو نادراً عدم انتظام ضربات القلب Arrhythmias) والكبد (تليف Fibrosis وتشمع Cirrhosis الكبد) والغدد الصماء (داء السكري، قصور الغدد التناسلية، قصور الغدة الدرقية والغدة النخامية، والأقل شيوعاً، الغدة الكظرية). من المضاعفات الأخرى فرط الطحالية والتهاب الكبد المزمن Chronic Hepatitis (الناتج عن العدوى بالفيروسات التي تسبب التهاب الكبد B و / أو C) وعدوى فيروس نقص المناعة البشرية HIV والخثار الوريدي Venous Thrombosis وهشاشة العظام Osteoporosis. كما يزداد خطر الإصابة بسرطان الكبد عند المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي وفرط حمل الحديد.

تحدث الوفاة بين الأفراد الذين لا يتم نقل الدم لهم بانتظام عادةً قبل العقد الثاني. وبالمقابل يتجاوز بقاء الأفراد الذين يُنقل لهم الدم بانتظام وتتم معالجتهم بخلب الحديد، عمر الأربعين عاماً. في الواقع، إن المضاعفات القلبية هي سبب الوفاة في 71% من المرضى الذين يعانون من تلاسيميا بيتا الكبرى. [27-30]

### 2.2.2 التلاسيميا بيتا الوسطى $\beta$ -Thalassemia Intermedia:

يطوّر المرضى الذين يعانون من مرض التلاسيميا بيتا الوسطى في وقت لاحق من الحياة فقر دم معتدل. ولا يحتاج هؤلاء المرضى نقل دم في بعض الأحيان، وتكون المظاهر السريرية الرئيسية لهؤلاء المرضى مشابهة للمظاهر السريرية عند مرضى التلاسيميا الكبرى لكنها أقل شدة. [25, 31, 32]

وعلى الرغم من أن الأفراد المصابين بالتلاسيميا الوسطى معرضون لخطر فرط حمل الحديد الثانوي نتيجة زيادة امتصاص الحديد المعوي، فإن قصور الغدد التناسلية، قصور الغدة الدرقية والداء السكري غير شائعين. [33]

### 3.2.2 التلاسيميا الصغرى $\beta$ -Thalassemia Minor:

تعد التلاسيميا الصغرى عديمة الأعراض سريريًا، ولكن قد يكون لدى بعض الأشخاص فقر دم خفيف. وعندما يكون كلا الوالدين حاملين للمرض، هناك خطر بنسبة 25% في كل حالة حمل بولادة طفل مصاب بالتلاسيميا المتماثلة الزيجوت Homozygous Thalassemia. [25]

### 3.2 تشخيص التلاسيميا بيتا الكبرى $\beta$ -Thalassemia Major Diagnosis:

يُلاحظ مرض التلاسيميا بيتا الكبرى في عمر أصغر من عامين حيث يكون الطفل مصاباً بفقر دم شديد صغير الخلايا ویرقان خفيف وضخامة كبدية. تتميز التلاسيميا بيتا الكبرى بمستوى خضاب منخفض (أقل من 7 غ/دل)، متوسط حجم الكريات الدموية الحمراء ( $MCV > 50$  فيمتولتر) ومتوسط هيموغلوبين الكريات الدموية الحمراء ( $MCH > 12$  بيكوغرام). [25]

تُظهر لطاخة الدم المحيطي Peripheral Blood Smear لدى الأفراد المصابين تغيرات مورفولوجية في كريات الدم الحمراء [كريات حمراء صغيرة ناقصة الصباغ، تفاوت في حجم الكريات، اختلاف في شكل الكريات (الخلايا الدمعية

والخلايا البيضوية)]، ووجود كريات حمر متؤاة مثل الأرومات الحمراء Erythroblasts. يرتبط عدد كريات الدم الحمراء بدرجة فقر الدم ويزداد بشكل ملحوظ بعد استئصال الطحال Splenectomy.

يحدّد التحليل النوعي والكمي للخضاب (باستخدام الرحلان الكهربائي أو الكروماتوغرافيا الدقيقة DE-52 أو الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC) نمط الخضاب وتركيزه في الجسم. ففي التلاسيميا بيتا الكبرى تبلغ نسبة الخضاب الجنيني HbF (92-95%) من إجمالي خضاب الجسم بينما يغيب الخضاب الطبيعي HbA1 [25].

#### 4.2 علاج التلاسيميا بيتا الكبرى $\beta$ -Thalassemia Major Treatment:

##### 1.4.2 العلاج بنقل الدم Transfusion Therapy:

يعد برنامج نقل الدم المبكر والمناسب دعامة لرعاية الأطفال المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى. يعد نقل الدم هاماً في تخفيف الأعراض الناجمة عن فقر الدم، كما يخفض تكوّن الكريات الحمراء غير الفعّالة، ويحسن النمو والتطور، ويقلل من فرط حمل الحديد الناتج عن زيادة امتصاص الجهاز الهضمي، ويطيل العمر. [9, 22, 34, 35]

يبدأ نقل الدم المزمن عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى عندما يكون تركيز الخضاب أقل من 6-7 غ/دل، مع وجود أعراض فقر الدم، وضعف في النمو والتطور، أو عندما يكون هناك تكون زائد للكريات الحمراء خارج النقي.

يهدف نقل الدم المزمن إلى الحفاظ على مستوى الخضاب بين 9 و10 غ/دل، يمكن عادةً إجراء عمليات نقل الدم كل 3 إلى 4 أسابيع. [22, 35]

##### 2.4.2 العلاج بخلب الحديد Iron Chelation Therapy:

يحدث فرط حمل الحديد بسبب نقل الدم المزمن ويسبب زيادة امتصاص الجهاز الهضمي للحديد عند مرضى التلاسيميا الذين يعانون من تكون الكريات الحمراء غير الفعّالة.

يتم بدء عملية إزالة الحديد لمرضى التلاسيميا الذين يعتمدون على نقل الدم بين 2 و4 سنوات من العمر، بعد نقل 200 مل/كغ من كريات الدم الحمراء المعبأة (PRBC) Packed red blood cells، مع مستوى فيريتين في الدم

أكبر من 1000 - 1500 نانوغرام/ مل وتركيز الحديد في الكبد Liver Iron Concentration (LIC >3-7 ملغ Fe/وزن جاف). يجب ضبط نظام أي خالب للحديد بشكل فردي لتحقيق معدل إفراز حديد يتناسب مع معدل التحميل المستمر للحديد. [22, 34, 36]

هناك ثلاثة خالبات حديد رئيسية في الممارسة السريرية: ديفيروكسامين Deferoxamine تحت الجلد (أو في الوريد)، ديفيريرون Deferiprone عن طريق الفم، وديفيراسيروكس Deferasirox عن طريق الفم.

يُوصى باستخدام خالب عن طريق الفم لدى الأطفال مثل ديفيراسيروكس نظراً (i) لمزايا التوافر البيولوجي العالي عن طريق الفم، (ii) العمر النصف الطويل للدواء والذي يبلغ 12-18 ساعة، مما يتيح استخدام جرعة واحدة يومياً، (iii) والقدرة على خلب الحديد القلبي بشكل أفضل. يمكن تخفيف الآثار الضارة مثل الطفح الجلدي والغثيان والإسهال من خلال البدء بـ 20 ملغ/كغ يومياً وزيادة الجرعة ببطء إلى 30 إلى 40 ملغ/كغ/يوم. يجب مراقبة الكرياتينين في الدم، البيلة البروتينية Proteinuria ووظيفة الكبد شهرياً أثناء العلاج بالديفيرازوكس.

تم الإبلاغ عن العلاج بالمشاركة بين الديفيروكسامين وديفيراسيروكس أو ديفيريرون كخيار للمرضى الذين يحتاجون إلى تخفيض سريع في حالة عبء الحديد القلبي و/أو الجهاز. [22, 36, 37]

#### 3.4.2 استئصال الطحال Splenectomy:

يعتبر تضخم الطحال Splenomegaly مشكلة شائعة عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى. السبب الرئيسي لتضخم الطحال هو تكوّن الكريات الحمراء خارج النقي. يؤدي فرط الطحال إلى تفاقم انحلال الدم المزمن، مما يؤدي إلى تفاقم فقر الدم وزيادة متطلبات نقل الدم. يجب إجراء استئصال الطحال إذا كان من المحتمل أن يحسن فقر الدم ويقلل من تكون الدم خارج النقي وفشل النمو.

يجب تجنب استئصال الطحال عند الأطفال الأقل من 5 سنوات، عندما يكون ذلك ممكناً، لأن الإصابة بالمكورات الرئوية أكثر شيوعاً عند الأطفال الصغار. لذلك يعتبر إعطاء اللقاحات قبل الجراحة ضرورياً ضد المكورات الرئوية Pneumococcus، المستدمية النزلية من النوع ب Haemophilus Influenzae type b، والمكورات السحائية Meningococcus. ينبغي وصف المضادات الحيوية كوقاية بعد استئصال الطحال لعدة سنوات على الأقل (إن لم يكن مدى الحياة). [22]



ويبقى زرع نقي العظام (BMT) Bone Marrow Transplantation هو العلاج النهائي الوحيد المتاح حالياً للتلاسيما بيتا الكبرى. يرتبط خيار BMT بالحالات السريرية للمرضى، وتحديدًا وجود تضخم الكبد، ومدى تلف الكبد، وتاريخ عملية إزالة الحديد بشكل منتظم، وبالتالي شدة تراكم الحديد. في المرضى الذين لا يعانون من عوامل الخطر المذكورة أعلاه، فإن زرع الخلايا الجذعية من شقيق متطابق لمستضدات الخلايا البيضاء البشرية Human Leukocyte Antigen (HLA) له معدل بقاء على قيد الحياة أكثر من 90%. [25, 38]

### 3. الداء السكري (DM):

هو مرض استقلابي مزمن، يتميز بارتفاع سكر الدم الناتج عن عيوب في إفراز الأنسولين، أو عمل الأنسولين أو كليهما، ويترافق مع اضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتين. [40]

يعتبر الداء السكري DM مصدر قلق عالمي متزايد على الصحة العامة. ففي عام 2000، أصاب السكري ما يقدر بنحو 171 مليون شخص في جميع أنحاء العالم وبحلول عام 2011، ارتفع هذا العدد إلى أكثر من 366 مليون شخص، ويتوقع أن تتجاوز الأرقام 552 مليوناً بحلول عام 2030. [41, 42]

#### 1.3 أنواع الداء السكري:

يوجد ثلاثة أنواع للداء السكري هي داء السكري من النمط الأول Type 1 Diabetes Mellitus، داء السكري من النمط الثاني Type 2 Diabetes Mellitus والداء السكري الحُملي Gestational Diabetes Mellitus. [42]

#### 1.1.3 الداء السكري من النمط الأول المعتمد على الأنسولين Insulin Dependent Diabetes Mellitus

##### 1 (T1DM) Type 1:

يصيب الداء السكري من النمط الأول المعتمد على الأنسولين المراهقين والبالغين دون سن الأربعين، وهو معروف تقليدياً بسكري الأطفال Juvenile-onset Type 1. ينجم الداء السكري من النوع الأول عن تدمير الخلايا المنتجة للأنسولين في البنكرياس من قبل الجهاز المناعي في الجسم مما يؤدي إلى الانعدام التام للأنسولين في الجسم.

لا توجد وسيلة للوقاية من الإصابة بالنمط الأول من الداء السكري والذي يمثل حوالي 10% من حالات مرضى السكري. تتم معالجة هذا النوع بحقن الأنسولين الخارجي مدى الحياة مع المراقبة المستمرة لمستويات الجلوكوز وضبط أسلوب حياة المريض خاصة فيما يتعلق بالغذاء والنشاط البدني. [43]

### **2.1.3 الداء السكري من النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Type 2 (T2DM):**

يُعدّ الداء السكري النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين الشكل الأكثر شيوعاً للداء السكري، والذي يمثل 90% إلى 95% من جميع حالات الداء السكري.

وخلافاً للنمط الأول من الداء السكري فإن جسم المريض مازال قادراً على تكوين الأنسولين، إلا أن الأنسولين المكوّن يكون وصوله للدم بطيئاً أو أن الكمية التي تم إفرازها غير كافية للسماح بدخول الجلوكوز إلى خلايا الجسم. علاوة على ذلك لا يتمكن الأنسولين الموجود في الأوعية الدموية من إعطاء مفعوله الصحيح لأن خلايا الجسم تكون لديها مقاومة ضد الأنسولين حيث لا تستجيب مستقبلات الأنسولين بصورة صحيحة له، مما يسبب عدم إمكانية إدخال الجلوكوز إلى خلايا الجسم. إن السبب في المقاومة ضد الأنسولين والخلل في إفرازه هو التناغم بين الاستعداد الوراثي وسلوك المخاطرة الصحية كزيادة الوزن وقلة الحركة.

غالباً ما يصاحب الأشخاص الذين يعانون من T2DM مضاعفات، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية، الاعتلال العصبي السكري، اعتلال الكلية واعتلال الشبكية. يُقلل الداء السكري والمضاعفات المرتبطة به من نوعية حياة الأفراد ويُؤدّ أعباء اقتصادية واجتماعية هائلة. [44]

تتم معالجة هذا النوع بدايةً باتباع الحمية وممارسة الرياضة لأن تخفيف الوزن هو الخيار الأول في العلاج للأشخاص المصابين بهدف الحصول على وزن طبيعي والتقليل من مقاومة الأنسولين، وعندما يكون ذلك غير كافٍ للتحكم في مستوى سكر الدم يتم اللجوء للعلاج الدوائي الذي يكون إما بالأدوية الفموية الخافضة لسكر الدم أو بالأنسولين أو كليهما معاً. [45]

### 3.1.3 الداء السكري الحملي (GDM):

يحدث الداء السكري الحملي في حوالي 5٪ من حالات الحمل، وعادة ما يختفي بعد الولادة. ولكن تختلف الأرقام اختلافاً كبيراً وفقاً للمعايير المستخدمة والخصائص الديموغرافية للسكان، ومن المتوقع أن يزداد انتشار المرض مع استمرار وباء السمنة. تؤدي الإصابة بالداء السكري الحملي إلى أخطار صحية كبيرة على كل من الأم والطفل بسبب زيادة خطر الولادة القيصرية والعمليات الجراحية، عملقة الجنين Macrosomia، عسر الولادة Dystocia، نقص سكر الدم عند الأطفال حديثي الولادة وفرط بيليروبين الدم Hyperbilirubinemia. تتعرض النساء المصابات بـ GDM أيضاً لخطر متزايد للإصابة بالداء السكري من النمط 2 (T2DM) في السنوات التالية لحملهن ويكون أطفالهن أكثر عرضة للإصابة بالسمنة و T2DM في وقت مبكر من الحياة. [46]

### 2.3 علامات وأعراض الداء السكري Signs And Symptoms Of Diabetes:

تختلف أعراض الداء السكري اعتماداً على مقدار ارتفاع سكر الدم، وقد لا يعاني بعض الأشخاص المصابين بالداء السكري النمط الثاني وما قبل الداء السكري من أية أعراض في البداية. أما الأشخاص المصابون بالداء السكري النمط الأول فتتميل الأعراض لديهم إلى الظهور بسرعة وتكون أكثر حدة.

بعض علامات وأعراض الداء السكري من النمط الأول والثاني: زيادة العطش و كثرة التبول، التعب والوهن، الجوع الشديد، فقدان الوزن غير المبرر، التهابات المجاري البولية، شفاء الجروح ببطء. [47]

### 3.3 تشخيص الداء السكري Diagnosis Of Diabetes Mellitus:

يتم تشخيص الداء السكري من خلال إجراء مجموعة من التحاليل المخبرية لاتخاذ الإجراءات العلاجية المناسبة، حيث ذكرت الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) American Diabetes Association عام 2018، أن أهم الفحوصات المخبرية المتبعة حالياً في تشخيص داء السكري النمط الثاني يجب أن تتضمن الآتي:

✓ اختبار غلوكوز الدم الصيامي (FPG) Fasting Plasma Glucose Test:

يُجرى هذا الفحص على الريق بعد مدة صيام تبلغ 8 ساعات على الأقل بالنسبة للبالغين، و 6 ساعات بالنسبة للأطفال، ويُشخص داء السكري عندما يكون غلوكوز البلازما للدم الوريدي أكثر أو يُعادل 126 ملغ/دل ~

(7 ممول/ل)، في اختبارين منفصلين.

✓ اختبار غلوكوز الدم الوريدي العشوائي Random Plasma Glucose Test:

يُجرى هذا الفحص في أي وقت من اليوم، وبغض النظر عن تناول الوجبات الغذائية، ويُعد الشخص مصاباً بالسكري عندما يكون غلوكوز بلازما الدم الوريدي أكثر أو يُعادل 200 ملغ/دل ~ (11.1 ممول/ل)، مع وجود أعراض الداء السكري مثل: فرط العطش، كثرة التبول، وفقدان الوزن غير المبرر.

✓ اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (OGTT) Oral Glucose Tolerance Test:

يُقاس مستوى سكر الدم بعد صيام المريض طوال الليل، ثم يُعطى المريض سائلاً سكرياً (0.9 ملغ/كغ من الغلوكوز محلول في الماء) عن طريق الفم، وتُختبر مستويات سكر الدم دورياً كل نصف ساعة لمدة ساعتين. يتم إجراء هذا الاختبار لدى الأشخاص الذين تم تشخيص إصابتهم بالداء السكري ولكن ليس بشكل قاطع لأن نتيجة اختبار غلوكوز الدم الصيامي لديهم كانت حدية \_ بين الحالة المرضية والسليمة \_ ولا حاجة لإجراء هذا الاختبار لتشخيص الداء السكري لدى الأشخاص الذين يظهر اختبار الغلوكوز الصيامي لديهم نتيجة أعلى من 160 ملغ/دل. ويكون الشخص مصاب بالداء السكري عندما يتوفر أحد الشروط التالية:

i. مستوى الغلوكوز بعد ساعة 180 ملغ/دل ~ 10 ممول/ل.

ii. مستوى الغلوكوز بعد ساعتين 155 ملغ/دل ~ 8.6 ممول/ل.

iii. مستوى الغلوكوز بعد ثلاث ساعات 140 ملغ/دل ~ 7.8 ممول/ل.

✓ اختبار خضاب الدم السكري Glycosylated Hemoglobin (HbA1c):

يُشير فحص الدم هذا إلى متوسط مستوى السكر في الدم 6-8 أسابيع سابقة للاختبار. يتم قياس النسبة المئوية لسكر الدم المقترن بالخضاب؛ فكلما كانت مستويات السكر في الدم مرتفعة كانت نسبة الخضاب السكري مُرتفعة عن تراكيزها الطبيعية. عندما يكون مستوى HbA1c أكبر أو يساوي 6.5 % من الخضاب الكلي في اختبارين منفصلين فهذا يدل على الإصابة بالداء السكري. [48]

### 4.3 ما قبل السكري Prediabetes:

هي حالة متوسطة من ارتفاع السكر في الدم حيث تكون نسبة الجلوكوز في الدم فوق المعدل الطبيعي ولكنها أقل من مستويات الإصابة بالداء السكري. [49]

عرفت الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) مرض ما قبل السكري بأنه حالة من الارتفاع المتوسط للسكر في الدم باستخدام ثلاثة معالم أساسية:

(i) اختبار الجلوكوز الصيامي [ تتراوح مستويات الجلوكوز في البلازما بعد الصيام بين 100 ملغ/ دل (5.6 ممول/ل) - 125 ملغ/ دل (6.9 ممول/ل)].

(ii) أو اختبار تحمل الجلوكوز الفموي OGTT [ تتراوح مستويات الجلوكوز بعد إعطاء السكر بساعتين عن طريق الفم من 140 ملغ/ دل (7.8 ممول/ل) إلى 199 ملغ/ دل (11.0 ممول/ل)].

(iii) اختبار الخضاب السكري (HbA1c) حيث يتراوح مستوى الخضاب السكري من 5.7 % إلى 6.4 % لتشخيص الإصابة بمرض ما قبل السكري. [40]

### 5.3 مقاومة الأنسولين Insulin Resistance:

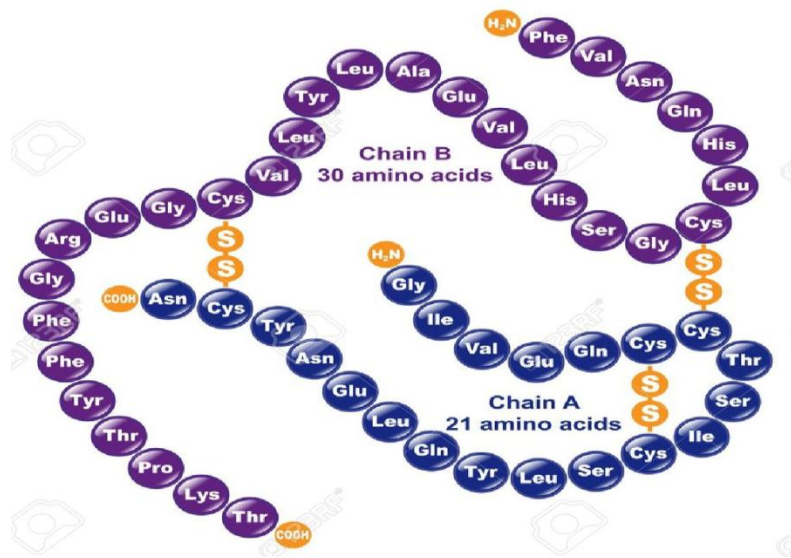
الأنسولين هو الهرمون المنظم الرئيسي لتوازن الجلوكوز. تحدث مقاومة الأنسولين (IR) بسبب العديد من العوامل الوراثية والبيئية، وتؤدي مقاومة الأنسولين إلى ضعف تحمل الجلوكوز، وتلعب دوراً مهماً في الفيزيولوجيا المرضية في تطور الداء السكري. [50, 51]

يمكن تحديد مقاومة الأنسولين قبل وقت طويل من ظهور علامات المرض. ومن المهم تصنيف الأفراد الذين يعانون من مقاومة الأنسولين وعلاجهم في أقرب وقت ممكن، لأن فرط الأنسولين قد يظل دون تشخيص لفترة طويلة، حيث أن الاكتشاف الفوري يوفر تدابير وقائية مهمة. [50, 52]

منذ أكثر من 15 عاماً، أنتج قانون الـ (HOMA) Homeostasis Model Assessment، والذي قدم المعادلة لتقدير مقاومة الأنسولين ووظيفة الخلية بيتا بالاعتماد على مقاييس الصيام المتزامنة للأنسولين والجلوكوز. [50, 53]

### 1.5.3 الأنسولين Insulin:

الأنسولين هو هرمون بروتيني متعدد الببتيدات Polypeptides وزنه الجزيئي 6000 دالتون، يحتوي على 51 حمضاً أمينياً Amino Acid مُرتبة في سلسلتين A و B، وترتبط السلسلتان بواسطة جسور ثنائية الكبريت Disulfide Bridges.



الشكل (2): بنية الأنسولين

يُصطنع الأنسولين في الشبكة الإندوبلازمية الخشنة Rough Endoplasmic Reticulum في خلايا بيتا البنكرياسية على هيئة سلسلة ببتيدية متعددة مفردة Single Polypeptide مؤلفة من 84 حمضاً أمينياً، تُعرف هذه السلسلة بطليعة الأنسولين Proinsulin، وهو الشكل غير الفعال لهرمون الأنسولين.

تتكون طليعة الأنسولين من الببتيد C (C-Peptide)، وسلسلتين A و B، تنتقل هذه الطليعة إلى جهاز غولجي، وتُخزن بعد ذلك في حبيبات موجودة في جدار الخلية، ثم يتم طرحها من الخلية.

قبل تحرير طليعة الأنسولين إلى المجرى الدموي يتم تحويلها إلى الشكل الفعال Insulin بإزالة الببتيد المرتبط C-Peptide. [54]

يعتبر قياس مستوى الأنسولين الصيامي منذ فترة طويلة النهج الأكثر عملياً لقياس مقاومة الأنسولين [55]، لذلك مع فحص الأنسولين الموثوق، يمكن اكتشاف مقاومة الأنسولين في وقت مبكر، قبل ظهور المرض السريري. [56] ونظراً

لأن مستويات الجلوكوز تتغير بسرعة بعد تناول الطعام، فإن استخدام الأنسولين الصيامي لتقدير مقاومة الأنسولين يجب أن يتم بعد صيام الليل بأكمله.

تحدث مقاومة الأنسولين عندما تكون مستويات الجلوكوز الصيامي ضمن الحدود الطبيعية لكنها تترافق مع ارتفاع في مستويات الأنسولين الصيامي. وبالتالي تنبئ مستويات الأنسولين المرتفعة بتطور الداء السكري. [57]

### **HOMA 2.5.3:**

تم وضع نظام الـ HOMA لأول مرة في عام 1985 من قبل العالم (Matthews). [58] وهي طريقة تستخدم لقياس مقاومة الأنسولين ووظيفة خلايا بيتا بالاعتماد على مستويات الجلوكوز والأنسولين الصيامي (أو الببتيد C). تعتمد مستويات الأنسولين على تأثير خلايا بيتا في البنكرياس بتركيز الجلوكوز المصلية، بينما يتم تنظيم تراكيز الجلوكوز عن طريق خفض إنتاج الجلوكوز بواسطة تأثير الأنسولين على خلايا الكبد. وبالتالي، فإن ضعف وظيفة خلايا بيتا ستعكس استجابة متناقصة لإفراز الأنسولين المحفز من قبل الجلوكوز. [59-61]

وبالمثل، تنعكس مقاومة الأنسولين من خلال التأثير المتناقص للأنسولين على إنتاج الجلوكوز الكبدي. لقد أثبت نموذج HOMA أنه أداة سريرية ووبائية قوية لتقييم مقاومة الأنسولين.

يصف الـ HOMA توازن الأنسولين - الجلوكوز عن طريق معادلتين الأولى تعبر عن مقاومة الخلايا للأنسولين والثانية عن إنتاج خلايا بيتا في البنكرياس للأنسولين.

### **1.2.5.3 مؤشر مقاومة الأنسولين Insulin Resistance Index:**

$HOMA-IR = \frac{\text{الجلوكوز الصيامي} \times \text{الأنسولين الصيامي}}{22.5}$ : يتم قياس تركيز الأنسولين في ميكرو وحدة دولية/مل والجلوكوز في ممول/ل. في حين أن دالة الخلية  $\beta$  تُحسب أيضاً بمعادلة أخرى باستخدام قيم الأنسولين والجلوكوز الصيامي.

### 2.2.5.3 2.2.5.3 مشعر إنتاج الأنسولين Insulin Production Index:

HOMA %B هي متغير آخر يشير إلى نشاط الأنسولين. وهو علامة على إفراز الأنسولين القاعدي لخلايا البنكرياس. [62]

$HOMA \%B = (20 \times \text{الأنسولين الصيامي}) / (\text{الغلوكوز الصيامي} - 3)$ . يتم قياس تركيز الأنسولين أيضاً في ميكرو وحدة دولية/مل والغلوكوز في ممول/ل [61]

### 4. تقييم حالة الحديد في الجسم Assessment of Iron Status in the Body:

يمكن تقييم نقص الحديد أو زيادته عن طريق قياس مؤشرات كيميائية حيوية مختلفة بواسطة الفحوصات المخبرية. تعتبر كمية الحديد في البلازما أو المصل جزءاً من كمية الحديد في الجسم الذي يدور مرتبطاً في المقام الأول مع الترانسفيرين transferrin. هناك ثلاث طرائق لتقدير مستوى الحديد في البلازما أو المصل:

(1) قياس إجمالي لمحتوى الحديد لكل وحدة حجم في ميكروغرام / دل.

(2) قياس إجمالي لعدد مواقع الربط لذرات الحديد على الترانسفيرين، والمعروفة باسم السعة الكلية الرابطة للحديد Total Iron-Binding Capacity في ميكروغرام / دل.

(3) تقدير النسبة المئوية لموقعي الارتباط على جميع جزيئات الترانسفيرين التي يشغلها الحديد والمعروفة بنسبة تشبع الترانسفيرين.

ومع ذلك، يمكن أن يحدث تباين بيولوجي ملحوظ في هذه القيم نتيجة اختلاف التركيز خلال ساعات النهار، ووجود عدوى أو حالات التهابية وتناول الحديد في الآونة الأخيرة.

يُعدّ فيريتين المصل ferritin مؤشراً جيداً على مخزون الحديد في الجسم في معظم الظروف. يعكس تركيز الفيريتين عندما يكون أكبر أو يساوي 15 نانوغرام/ مل حالة مخزون الحديد؛ عندما يكون التركيز منخفضاً (أقل من 12 نانوغرام / مل لمدة تقل عن 5 سنوات وأقل من 15 نانوغرام / مل لمدة < 5 سنوات) يتم استنزاف مخزون الحديد. ومع ذلك، فإن الفيريتين عبارة عن بروتين من بروتينات الطور الحاد لذا يمكن أن يرتفع تركيزه في المصل في حالة



العدوى أو الالتهابات. إن تقدير مستويات فيريتين المصل هو الاختبار الأكثر استخداماً لتقييم فرط حمل الحديد عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى. وعندما يصل مستوى الفيريتين في الدم إلى 1000 نانوغرام / مل (عادةً بعد نقل الدم في المرة العاشرة إلى الثانية عشر)، يُؤخذ ذلك عموماً كنقطة لبدء علاج إزالة معدن الحديد. [62, 63]

## 5. العلاقة بين تطور الداء السكري ومرض التلاسيميا Relationship between the

### :Development of Diabetes and $\beta$ - thalassemia Major

يعاني مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى من فرط حمل الحديد بسبب عمليات نقل الدم المتكررة المطلوبة للحفاظ على مستويات كافية من كريات الدم الحمراء وكذلك من خلال زيادة امتصاص الحديد. [64, 65] حيث تحتوي وحدة واحدة من الدم على ما يصل إلى 100 مرة ضعف كمية الحديد التي تدخل الدورة الدموية اليومية من خلال الأمعاء.

يلعب الحديد دوراً أساسياً كعامل مساعد للأكسدة ونقل الإلكترون، ولكنه يملك أيضاً القدرة على التسبب في تلف الأنسجة بسبب الأكسدة الحاصلة إذا لم يتم تنظيمه بعناية، وربه عندما تزيد مستوياته الحرة. [65]

وقد أظهرت العديد من الدراسات أن زيادة الحديد يمكن أن تسبب مقاومة الأنسجة للأنسولين ونقص إنتاج الأنسولين اللذان يمثلان الحالة السابقة للإصابة بالداء السكري عند مرضى التلاسيميا. [65-68]

وبالتالي تساهم كل من مقاومة الأنسولين وانخفاض إفراز الأنسولين اللتان تحدثان بسبب فرط حمل الحديد في الإصابة بالداء السكري لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى. وقد ظهر ذلك من خلال تقييم نموذج التوازن Homeostasis Model Assessment، واختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم، ومستويات الأنسولين، واختبار تحمل الجلوكوز. [64] ووجدت بعض الدراسات أن عيوب إفراز الأنسولين قد تظهر في وقت أبكر من مقاومة الأنسولين. [65, 69]

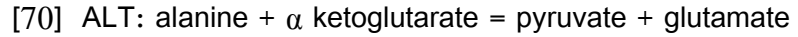
في حين تشير فرضية جديدة إلى أن استفاد خلايا بيتا يحدث بعد فترة مزمدة من فرط الأنسولين في الدم للمشاركة في حدوث الداء السكري عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى. [11] تم دعم هذه الفكرة بشكل أكبر من خلال الدراسات التي أبلغت عن ارتفاع في مستوى الأنسولين الصيامي ووظيفة خلايا بيتا عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى. [12, 13]

## 6. تقييم الوظيفة الكبدية عند مرضى التلاسيميا Assessment of Liver Function in

### Patients with $\beta$ - thalassemia Major

إن الناقلات الأمينية Amino Transferase هي أكثر المؤشرات استخداماً وتكراراً لدراسة نخر الكبد. هذه الأنزيمات - ناقلات أمين الأسبارتات (AST) Aspartate Amino Transferase ، المسمى سابقاً ناقلات الأمين المصلي بين الأوكسالات والغلوتامات (SGOT - Serum Glutamate Oxaloacetic Transaminase) وناقلات الأمين الألانين (ALT) Alanine Amino Transferase ، المسمى سابقاً ناقلات الأمين المصلي بين البيروفينات والغلوتامات (SGPT - Serum Glutamic Pyruvate Transaminase).

تحفز الأنزيمات السابقة نقل الأحماض الأمينية الأسبارتات والألانين على التوالي إلى مجموعة كيتو من حمض كيتوغلوتاريك.



يتواجد الـ ALT بالدرجة الأولى في الكبد ولكن الـ AST موجود في مجموعة واسعة من الأنسجة مثل القلب والعضلات الهيكلية والكلية والدماغ والكبد. [70-72] يبلغ المعدل الطبيعي لـ AST من 5 إلى 34 وحدة دولية / ل، بينما يتراوح المعدل الطبيعي لـ ALT بين 0-55 وحدة دولية/ل. [73]

تم العثور على الـ AST بتركيز أعلى في القلب بالمقارنة مع أنسجة الجسم الأخرى مثل الكبد والعضلات الهيكلية. غالباً ما يسود ارتفاع الـ AST في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد وحتى في أمراض الكبد وعادةً ما يترافق هذا الارتفاع مع زيادة في الـ ALT.

تم العثور على الـ ALT في الكلى والقلب والعضلات وبتراكيز أكبر في الكبد مقارنةً بأنسجة الجسم الأخرى. يمكن أن تسبب أي إصابة لخلايا الكبد ارتفاعاً بمستويات الـ ALT. لوحظ ارتفاع مستويات الـ ALT لقيم أكبر من 500 وحدة دولية/ل في معظم الأحيان عند الأشخاص الذين يعانون من الأمراض التي تصيب خلايا الكبد في المقام الأول مثل التهاب الكبد الفيروسي وإصابة الكبد الإقفارية (صدمة الكبد) وتلف الكبد الناجم عن السم. [74]

## 7. العلاقة بين الإصابة بالداء السكري وارتفاع خمائر الكبد عند مرضى التلاسيميا

### The Relationship between Diabetes and High Liver Enzymes in Patients with $\beta$ - thalassemia Major:

تم تسجيل ارتفاع في نسبة الإصابة بالداء الهيموسيدريني الكبدي عند مرضى التلاسيميا في العديد من الدراسات. ولا يزال التليف الكبدي شائعاً عند المرضى الذين يعانون من التلاسيميا بيتا الكبرى على الرغم من استخدام العلاج بخلب الحديد. وبالتالي، فإن التشخيص المبكر والدقيق لأمراض الكبد ويليه التدخل السريع قد يمنع تطور مرض الكبد.

الكبد هو الموقع الرئيسي لتخزين الحديد والموقع الوحيد لتوليف الترانسفيرين والفيريتين. إن الحديد الحر شديد السمية يحفز على إنتاج الجذور الحرة في الأنسجة الدهنية. قد يكون هذا التشكل للجذور الحرة السبب الثاني الذي يؤدي إلى إصابة خلايا الكبد بالأذية بعد الحمل الزائد للحديد. [75]

يلعب الكبد دوراً مهماً في استقلاب الكربوهيدرات لأنه مسؤول عن توازن مستويات الجلوكوز في الدم عن طريق تكوين الغليكوجين وتحلل الغليكوجين. في حال وجود أي أذية كبدية، فإن التوازن الاستقلابي للجلوكوز يكون ضعيفاً نتيجة لاضطرابات مثل مقاومة الأنسولين وعدم تحمل الجلوكوز والداء السكري. قد يعاني ما يصل إلى 96% من المرضى الذين لديهم تليف الكبد من عدم تحمل الجلوكوز وقد يعاني 30% منهم من الداء السكري. [76]

ارتبط مستوى الـ ALT المرتفع بقلّة حساسية الأنسولين وتحمل الجلوكوز بالإضافة إلى زيادة الأحماض الدهنية الحرة والدهون الثلاثية. [75, 77] تم تفسير ارتفاع قيم الـ ALT عند مرضى التلاسيميا المصابين بالتهاب الكبد المزمن أو تشمع الكبد بأنها أحد الآليات المسببة لعدم تحمل الجلوكوز والداء السكري. [12]

وكانت قيم الـ AST و ALT عند مرضى التلاسيميا الذين لديهم اختبار تحمل الجلوكوز غير طبيعي أعلى من القيم بين المرضى لديهم اختبار تحمل الجلوكوز طبيعي. [78]

تمت الإشارة إلى أن الأطفال الذين يملكون مستويات ALT أكثر من 50 وحدة دولية/ل معرضون لخطر مضاعف للإصابة باختلال الجلوكوز الصيامي impaired fasting glucose. وتم تفسير ذلك بإمكانية حدوث مقاومة

للأنسولين على مستوى الكبد (بسبب الحمل الكبدي للحديد)، وبالتالي ضعف في قدرة الأنسولين على كبح قبط  
الغلوكوز من الكبد، وكذلك على مستوى العضلات. [79]

## الفصل الثاني

### الجزء العملي

## 8. المواد وطرائق العمل Materials & Methods:

### 1.8 العينات المدروسة Samples:

تم أخذ العينات من مركز التلاسيميا في حماه، وتم إجراء الجزء العملي من هذا البحث في مخابر المشفى الوطني في حماه، وقد تم أخذ المعلومات من المريض مثل الاسم، العمر، نوع خالب الحديد المستخدم، تاريخ تشخيص الإصابة بالتلاسيميا، وجود أمراض أخرى، أيضاً تم قياس الطول والوزن للمريض، وتم استثناء الحالات التالية من الدراسة:

- مرضى التلاسيميا ألفا.
- مرضى التلاسيميا بيتا الوسطى والصغرى.
- المرضى الذين أعمارهم أقل من 3 سنوات.

### الاستبيان الذي تم الاعتماد عليه من أجل جمع معلومات من المرضى:

مالي الاستبيان المحترم، نحيطك علماً بأن هذا الاستبيان يخدم بحثاً علمياً في جامعة البعث، فيرجى ملؤه بمعلومات دقيقة ويخط واضح قدر الإمكان. يرجى التفضل بالإجابة على كامل الأسئلة ولكم وافر الاحترام:

- اسم المريض/ة.....
- العمر.....
- الجنس.....
- رقم الهاتف.....
- الوزن.....
- الطول.....
- متى تمت تشخيص إصابتك بالتلاسيميا؟ .....
- يرجى ذكر الأدوية المتناولة مع الجرعة ومدة المعالجة:.....
- ما هي تكرارية حدوث نقل الدم؟ .....
- هل يوجد لديك/ي أعراض الداء السكري؟ نعم ☐ لا ☐
- هل يوجد لديك/ي إصابة مثبتة بالسكري؟ نعم ☐ لا ☐
- هل تلتزم/ي بتناول مقلب الحديد؟ نعم ☐ لا ☐
- هل لديك أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالتلاسيميا؟ نعم ☐ لا ☐
- هل لديك أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالسكري؟ نعم ☐ لا ☐

تم تقسيم العينات إلى المجموعتين الآتيتين:

- (90) عينة دم عشوائية لأشخاص مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى جمعت من مركز التلاسيميا في حماه، وشملت العينة على (49) أنثى و(41) ذكراً، تراوحت أعمارهم بين 3 سنوات و38 سنة.
  - (20) عينة دم عشوائية لأشخاص أصحاء، حيث شملت (9) ذكور و(11) أنثى، تراوحت أعمارهم بين (3) و(34) من العمر لغرض إجراء المقارنة مع مجموعة المرضى.
- ثم قسمت العينات حسب العمر إلى ثلاث مجموعات؛ أصغر من 10 سنوات، ومن 10 سنوات ولغاية 20 سنة، وأكبر من 20 سنة.

## 2.8 الأجهزة والأدوات المستخدمة Instruments And Equipment:

- جهاز Chem Well / USA لقياس مستويات الأنسولين الصيامي.
- جهاز I-chroma / Korea لقياس مستويات الفيريتين.
- جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer.
- أنابيب إيبندروف.
- رؤوس ميكروبيت.
- أنابيب جافة.
- محقنة 5 مل.
- حامل لنقل أنابيب الإيبندروف.

## 3.8 المواد المستخدمة Materials Used:

- عتيدة لقياس الأنسولين في الدم DiaMetra / Italy.
- عتيدة لقياس الجلوكوز في الدم Biosystem / Spanish.
- عتيدة لقياس ناقلة الأمين الأسبارتات AST / Biosystem / Spanish.

- عتيدة لقياس ناقلة الأمين الألانين ALT / Biosystem / Spanish.
- عتيدة لقياس الفيريتين / icroma / Korea.

#### 4.8 طريقة العمل:

##### جمع العينات:

جمعت عينات الدم من الأصحاء والمرضى، حيث تم سحب 5 مل من الدم في حالة الصيام 8-12 ساعة، وبوضعية الجلوس من الوريد المرفقي:

- تم وضع الـ 5 مل دم في أنابيب بلاستيكية معقمة جافة، مع تركها نصف ساعة في حمام مائي بالدرجة 37° C ، بعد ذلك تم فصل المصل بجهاز الطرد المركزي centrifuge بسرعة 3000 دورة/ الدقيقة لمدة 10 دقائق.

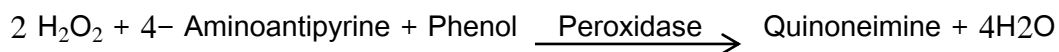
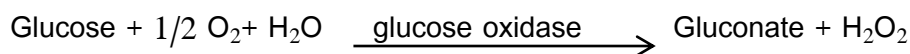
- تم تقسيم المصل إلى جزأين:

- الجزء الأول: لإجراء الفحوص الكيميائية الحيوية (قياس الجلوكوز الصيامي، قياس AST، قياس ALT).
- الجزء الثاني: تم حفظ الباقي من المصل في أنابيب إبيندروف في درجة حرارة 20°C- وغلفت الأنابيب بورق البارافين لقياس الأنسولين والفيريتين.

#### 1.4.8 قياس غلوكوز المصل Serum Glucose Measurement:

##### المبدأ Principle:

تم قياس تركيز الغلوكوز بعد الأكسدة الأنزيمية بوجود أنزيم Glucose Oxidase، إن بيروكسيد الهيدروجين H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> المتكون سوف يتفاعل مع 4-aminoantipyrine بوجود أنزيم Peroxidase، فيتكون مركب Quinoneimine الذي يمتلك شدة لونية تتناسب طردياً مع تركيز الغلوكوز في مصل الدم، وذلك وفق التفاعلات التالية:





#### طريقة العمل Procedure:

تتم معايرة الجلوكوز وفق الطريقة الآتية كما هو موضح في الجدول 2:

الجدول (2): طريقة عمل اختبار الجلوكوز على مصل الدم.

Sample	أنبوب العينة	Blank	أنبوب الشاهد	Standard	أنبوب العياري
-	-	-	-	10 ميكرو لتر	المحلول العياري Standard
10 ميكرو لتر	-	-	-	-	العينة Sample
1.0 مل	1.0 مل	1.0 مل	1.0 مل	1.0 مل	محلول الكاشف A

رُجبت الأنابيب بشكل خفيف وُثرت لمدة 5 دقائق في الحمام المائي بدرجة °37C، وبعد تصفير جهاز مقياس الطيف الضوئي على الماء المقطر، تم قياس الامتصاصية لكل من العينة والعياري والشاهد عند طول موجة 500 نانومتر.

#### الحساب Calculation:

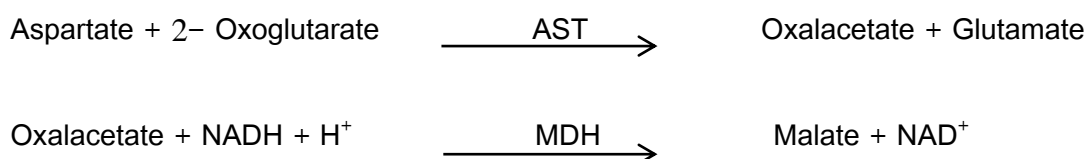
تركيز الجلوكوز ملغ/دل = ( امتصاصية العينة  $A_{\text{sample}}$  / امتصاصية العياري  $A_{\text{standard}}$  ) X تركيز العياري

$C_{\text{standard}}$ ، حيث أن تركيز العياري = 5.5 ممول/ل.

### 2.4.8 قياس ناقلية الأمين الأسبارتات AST:

#### المبدأ Principle:

يقوم الـ AST بنقل مجموعة الأمين من الـ Aspartate إلى Oxoglutarate 2- مشكلة oxaloacetate و Glutamate، يتم تحديد تركيز AST من خلال معدل تناقص NADH عند طول موجة 340 نانومتر من خلال تأثير أنزيم مالات ديهيدروجيناز MDH.



### ▪ طريقة العمل Procedure:

تم تحضير محلول الكاشف Working Reagent بجمع 1 مل من الكاشف B مع 4 مل من الكاشف A في أنبوب ثم رُج الأنبوب قليلاً. تم حضن كل من محلول الكاشف والعينة بدرجة  $37^{\circ}\text{C}$  في الحمام المائي لمدة 5 دقائق.

تمت معايرة الـ AST وفق الطريقة الآتية كما هو موضح في الجدول 3:

الجدول (3): طريقة عمل اختبار الـ AST على مصل الدم.

37°C°	درجة التفاعل Reaction temperature
1.0 مل	محلول الكاشف Working Reagent
50 ميكرو لتر	العينة Sample

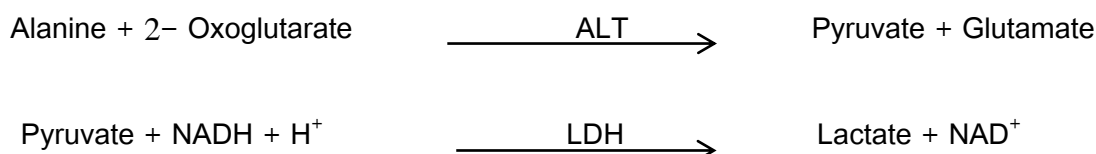
رُجبت الأنابيب بشكل خفيف وتركت لمدة دقيقة واحدة. تم التصفير على الماء المقطر ومن ثم تم قياس الامتصاصية

الأولى  $A_0$ ، ثم أخذت ثلاث قراءات متتالية بفارق دقيقة واحدة  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ .

تم حساب الفروق بين الامتصاصيات، ثم تم حساب متوسط فرق الامتصاصيات  $\Delta A/\text{min}$ ، ثم تم حساب تركيز الـ AST بالوحدة دولية/ل ب ضرب  $\Delta A$  ب 3333.

### 3.4.8 قياس ناقله الأمين الألانين ALT:

يقوم الـ ALT بنقل مجموعة الأمين من الـ Alanine إلى 2- Oxoglutarate مشكلة pyruvate و Glutamate، يتم تحديد تركيز الـ AST من خلال معدل تناقص NADH عند طول موجة 340 نانومتر من خلال تأثير أنزيم لاكتات ديهيدروجيناز LDH.



تم تحضير محلول الكاشف Working Reagent بجمع 1 مل من الكاشف B مع 4 مل من الكاشف A في أنبوب ثم رُج الأنبوب قليلاً. تم حضن كل من محلول الكاشف والعينة بدرجة  $37^{\circ}\text{C}$  في الحمام المائي لمدة 5 دقائق.

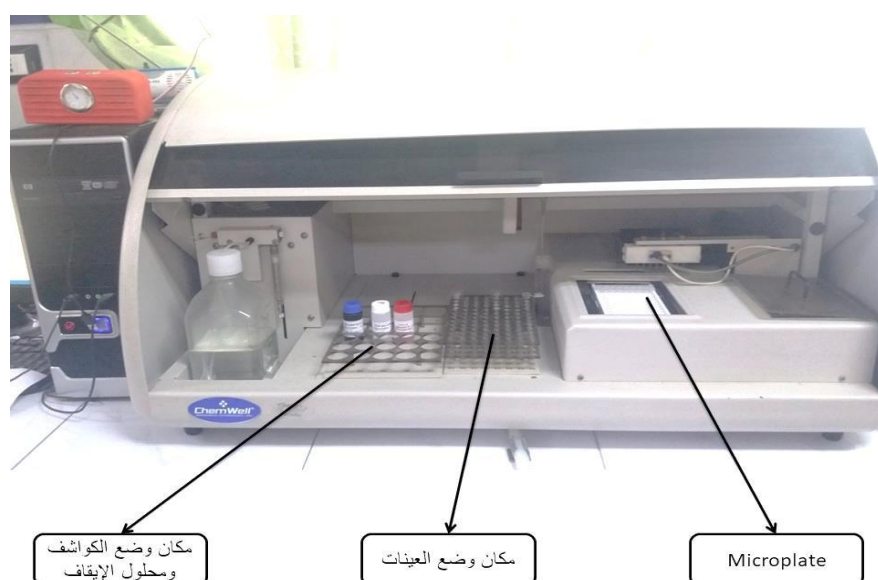
تمت معايرة الـ ALT وفق الطريقة الآتية كما هو موضح في الجدول 4:

الجدول (4): طريقة عمل اختبار الـ ALT على مصل الدم.

$37^{\circ}\text{C}$	درجة التفاعل Reaction temperature
1.0 مل	محلول الكاشف Working Reagent
50 ميكرو لتر	العينة Sample

رُجت الأنابيب بشكل خفيف وتركت لمدة دقيقة واحدة. تم التصفير على الماء المقطر ومن ثم تم قياس الامتصاصية الأولى  $A_0$ ، ثم أخذت ثلاث قراءات متتالية بفارق دقيقة واحدة  $A_1$ ،  $A_2$ ،  $A_3$ . تم حساب الفروق بين الامتصاصيات، ثم تم حساب متوسط فرق الامتصاصيات  $\Delta A/\text{min}$ . ثم تم حساب تركيز الـ ALT بالوحدة دولية/ل ب ضرب  $\Delta A$  ب 3333.

#### 4.4.8 قياس الأنسولين بواسطة جهاز Chem Well / ELISA:



الشكل (3): جهاز Chem Well / ELISA.

تم قياس الأنسولين الصيامي بواسطة جهاز Chem Well وتضمن العتيدة الخاصة بهذه الطريقة كل مما يلي:

- صفيحة قياس الأنسولين (Coated microplate): عبارة عن 96 حجرة لقياس 96 عينة كل واحدة منها مغطاة بأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibody للأنسولين.
- محاليل المعايرة Calibrators: وعددها 6 (CAL5 - CAL4 - CAL3 - CAL2 - CAL1 - CAL0).
- كاشف الاقتران Conjugate: أضداد وحيدة النسيلة للأنسولين مرتبطة مع أنزيم Horseradish peroxidase (HRP).
- المحلول الضابط Control.
- ركازة TMB Substrate TMB:  $H_2O_2$ -TMB بتركيز 0.26 غ/ل.
- محلول الإيقاف Stop Solution: حمض الكبريت 0.15 mol/l Sulphuric Acid.
- محلول الغسل Wash Solution: وهو عبارة عن توين-20 بتركيز 55 غ/ل وكلوريد الصوديوم 45 غ/ل.

#### ▪ المبدأ Principle:

يعتمد قياس الأنسولين بواسطة تقنية الإليزا ELISA على الارتباط المتزامن للأنسولين البشري Human Insulin بإثنين من الأضداد وحيدة النسيلة الأول مشرب على حجرات الـ Microwell Plates والثاني مرتبط مع أنزيم Horseradish Peroxidase.

بعد الحضانة Incubation، يتم الغسل لإزالة الفائض غير المرتبط بعد التفاعل. ثم يتفاعل أنزيم HRP المرتبط مع الركازة  $H_2O_2$  ومع الركازة TMB ليشكل لون أزرق يتحول إلى اللون أصفر عند إضافة محلول الإيقاف  $H_2SO_4$ . تتناسب شدة اللون طردياً مع تركيز الأنسولين في العينة، ويتم حساب تركيز أنسولين العينة بالاعتماد على منحنى المعايرة Calibration curve.

#### ▪ تحضير المحاليل:

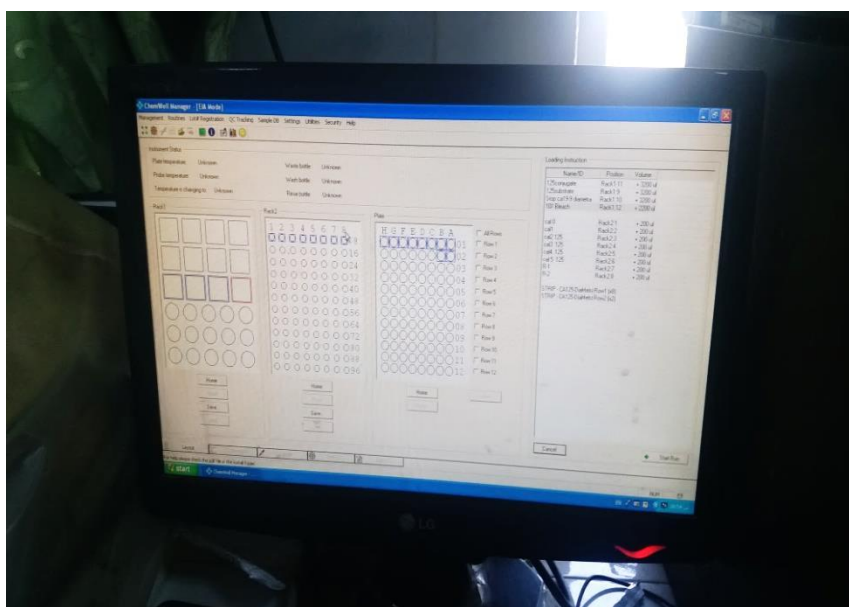
1 - تحضير محاليل المعايرة: محاليل المعايرة جاهزة للاستخدام ولها التراكيز التالية:

التركيز	C0	C1	C2	C3	C4	C5
ميكرو وحدة دولية/مل	0	3	10	30	80	200

2- تحضير محلول الغسل: تم تمديد محلول الغسل بالماء المقطر حتى 1000 مل بنسبة تمديد 1:50.

#### ■ طريقة العمل Procedure:

تم برمجة جهاز الكمبيوتر الموصول بجهاز الإليزا على موضع كل من محاليل المعايرة والـ Conjugate و TMB Substrate ومحلول الإيقاف.



الشكل (4): إدخال طريقة قياس الأنسولين على الحاسب الموصول بجهاز الإليزا.

1- تم ترك الكواشف reagents بدرجة حرارة الغرفة لمدة نصف ساعة.

2- تم وضع كل من الـ Conjugate و TMB Substrate ومحلول الإيقاف بموضعها بحسب برمجة الجهاز.

3- تم وضع كل من محاليل المعايرة والـ Control والعينات المراد قياسها ليتم قياسها تبعاً بحسب برمجة الجهاز.

4- تم العمل ضمن الجهاز بطريقة آلية بشكل كامل وفق المراحل التالية كما في الجدول 5:

الجدول (5): طريقة عمل اختبار قياس الأنسولين على مصل الدم.

الكاشف Reagent	محلول المعايرة Calibrator	العينة /Sample المحلول الضابط Control	الشاهد Blank
محاليل المعايرة C0-C5	100 ميكرو لتر		
العينة /Sample المحلول الضابط Control		100 ميكرو لتر	
Conjugate	100 ميكرو لتر	100 ميكرو لتر	
تم الحضان لمدة ساعتين بدرجة حرارة الغرفة ثم الغسل ثلاث مرات بـ 300 ميكرو لتر بمحلول الغسل الممدد. تم رج الـ Plate بلطف خلال كل عملية غسل لمدة 5 ثواني، وإزالة المحلول الزائد بواسطة ورق نشاف.			
TMB Substrate	100 ميكرو لتر	100 ميكرو لتر	100 ميكرو لتر
تم الحضان لمدة 15 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة.			
محلول الإيقاف Stop Solution	100 ميكرو لتر	100 ميكرو لتر	100 ميكرو لتر
تم رج الـ Plate بلطف لمدة 5 ثواني، وتم قراءة الامتصاصية على طول موجة 450 نانومتر.			

#### 5.4.7 قياس الفيريتين بواسطة جهاز i-CHROMA:

تم قياس الفيريتين بواسطة جهاز i-CHROMA باستخدام طريقة الفلورة المناعية، وتضم العتيدة الخاصة بهذه الطريقة كل ما يلي:

1- كارتيج عدد 25 تُحفظ بدرجة حرارة الغرفة العادية.

2- شريحة إلكترونية خاصة بالفيريتين (ID-CHIP) يوجد عليها منحني المعايرة الخاص بالعنتيدة ويحفظ بدرجة حرارة الغرفة.

3- علبة تحوي على 25 كبسولة وقاء Detection Buffer وهي عبارة عن (مادة الفلورة + الأضداد النوعية) يحفظ بدرجة حرارة البراد بعيداً عن الضوء.

#### ▪ طريقة العمل:

- 1- تم وضع كبسولات الوقاء بدرجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة وبعيداً عن الضوء.
- 2- تم أخذ 30 ميكرو لتر من مصل العينة ووضعها في كبسولة التمديد ثم تم المزج بشكل جيد.
- 3- تم أخذ 30 ميكرو لتر من العينة الممددة ووضعها في وقاء العمل ثم المزج لمدة 30 ثانية (تم تمديد العينة لأن خطية هذه الطريقة من 10 حتى 1000 نانوغرام/مل).
- 4- تم أخذ 75 ميكرو لتر ووضعها في الدائرة الصغيرة في الكارتيج.
- 5- تم الحضان بدرجة حرارة 25 لمدة 10 دقائق.
- 6- بعد انتهاء الوقت تظهر النتيجة على الشاشة مباشرة.
- 7- تم ضرب النتيجة بمعامل التمديد.

## 9. التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام النظام الإحصائي (SPSS) النسخة الرابعة والعشرون (Version 24) باستخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

اسم الاختبار	وصف	الاستخدام
مقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين	T لعينتين مستقلتين	مقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين
One – Way ANOVA	تحليل التباين وحيد الاتجاه	مقارنة بين متوسطات عينات مستقلة
LSD	الفروق الأقل معنوية	تحديد مصدر الاختلاف بين متوسطات عينات مستقلة

حيث أن الفروق عند عتبة الدلالة ( $P \text{ value} < 0.05$ ) اعتبرت مهمة إحصائياً.

## 10. النتائج والمناقشة:

تم إجراء الجزء العملي في الفترة الواقعة بين 10/2/2019 و 30/5/2019.

تضمنت الدراسة 110 عينة دم عشوائية تكونت من 20 عينة دم أصحاء (11 أنثى و 9 ذكور)، و 90 عينة دم مريض تلاسيميا بيتا كبرى (49 أنثى و 41 ذكر) تراوحت أعمارهم بين 3-38.

ثم قسمت عينات الدراسة حسب العمر إلى ثلاث مجموعات؛ أقل من 10 سنوات، من 10-20 سنة وأكثر من 20 سنة.

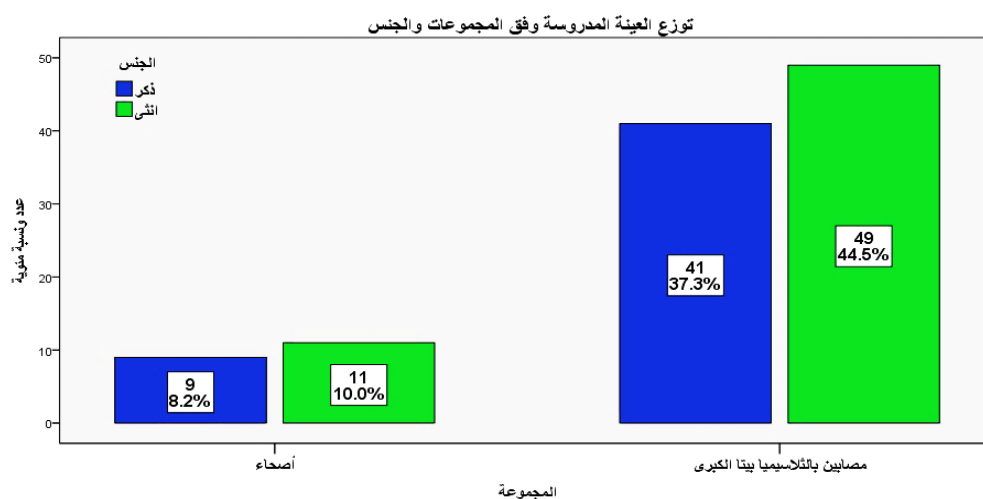
### 1.10 توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الجنس:

بلغ عدد الذكور 41 (45.6%) وعدد الإناث 49 (54.4%) من مجموعة مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى البالغ عددهم (90). فيما بلغت نسبة الذكور المرضى (37.3%) ونسبة الإناث المرضى (44.5%) من إجمالي أفراد مجموعات الدراسة البالغ عددهم 110، في حين بلغ عدد الذكور 9 (45%) وعدد الإناث 11 (55%) من مجموعة الأصحاء. كما هو موضح في الجدول 6.



الجدول (6): توزيع أفراد مجموعات الدراسة وفق الجنس.

المجموع	المجموعات				
	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	أصحاء			
50	41	9	عدد	ذكور	الجنس
45.5%	37.3%	8.2%	نسبة مئوية		
60	49	11	عدد	إناث	
54.5%	44.5%	10.0%	نسبة مئوية		
110	90	20	عدد	المجموع	
100%	81.8%	18.2%	نسبة مئوية		



الشكل (5): توزيع أفراد مجموعات الدراسة وفق الجنس.

## 2.10 توزيع أفراد مجموعات الدراسة وفق الفئات العمرية:

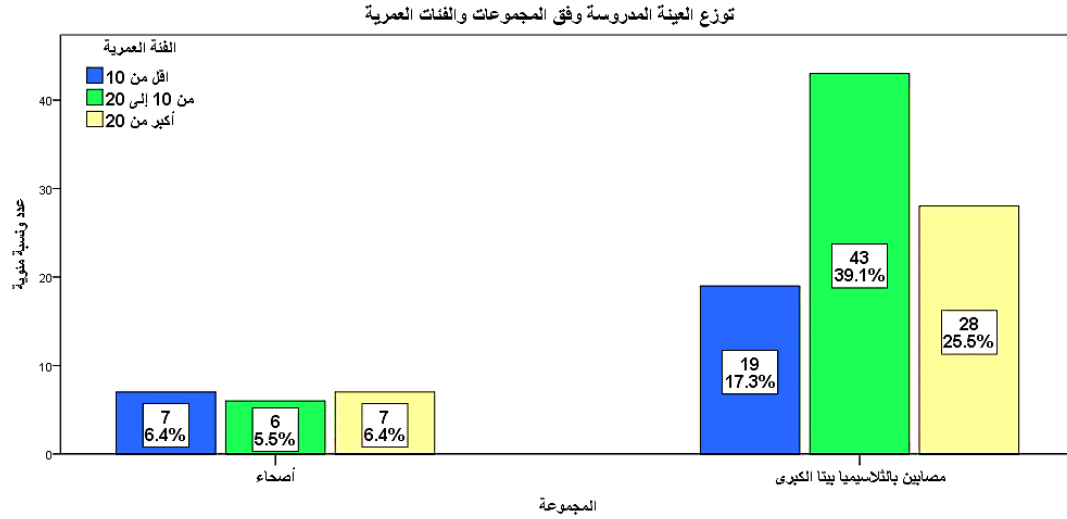
يوضح الجدول رقم (7) توزيع أفراد مجموعات الدراسة وفق الفئات العمرية. حيث بلغ عدد المصابين الذين كانت أعمارهم أقل من 10 سنوات (19) بنسبة مئوية 21.1% من إجمالي المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى البالغ عددهم (90) وبنسبة مئوية 17.3% من إجمالي أفراد مجموعات الدراسة البالغ عددهم 110، وبلغ عدد المصابين الذين

كانت أعمارهم ما بين 10 و 20 سنة (43) بنسبة مئوية 47.8% من إجمالي المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى وبنسبة مئوية 39.1% من إجمالي أفراد مجموعات الدراسة. فيما بلغ عدد المصابين الذين كانت أعمارهم أكبر من 20 سنة (28) بنسبة مئوية 31.1% من إجمالي المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى وبنسبة مئوية 25.5% من إجمالي أفراد مجموعات الدراسة.

وفي ضوء هذه النتائج، يُلاحظ ارتفاع نسبة المصابين في الفئة العمرية (من 10 إلى 20) مقارنة بباقي الفئات. وقد يُعزى ذلك إلى نقص عدد المرضى في المرحلة العمرية الأولى بسبب زيادة التوعية الصحية حول التلاسيما وزواج حاملي المرض وكذلك تضمين فحص الكشف عن حاملي مرض التلاسيما ضمن تحاليل ما قبل الزواج منذ عام 2008. أما تفوق العدد في المرحلة العمرية الثانية على الثالثة فقد يعزى إلى تناقص معدل البقاء لدى مرضى التلاسيما بيتا الكبرى مع التقدم في العمر. [80]

الجدول (7): توزع أفراد مجموعات الدراسة وفق الفئات العمرية.

المجموع	المجموعات		المجموعات		
	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	أصحاء			
26	19	7	عدد	أقل من 10	الفئة العمرية
23.6%	17.3%	6.4%	نسبة مئوية		
49	43	6	عدد	من 10 إلى 20	
44.5%	39.1%	5.5%	نسبة مئوية		
35	28	7	عدد	أكبر من 20	
31.8%	25.5%	6.4%	نسبة مئوية		
110	90	20	عدد	المجموع	
100%	81.8%	18.2%	نسبة مئوية		



الشكل (6): توزيع أفراد مجموعات الدراسة وفق الفئات العمرية.

### 3.10 توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (أصحاء - مصابين):

يوضح الجدول 8 المقارنة بين مجموعات الدراسة (أصحاء - مصابين) بحسب متوسطات المتغيرات المدروسة، أدنى وأعلى قيمة والانحراف المعياري.

الجدول (8): توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (أصحاء-مرضى).

انحراف معياري	متوسط	أعلى قيمة	أدنى قيمة	عدد		
9.4	16.9	34.0	4.0	20	أصحاء	العمر
8.0	16.4	38.0	3.0	90	مصابين بالثلاسيميا بيتا الكبرى	
8.2	16.5	38.0	3.0	110	المجموع	
0.33	4.20	4.77	3.66	20	أصحاء	الغلوكوز الصيامي FASTING GLUCOSE (ممول/ل)
1.06	5.13	9.99	3.83	90	مصابين بالثلاسيميا بيتا الكبرى	
1.04	4.96	9.99	3.66	110	Total	
7.2	20.2	41.0	12.0	20	أصحاء	ناقلة أمين الألانين ALT

33.8	55.2	155.0	9.0	90	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	(وحدة دولية/ل)
33.6	48.8	155.0	9.0	110	المجموع	
6.0	21.3	33.0	10.0	20	أصحاء	ناقلة أمين الأسبارتات AST (وحدة دولية/ل)
34.3	50.9	157.0	9.0	90	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	
33.2	45.6	157.0	9.0	110	المجموع	
0.94	2.77	4.5	1.3	20	أصحاء	الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/مل)
5.04	8.69	19.7	1.3	90	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	
5.12	7.61	19.7	1.3	110	المجموع	
88.6	98.4	323.0	13.0	20	أصحاء	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)
1,961.1	3,153.5	9,722.0	558.0	90	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	
2,131.4	2,598.0	9,722.0	13.0	110	المجموع	
0.22	0.53	0.93	0.21	20	أصحاء	مشعر مقاومة الخلايا HOMA-IR للأنسولين
1.76	2.19	8.35	0.22	90	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	
1.72	1.88	8.35	0.21	110	المجموع	
24.4	88.4	162.5	50.9	20	أصحاء	مشعر إنتاجية خلايا بيتا HOMA_% β
23.5	108.2	176.5	57.9	90	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	
24.8	104.6	176.5	50.9	110	المجموع	

#### 4.10 توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (ذكور-إناث):

يوضح الجدول 9 المقارنة بين مجموعات الدراسة (ذكور - إناث) بحسب متوسطات المتغيرات المدروسة، أدنى وأعلى قيمة والانحراف المعياري.

الجدول (9): توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعات الدراسة (ذكور-إناث).

انحراف معياري		متوسط	أعلى قيمة	أدنى قيمة	عدد		
7.6	13.8	30.0	5.0	9	ذكر	أصحاء	العمر
10.3	19.5	34.0	4.0	11	أنثى		
9.4	16.9	34.0	4.0	20	المجموع		
8.1	16.2	38.0	3.0	41	ذكر	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	
8.1	16.5	32.0	3.0	49	أنثى		
8.0	16.4	38.0	3.0	90	المجموع		
8.0	15.8	38.0	3.0	50	ذكر	المجموع	
8.5	17.0	34.0	3.0	60	أنثى		
8.2	16.5	38.0	3.0	110	المجموع		
0.31	4.41	4.77	3.88	9	ذكر	أصحاء	الغلوكوز الصيامي FASTING GLUCOSE (ممول/ل)
0.24	4.02	4.49	3.66	11	أنثى		
0.33	4.20	4.77	3.66	20	المجموع		
1.13	5.14	9.99	3.83	41	ذكر	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	
1.02	5.12	8.49	3.89	49	أنثى		
1.06	5.13	9.99	3.83	90	المجموع		
1.07	5.01	9.99	3.83	50	ذكر	المجموع	
1.02	4.91	8.49	3.66	60	أنثى		
1.04	4.96	9.99	3.66	110	المجموع		
5.7	20.6	31.0	13.0	9	ذكر	أصحاء	ناقلة أمين الألانين

8.4	19.9	41.0	12.0	11	أنثى		ALT (وحدة دولية/ل)
7.2	20.2	41.0	12.0	20	المجموع		
35.3	57.8	155.0	9.0	41	ذكر		
32.7	53.0	151.0	9.0	49	أنثى	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	
33.8	55.2	155.0	9.0	90	المجموع		
35.1	51.1	155.0	9.0	50	ذكر		
32.4	47.0	151.0	9.0	60	أنثى	المجموع	
33.6	48.8	155.0	9.0	110	المجموع		
5.3	22.9	33.0	17.0	9	ذكر		
6.5	20.0	32.0	10.0	11	أنثى	أصحاء	
6.0	21.3	33.0	10.0	20	المجموع		
36.1	53.0	157.0	13.0	41	ذكر		
33.0	49.2	149.0	9.0	49	أنثى	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	ناقلة أمين الأسبارتات AST (وحدة دولية/ل)
34.3	50.9	157.0	9.0	90	المجموع		
34.7	47.6	157.0	13.0	50	ذكر		
32.0	43.9	149.0	9.0	60	أنثى	المجموع	
33.2	45.6	157.0	9.0	110	المجموع		
0.96	3.32	4.5	1.9	9	ذكر		
0.65	2.32	3.7	1.3	11	أنثى	أصحاء	
0.94	2.77	4.5	1.3	20	المجموع		
5.44	8.95	19.7	1.3	41	ذكر		
4.73	8.47	19.5	1.7	49	أنثى	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/مل)
5.04	8.69	19.7	1.3	90	المجموع		
5.39	7.94	19.7	1.3	50	ذكر		
4.90	7.34	19.5	1.3	60	أنثى	المجموع	
5.12	7.61	19.7	1.3	110	المجموع		
91.9	167.3	323.0	35.0	9	ذكر		
						أصحاء	Ferritin الفيريتين

19.5	42.0	79.0	13.0	11	أنثى	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	(نانوغرام/مل)
88.6	98.4	323.0	13.0	20	المجموع		
2,119.1	3,211.2	9,722.0	558.0	41	ذكر		
1,839.4	3,105.2	8,621.0	754.0	49	أنثى		
1,961.1	3,153.5	9,722.0	558.0	90	المجموع		
2,250.1	2,663.3	9,722.0	35.0	50	ذكر		
2,044.9	2,543.6	8,621.0	13.0	60	أنثى		
2,131.4	2,598.0	9,722.0	13.0	110	المجموع		
0.22	0.66	0.93	0.33	9	ذكر	أصحاء	مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR
0.14	0.42	0.74	0.21	11	أنثى		
0.22	0.53	0.93	0.21	20	المجموع		
1.91	2.27	8.35	0.22	41	ذكر	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	
1.64	2.12	7.36	0.29	49	أنثى		
1.76	2.19	8.35	0.22	90	المجموع		
1.83	1.98	8.35	0.22	50	ذكر	المجموع	
1.62	1.81	7.36	0.21	60	أنثى		
1.72	1.88	8.35	0.21	110	المجموع		
13.5	76.4	100.0	50.9	9	ذكر	أصحاء	مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA_β
27.4	98.3	162.5	64.9	11	أنثى		
24.4	88.4	162.5	50.9	20	المجموع		
26.6	109.9	176.5	57.9	41	ذكر	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	
20.7	106.7	160.5	78.2	49	أنثى		
23.5	108.2	176.5	57.9	90	المجموع		
27.8	103.9	176.5	50.9	50	ذكر	المجموع	
22.1	105.1	162.5	64.9	60	أنثى		
24.8	104.6	176.5	50.9	110	المجموع		

## 5.10 توصيف المتغيرات وفق المجموعات المدروسة (فئات عمرية):

يوضح الجدول 10 المقارنة بين مجموعات الدراسة (فئات عمرية) بحسب متوسطات المتغيرات المدروسة، أدنى وأعلى قيمة والانحراف المعياري.

الجدول (10): توصيف المتغيرات وفقاً لمجموعات الدراسة (الفئات العمرية).

انحراف معياري	متوسط	أعلى قيمة	أدنى قيمة	عدد			
2.0	6.9	9.0	4.0	7	أقل من 10	أصحاء	العمر
1.6	15.7	18.0	14.0	6	من 10 إلى 20		
3.2	28.0	34.0	24.0	7	أكبر من 20		
9.4	16.9	34.0	4.0	20	المجموع		
2.3	5.9	9.0	3.0	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	
3.3	14.8	20.0	10.0	43	من 10 إلى 20		
4.3	25.8	38.0	21.0	28	أكبر من 20		
8.0	16.4	38.0	3.0	90	المجموع		
2.2	6.2	9.0	3.0	26	أقل من 10	المجموع	
3.1	14.9	20.0	10.0	49	من 10 إلى 20		
4.1	26.3	38.0	21.0	35	أكبر من 20		
8.2	16.5	38.0	3.0	110	المجموع		
0.27	4.21	4.66	3.88	7	أقل من 10	أصحاء	الغلوكوز الصيامي FASTING GLUCOSE (ممول/ل)
0.44	4.24	4.77	3.66	6	من 10 إلى 20		
0.32	4.14	4.60	3.78	7	أكبر من 20		
0.33	4.20	4.77	3.66	20	المجموع		
0.26	4.25	4.83	3.83	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى	
0.43	4.86	6.16	4.16	43	من 10 إلى 20		



1.29	6.14	9.99	4.61	28	أكبر من 20	المجموع		
1.06	5.13	9.99	3.83	90	المجموع			
0.26	4.24	4.83	3.83	26	أقل من 10			المجموع
0.47	4.78	6.16	3.66	49	من 10 إلى 20			
1.42	5.74	9.99	3.78	35	أكبر من 20			
1.04	4.96	9.99	3.66	110	المجموع			
6.2	21.3	31.0	13.0	7	أقل من 10	أصحاء	ناقلة أمين الأنين ALT (وحدة دولية/ل)	
3.8	17.7	22.0	13.0	6	من 10 إلى 20			
10.2	21.3	41.0	12.0	7	أكبر من 20			
7.2	20.2	41.0	12.0	20	المجموع			
6.4	19.2	31.0	9.0	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى		
31.8	59.6	155.0	29.0	43	من 10 إلى 20			
30.0	72.9	151.0	44.0	28	أكبر من 20			
33.8	55.2	155.0	9.0	90	المجموع			
6.3	19.8	31.0	9.0	26	أقل من 10	المجموع		
32.9	54.4	155.0	13.0	49	من 10 إلى 20			
34.2	62.6	151.0	12.0	35	أكبر من 20			
33.6	48.8	155.0	9.0	110	المجموع			
6.1	23.4	33.0	17.0	7	أقل من 10	أصحاء	ناقلة أمين الأسبارتات AST (وحدة دولية/مل)	
5.3	18.8	24.0	10.0	6	من 10 إلى 20			
6.6	21.3	32.0	15.0	7	أكبر من 20			
6.0	21.3	33.0	10.0	20	المجموع			
7.2	21.0	35.0	9.0	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى		
34.5	53.7	157.0	27.0	43	من 10 إلى 20			
32.9	67.0	149.0	29.0	28	أكبر من 20			

34.3	50.9	157.0	9.0	90	المجموع	المجموع		
6.9	21.7	35.0	9.0	26	أقل من 10			
34.3	49.4	157.0	10.0	49	من 10 إلى 20			
34.8	57.9	149.0	15.0	35	أكبر من 20			
33.2	45.6	157.0	9.0	110	المجموع			
0.90	2.99	4.5	1.9	7	أقل من 10	أصحاء	الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/ل)	
1.05	2.68	4.1	1.3	6	من 10 إلى 20			
0.98	2.63	4.2	1.5	7	أكبر من 20			
0.94	2.77	4.5	1.3	20	المجموع			
1.21	3.24	5.9	1.3	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى		
3.60	8.16	19.5	3.7	43	من 10 إلى 20			
4.52	13.19	19.7	7.3	28	أكبر من 20			
5.04	8.69	19.7	1.3	90	المجموع			
1.12	3.17	5.9	1.3	26	أقل من 10	المجموع		
3.84	7.49	19.5	1.3	49	من 10 إلى 20			
5.89	11.08	19.7	1.5	35	أكبر من 20			
5.12	7.61	19.7	1.3	110	المجموع			
103.5	115.9	323.0	35.0	7	أقل من 10	أصحاء	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)	
73.6	100.5	212.0	13.0	6	من 10 إلى 20			
94.0	79.1	288.0	22.0	7	أكبر من 20			
88.6	98.4	323.0	13.0	20	المجموع			
1,029.1	1,841.2	3,870.0	558.0	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى		
2,030.1	3,537.0	8,320.0	895.0	43	من 10 إلى			

					20			
2,005.0	3,455.0	9,722.0	1,150.0	28	أكبر من 20			
1,961.1	3,153.5	9,722.0	558.0	90	المجموع			
1,172.2	1,376.7	3,870.0	35.0	26	أقل من 10	المجموع		
2,214.1	3,116.2	8,320.0	13.0	49	من 10 إلى 20			
2,251.9	2,779.8	9,722.0	22.0	35	أكبر من 20			
2,131.4	2,598.0	9,722.0	13.0	110	المجموع			
0.21	0.57	0.93	0.33	7	أقل من 10	أصحاء	مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR	
0.25	0.52	0.87	0.21	6	من 10 إلى 20			
0.22	0.50	0.86	0.25	7	أكبر من 20			
0.22	0.53	0.93	0.21	20	المجموع			
0.27	0.62	1.19	0.22	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى		
1.00	1.82	5.17	0.70	43	من 10 إلى 20			
1.99	3.81	8.35	1.58	28	أكبر من 20			
1.76	2.19	8.35	0.22	90	المجموع			
0.25	0.61	1.19	0.22	26	أقل من 10	المجموع		
1.03	1.66	5.17	0.21	49	من 10 إلى 20			
2.22	3.14	8.35	0.25	35	أكبر من 20			
1.72	1.88	8.35	0.21	110	المجموع			
15.3	87.6	121.1	77.5	7	أقل من 10	أصحاء	مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA_β	
39.6	89.6	162.5	50.9	6	من 10 إلى 20			
18.6	88.2	112.5	64.9	7	أكبر من 20			
24.4	88.4	162.5	50.9	20	المجموع			

8.3	86.2	112.3	76.4	19	أقل من 10	مصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى	
22.5	118.7	176.5	86.5	43	من 10 إلى 20		
21.6	106.8	149.6	57.9	28	أكبر من 20		
23.5	108.2	176.5	57.9	90	المجموع		
10.3	86.6	121.1	76.4	26	أقل من 10	المجموع	
26.4	115.2	176.5	50.9	49	من 10 إلى 20		
22.1	103.1	149.6	57.9	35	أكبر من 20		
24.8	104.6	176.5	50.9	110	المجموع		

## 6.10 دراسة العلاقة بين المتغيرات:

1.6.10 دراسة العلاقة بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين مجموعات الدراسة (أصحاء, مصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى):

الفرض الصفري: متوسطات المتغيرات المدروسة متساوية لجميع المجموعات أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين المجموعات.

الفرض البديل: أحد متوسطات المتغيرات المدروسة مختلف عن باقي متوسطات المتغيرات المدروسة للمجموعات أي توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين المجموعات.

لمعرفة ما إذا كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية تم استخدام اختبار ت لعينتين مستقلتين " Independent Samples Test " وهذا الاختبار المعلمي يصلح لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين كما هو موضح في الجدول 11.

تبين من الجدول أن القيمة الاحتمالية  $P$ -value كانت أصغر من مستوى الدلالة ( $P < 0.05$ ) أي توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين مجموعات الدراسة، حيث أن متوسطات تراكيز المتغيرات المدروسة (الغلوكوز، ALT، AST، الأنسولين، HOMA-IR،  $\beta$  HOMA) لدى مرضى التلاسيما بيتا الكبرى أعلى من متوسطات تراكيز هذه المتغيرات لدى مجموعة الأصحاء.

الجدول (11): نتائج اختبار ت لعينتين مستقلتين بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين مجموعات الدراسة.

المتغيرات	المجموعات	أصحاء	مصابين بالتلاسييميا بيتا الكبرى	p-value	القرار
		متوسط ± انحراف معياري	متوسط ± انحراف معياري		
الغلوكوز الصيامي FASTING GLUCOSE (ممول/ل)		4.2±0.3	* 5.13±1.06	0.000	فرق معنوي لصالح المرضى
ناقلة أمين الألانين ناقلية ALT (وحدة دولية/ل)		20.20±7.2	* 55.19±33.82	0.000	فرق معنوي لصالح المرضى
ناقلية أمين الأسبارتات AST (وحدة دولية/ل)		21.3±6.04	* 50.94±34.31	0.000	فرق معنوي لصالح المرضى
الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/مل)		2.77±0.93	* 8.69±5.04	0.000	فرق معنوي لصالح المرضى
الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)		98.40±88.59	* 3153.5±1961.11	0.000	فرق معنوي لصالح المرضى
مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR		0.53±0.22	* 2.19±1.76	0.000	فرق معنوي لصالح المرضى
مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA_β		88.43±24.4	* 108.16±23.47	0.001	فرق معنوي لصالح المرضى

#### 2.6.10 دراسة العلاقة بين متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة مرضى التلاسيما بيتا الكبرى:

**الفرض الصفري:** متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى متساوية لجميع الفئات العمرية أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

**الفرض البديل:** أحد متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية مختلف عن باقي متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى أي توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

لمعرفة ما إذا كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية تم استخدام اختبار تحليل التباين الأحادي "One Way ANOVA" وهذا الاختبار المعلمي يصلح لمقارنة 3 متوسطات أو أكثر. ولتحديد مصدر الاختلاف تم تطبيق اختبار المقارنات المتعددة LSD عبر إجراء مقارنة بين كل فئتين عمريتين.

تبين من الجدول 12 أن القيمة الاحتمالية كانت أصغر من مستوى الدلالة، أي توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى. حيث لوحظ ازدياد متوسطات تراكيز المتغيرات المدروسة (الغلوكوز، ALT، AST، الأنسولين، HOMA-IR،  $\beta$  HOMA%) مع ازدياد العمر.

الجدول (12): نتائج اختبار تحليل التباين الأحادي "One Way ANOVA" لمتوسطات المتغيرات المدروسة للفئات العمرية ضمن مجموعة مرضى التلاسيما بيتا الكبرى.

المتغيرات فئات المصابون	الفئة العمرية A1 أقل من 10 متوسط $\pm$ انحراف معياري	الفئة العمرية A2 من 10 إلى 20 متوسط $\pm$ انحراف معياري	الفئة العمرية A3 أكبر من 20 متوسط $\pm$ انحراف معياري	A1&A2 اختبار T	A1&A3 اختبار T	A2&A3 اختبار T
الغلوكوز الصيامي FASTING GLUCOSE (ممول/ل)	*4.25 $\pm$ 0.26	*4.86 $\pm$ 0.43	*6.14 $\pm$ 1.29	فرق معنوي	فرق معنوي	فرق معنوي
ناقلة أمين الأنولين ALT (وحدة دولية/ل)	*19.21 $\pm$ 6.42	59.56 $\pm$ 31.85	72.89 $\pm$ 29.96	فرق معنوي	فرق معنوي	غير معنوي
ناقلة أمين الأسبارتات AST	*21 $\pm$ 7.22	53.7 $\pm$ 34.49	67.04 $\pm$ 32.93	فرق معنوي	فرق معنوي	غير معنوي

						(وحدة دولية/ل)
فرق معنوي	فرق معنوي	فرق معنوي	$*13.19 \pm 4.5$	$*8.16 \pm 3.6$	$*3.24 \pm 1.21$	الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/مل)
غير معنوي	فرق معنوي	فرق معنوي	$3455 \pm 2004.99$	$3537.05 \pm 2030.09$	$*1841.16 \pm 1029.09$	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)
فرق معنوي	فرق معنوي	فرق معنوي	$*3.81 \pm 1.99$	$*1.82 \pm 1$	$*0.62 \pm 0.27$	مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR
فرق معنوي	فرق معنوي	فرق معنوي	$*106.82 \pm 21.61$	$*118.72 \pm 22.48$	$*86.23 \pm 8.3$	مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA_% $\beta$

### 3.6.10 دراسة العلاقة بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين الذكور والإناث ضمن مجموعة مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى:

**الفرض الصفري:** متوسطات المتغيرات المدروسة متساوية بين الذكور والإناث ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين الذكور والإناث ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى.

**الفرض البديل:** متوسطات المتغيرات المدروسة للذكور مختلفة عن متوسطات المتغيرات المدروسة للإناث ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى أي توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين الذكور والإناث ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى.

لمعرفة ما إذا كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية تم استخدام اختبار ت لعينتين مستقلتين " Independent Samples Test " وهذا الاختبار المعلمي يصلح لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.

يوضح الجدول 13 أن القيمة الاحتمالية  $P$ -value كانت أكبر من مستوى الدلالة  $P > 0.05$ ، وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات تراكيز المتغيرات المدروسة بين الذكور والإناث.

الجدول (13): نتائج اختبار " ت لعينتين مستقلتين " بين متوسطات المتغيرات المدروسة بين الذكور والإناث ضمن مجموعة مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى.

القرار	p-value	الجنس		مصابون بالتلاسيميا بيتا الكبرى المتغيرات
		أنثى	ذكر	
		متوسط ± انحراف معياري		
فرق غير معنوي	0.909	5.12±1.02	5.14±1.13	FASTING GLUCOSE الغلوكوز الصيامي (ممول/ل)
فرق غير معنوي	0.509	53.02±32.72	57.78±35.31	ناقلة أمين الألانين ALT (وحدة دولية/ل)
فرق غير معنوي	0.602	49.2±33.01	53.02±36.11	ناقلة أمين الأسبارتات AST (وحدة دولية/ل)
فرق غير معنوي	0.653	8.47±4.73	8.95±5.44	الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/مل)
فرق غير معنوي	0.800	3105.18±1839.44	3211.24±2119.13	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)
فرق غير معنوي	0.696	2.12±1.64	2.27±1.91	مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR
فرق غير معنوي	0.515	106.67±20.71	109.93±26.57	مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA_% β



## 7.10 دراسة نتائج اختبار الجلوكوز الصيامي Fasting Glucose وعلاقتها مع المتغيرات الأخرى المدروسة :

✚ بلغ متوسط الجلوكوز الصيامي لعينات مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى 5.13 ممول/ل ~ 92.4 ملغ/دل وهو أعلى

من متوسط الجلوكوز الصيامي لعينات الأصحاء الذي بلغ 4.2 ممول/ل = 75.6 ملغ/دل (الجدول 8).

✚ يوضح الجدول (14) نسب الإصابة بالداء السكري وما قبل الداء السكري لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى:

(i) بلغ عدد مرضى التلاسيميا الذين كانت مستويات الجلوكوز الصيامي لديهم أقل من 5.6 ممول/ل ~ 100

ملغ/دل) أي طبيعي (73) بنسبة مئوية 81.1% من إجمالي المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى البالغ عددهم (90).

(ii) بلغ عدد مرضى التلاسيميا الذين كانت مستويات الجلوكوز الصيامي لديهم ما بين 5.6 و 6.9 ممول/ل ~

100-125 ملغ/دل وبالتالي هم مؤهلون للإصابة بالداء السكري (ما قبل الداء السكري) (12) بنسبة مئوية

13.3% من إجمالي المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى.

(iii) فيما بلغ عدد المصابين الذين كانت مستويات الجلوكوز الصيامي لديهم أكبر أو تساوي 7 ممول/ل ~ 126

ملغ/دل وبالتالي هم مصابون بالداء السكري النمط الثاني (5) بنسبة مئوية 5.6% من إجمالي المصابين

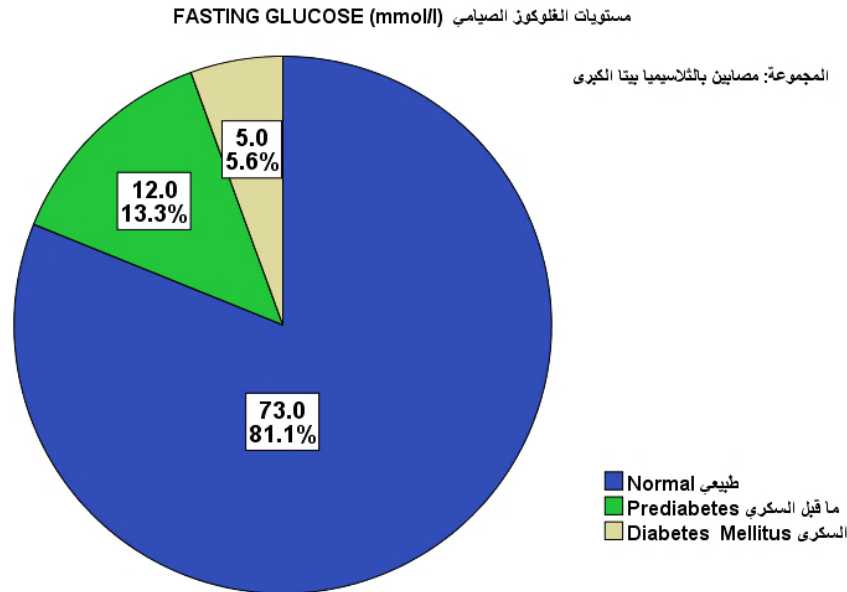
بالتلاسيميا بيتا الكبرى.

تعتبر هذه النسب ضمن مجال نسب نتائج الدراسات السابقة، فقد تم الإبلاغ عن حدوث عدم تحمل الجلوكوز

والإصابة بالداء السكري لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بنسب تتراوح بين (0-26)%. [81-83]

الجدول (14): نسب الإصابة بالداء السكري وما قبل الداء السكري لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى.

المجموعة	عدد	نسبة مئوية
طبيعي Normal	73	81.1%
ما قبل السكري Prediabetes	12	13.3%
السكري Diabetes Mellitus	5	5.6%
المجموع	90	100%

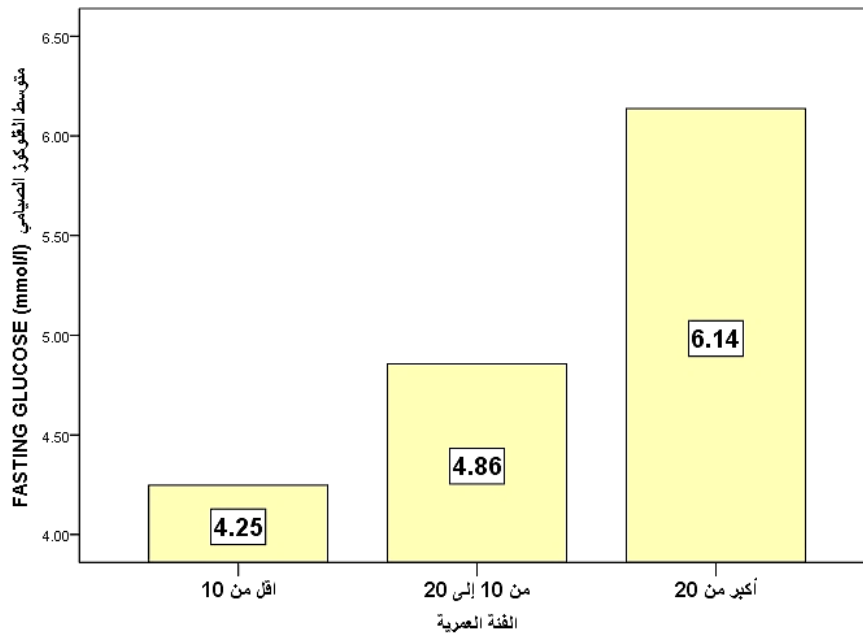


الشكل (7): نسب الإصابة بالداء السكري وما قبل الداء السكري لدى مرضى الثلاسيميا بيتا الكبرى.

عند إجراء مقارنة بين كل فئتين عمريتين للمرضى تبين أن القيمة الاحتمالية كانت أصغر من مستوى الدلالة وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات الجلوكوز الصيامي حسب الفئات العمرية، حيث لوحظ أن ازدياد متوسطات تراكيز الجلوكوز الصيامي مع ازدياد العمر (الجدول 10، الشكل 8). وقد كانت جميع حالات الإصابات بالداء السكري ضمن الفئة العمرية (أكبر من 20)، وقد جاء هذا موافقاً لعدة دراسات أظهرت ارتباط الإصابة بالداء السكري عند مرضى الثلاسيميا بيتا الكبرى بازدياد العمر. [10,84]

وقد يعزى ذلك إلى نمط تحميل الحديد بعد عمليات نقل الدم المتقطعة. بداية، يتم امتصاص الحديد الزائد عن طريق البلاعم الطحالية المعروفة باسم الجملة الشبكية البطانية (ERS) Endoplasmic Reticulum System. بعدها يحصل تشبع لقدرة الترانسفيرين على الارتباط بالحديد الحر، وكذلك إطلاق الحديد الحر من خلايا ERS، ونتيجة لما سبق يبدأ الحديد بالترسب في خلايا الكبد.

مع استمرار دخول الحديد إلى الجسم من عمليات نقل الدم المتكررة، يؤثر الحديد غير المرتبط تدريجياً على أنسجة القلب وغيرها من الأنسجة بما في ذلك الغدد الصماء. يتم الوصول إلى هذه الدورة الزمنية عادةً في العقد الثالث أو الرابع من العمر بسبب استخدام المرضى الأدوية الخالبة للحديد بشكل فعال، وإلا يمكن للمرء أن يتوقع حدوث مضاعفات على مستوى الأعضاء بما في ذلك الداء السكري في المراحل العمرية الأصغر. [85]



الشكل (8): المقارنة بين متوسطات تراكيز الجلوكوز الصيامي بين المجموعات العمرية.

🌈 دراسة علاقة الجلوكوز الصيامي مع المتغيرات الأخرى المدروسة ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى:

**الفرض الصفري:** لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين الجلوكوز الصيامي وكل من المتغيرات (العمر، الأنسولين الصيامي، الفيريتين، ناقلة أمين الألانين ALT، ناقلة أمين الأسبارتات AST، مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR، مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% ) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

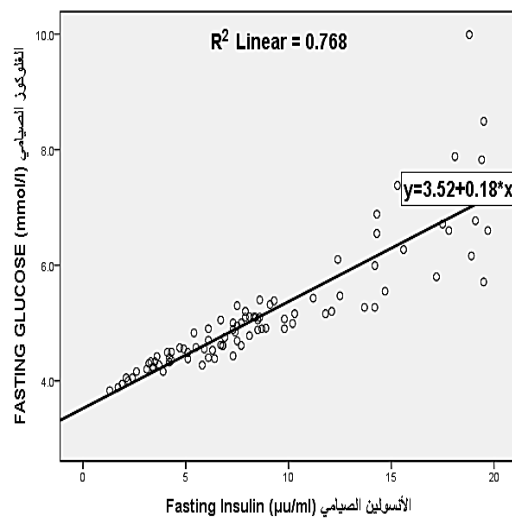
**الفرض البديل:** توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين الجلوكوز الصيامي وكل من المتغيرات (الأنسولين الصيامي، الفيريتين، ناقلة أمين الألانين ALT، ناقلة أمين الأسبارتات AST، مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR، مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% ) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

يوضح الجدول (15) أن قيم مستوى الدلالة أصغر من 0.05 ، أي توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين الجلوكوز الصيامي وكل من المتغيرات (العمر، الأنسولين الصيامي، الفيريتين، ALT، AST، HOMA-IR) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى. وهي علاقة طردية قوية حيث يزداد الجلوكوز الصيامي مع ازدياد قيم (العمر، الأنسولين، الفيريتين، ALT، AST، HOMA-IR). وبالمقابل لا توجد علاقة ارتباط خطية ذات دلالة إحصائية بين الجلوكوز الصيامي و  $\beta$  HOMA\_%.

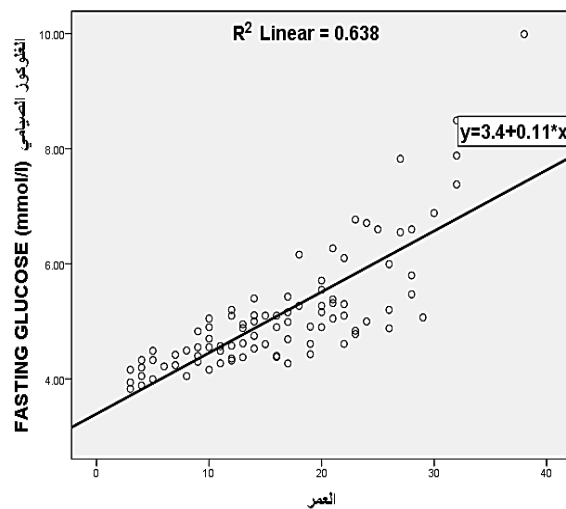
الجدول (15): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسط الجلوكوز الصيامي مع المتغيرات الأخرى المدروسة.

الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	العدد	انحراف معياري	متوسط حسابي	المصابون بالتلاسيما بيتا الكبرى المتغيرات
-	-	-	90	1.06	5.13	الجلوكوز الصيامي FASTING GLUCOSE (ممول/ل)
معنوي	0.000	0.799**	90	8	16.4	العمر
معنوي	0.000	0.877**	90	6.39	9.79	الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/مل)
معنوي	0.005	0.295**	90	1961.1	3153.5	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)
معنوي	0.000	0.549**	90	33.82	55.19	ناقلة أمين الألانين ALT (وحدة دولية/ل)
معنوي	0.000	0.536**	90	34.31	50.94	ناقلة أمين الأسبارتات AST (وحدة دولية/ل)
معنوي	0.000	0.961**	90	1.76	2.19	مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR
غير معنوي	0.409	-0.088	90	23.47	108.16	مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA_% β

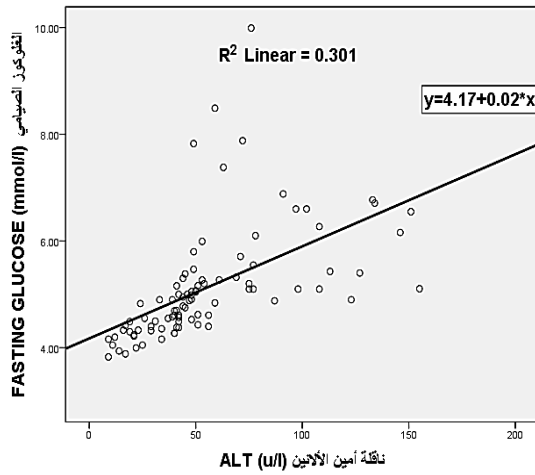
توضح المخططات التالية العلاقة بين الجلوكوز وكل من المتغيرات الأخرى المدروسة:



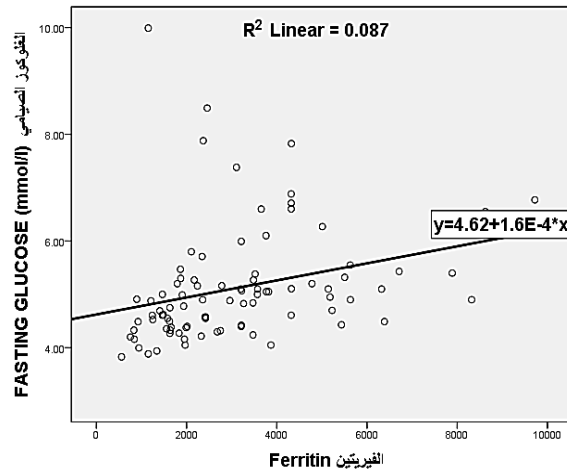
الشكل (10): العلاقة بين الجلوكوز والأنسولين.



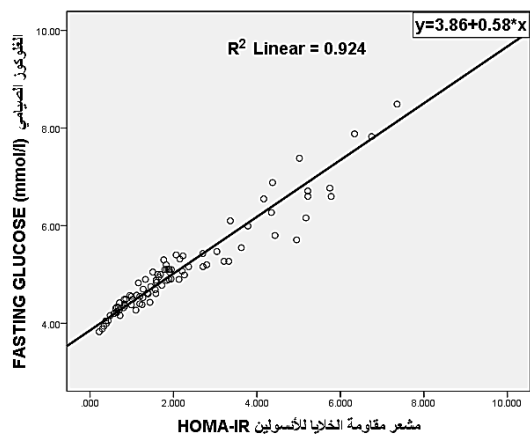
الشكل (9): العلاقة بين الجلوكوز والعمر.



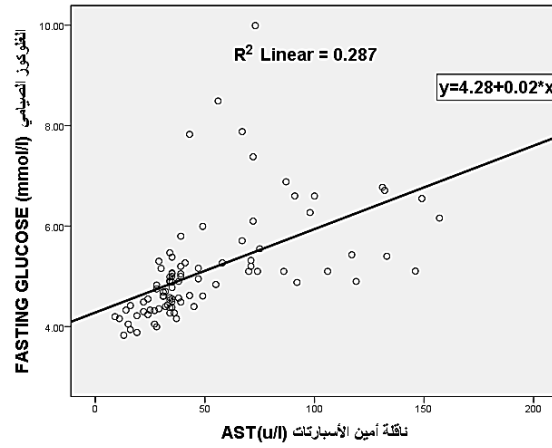
الشكل (12): العلاقة بين الغلوكوز و ALT.



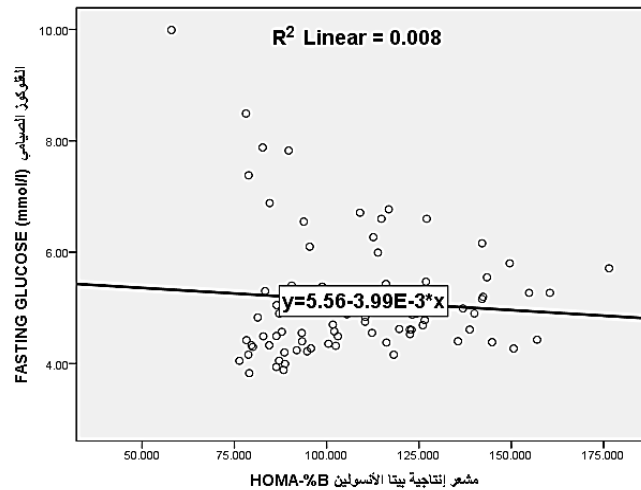
الشكل (11): العلاقة بين الغلوكوز والفيريتين.



الشكل (14): العلاقة بين الغلوكوز و HOMA-IR.



الشكل (13): العلاقة بين الغلوكوز و AST .



الشكل (15): العلاقة بين الغلوكوز و  $\beta$  HOMA\_%

#### • الاستنتاج:

✓ نستنتج من دراسة علاقة الغلوكوز الصيامي مع (العمر، الأنسولين الصيامي، الفيريتين، ناقلة أمين الألانين ALT، ناقلة أمين الأسبارتات AST، مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR، مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% ) أنه مع ارتفاع هذه المتغيرات السابقة لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى (ما عدا  $\beta$  HOMA\_% ) يرتفع الغلوكوز الصيامي لدى المرضى.

✓ يؤكد وجود علاقة الارتباط بين الغلوكوز والفيريتين تأثير فرط حمل الحديد وعلاقته بحدوث الداء السكري عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى، أما ارتفاع الغلوكوز بازدياد العمر فيعزى غالباً إلى ازدياد تأثير فرط حمل الحديد المزمن والتراكمي مع العمر.

✓ قد يدل وجود علاقة ارتباط بين الغلوكوز وخمائر AST و ALT على حدوث أذية كبدية لدى مرضى التلاسيميا الكبرى، وقد تسبب هذه الأذية اضطراب استقلاب الغلوكوز في الكبد.

✓ ترافق ارتفاع الغلوكوز مع ارتفاع الأنسولين وبالتالي ارتفاع مشعر HOMA-IR لأن هذا المشعر يتناسب طردياً مع الغلوكوز والأنسولين.

أما عدم وجود علاقة ارتباط بين الغلوكوز ومشعر  $\beta$  HOMA\_% فسيتم تفسيره لاحقاً.

تتفق هذه النتائج مع الدراسات التالية:

- أظهرت نتائج دراسة قام بها Ali Bazi وزملاؤه عام 2017 في إيران، حدوث ارتفاع في نسبة الإصابة

بالداء السكري وما قبل الداء السكري مع ازدياد العمر ومتوسط قيمة الفيريتين لمدة خمس سنوات لدى مرضى

التلاسيميا الكبرى. [86]

- كشفت دراسة تم نشرها عام 2005 في الهند من قبل Jyoti Suvarna وزملائه، عن ارتباط ارتفاع

الغلوكوز لدى مرضى التلاسيميا بارتفاع قيم الفيريتين و HOMA-IR وعدم وجود علاقة ارتباط بين الغلوكوز

الصيامي و  $\beta$  HOMA\_%. [87]

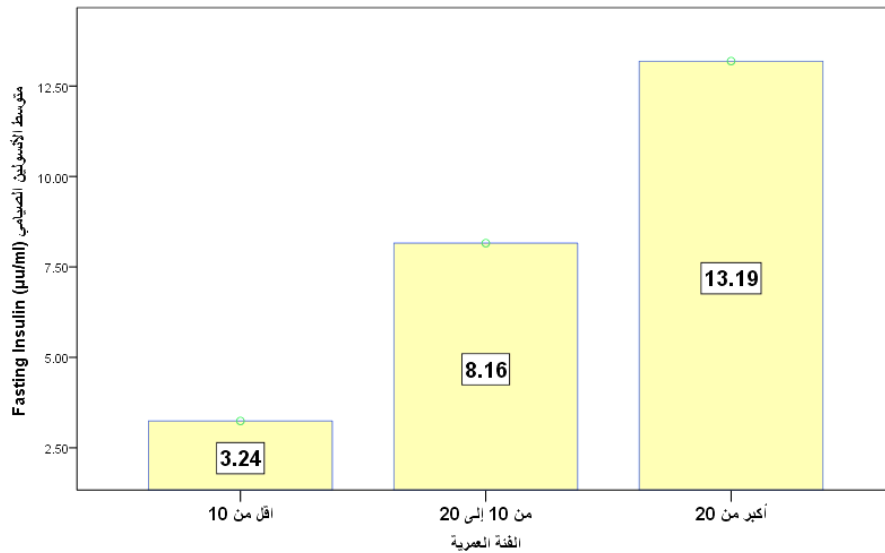
- أظهرت دراسة قام بها Surapon Tangvarasittichai وزملاؤه عام 2013، وجود ارتباط بين ارتفاع

الغلوكوز الصيامي مع ارتفاع قيم الفيريتين والأنسولين الصيامي و HOMA-IR. [88]

- أثبت Kotb Abbass Metwalley وزملاؤه في دراسة تم نشرها في مصر عام 2014، أن مرضى التلاسيميا بيتا الذين لديهم اختبار تحمل الجلوكوز غير طبيعي، كان لديهم قيم أعلى بالنسبة للعمر، الأنسولين الصيامي، الفيريتين، ALT و HOMA-IR. [89]
- كان قيمة متوسط الجلوكوز الصيامي، في دراسة قام بها Ghergherehchi وزملاؤه أعلى بكثير عند المقارنة بين مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى والمجموعة الضابطة، وكان لمرضى التلاسيميا الذين لديهم اختبار تحمل الجلوكوز غير طبيعي، قيم أعلى بالنسبة للفيريتين، ALT، AST و HOMA-IR. [90]
- أثبت Sedigheh Shams وزملاؤه عام 2010، وجود ارتفاع واضح لمتوسطات ALT و AST لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وهذه النتيجة موافقة لدراستنا، كذلك كان 50% من المصابين بالداء السكري لديهم قيم خمائر كبد مرتفعة لكن دون أن يجد علاقة ارتباط واضحة بين الجلوكوز الصيامي وهذين المتغيرين. وقد يعزى ذلك إلى اختلاف الفئة العمرية المستهدفة في الدراسة فقد كانت بين 10-20 فقط في الدراسة بينما تم أخذ عينة ذات مجال أوسع في دراستنا. [91]

## 8.10 دراسة نتائج اختبار الأنسولين الصيامي Fasting Insulin وعلاقتها مع المتغيرات الأخرى المدروسة:

- كانت قيمة متوسط الأنسولين الصيامي لعينة مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى (8.69 ميكرو وحدة دولية/ل) أعلى بكثير من عينة الأصحاء (2.77 ميكرو وحدة دولية) الجدول (8).
  - تم إثبات وجود علاقة ارتباط طردية بين الجلوكوز الصيامي والأنسولين في الشكل (10).
  - تبين عند إجراء مقارنة بين كل فئتين عمريتين أن القيمة الاحتمالية كانت أصغر من مستوى الدلالة وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات الأنسولين الصيامي مع الفئات العمرية، حيث لوحظ ازدياد متوسطات تركيز الأنسولين الصيامي مع ازدياد العمر (الجدول 10، الشكل 16). ومن المحتمل أن يكون مستوى الأنسولين المرتفع تعويضاً لمقاومة الأنسولين في محاولة للحفاظ على سكر الدم طبيعياً. وتوافق هذا مع عدة دراسات. [87]
- [12]



الشكل (16): المقارنة بين متوسطات الأنسولين بين المجموعات العمرية

🚩 دراسة علاقة الأنسولين الصيامي مع المتغيرات الأخرى المدروسة ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى:

**الفرض الصفري:** لا توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين الأنسولين الصيامي Fasting Insulin وكل من المتغيرات (الفيريتين Ferritin , ناقله أمين الألانين ALT، ناقله أمين الأسبارتات AST, مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR, مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% ) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

**الفرض البديل:** توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين الأنسولين الصيامي Fasting Insulin وكل من المتغيرات (الفيريتين Ferritin , ناقله أمين الألانين ALT، ناقله أمين الأسبارتات AST, مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR, مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% ) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

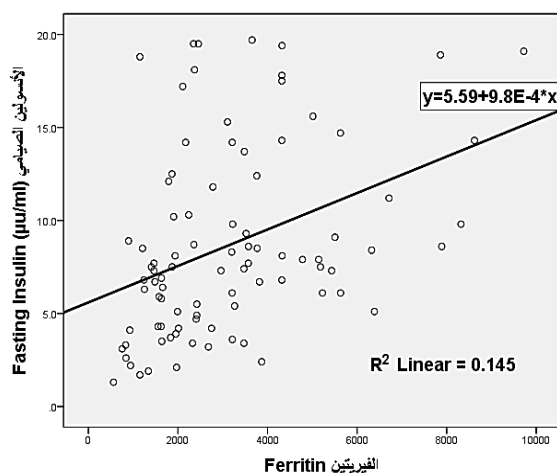
يظهر الجدول 16 أن قيم مستوى الدلالة أصغر من 0.05، أي توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين الأنسولين الصيامي وكل من المتغيرات (الفيريتين Ferritin , ALT , AST , HOMA-IR,  $\beta$  HOMA\_% ) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى. وهي علاقة طردية قوية حيث يزداد الأنسولين الصيامي بزيادة قيم (الفيريتين, ALT , AST , HOMA-IR,  $\beta$  HOMA\_%).



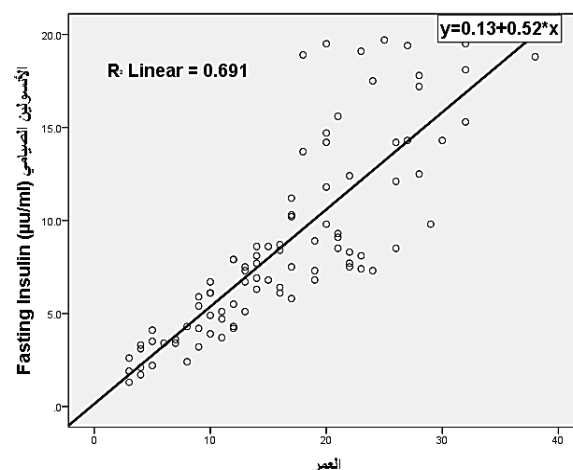
الجدول (16): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسط الأنسولين الصيامي مع المتغيرات الأخرى المدروسة.

الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	العدد	انحراف معياري	متوسط حسابي	المصابون بالتلاسيما بيتا الكبرى المتغيرات
-	-	-	90	6.39	9.79	الأنسولين الصيامي Fasting Insulin (ميكرو وحدة دولية/ل)
معنوي	0.000	0.831**	90	8	16.4	العمر
معنوي	0.001	0.381**	90	1961.1	3153.5	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)
معنوي	0.000	0.659**	90	33.82	55.19	ناقلة أمين الألانين ALT (وحدة دولية/ل)
معنوي	0.000	0.623**	90	34.31	50.94	ناقلة أمين الأسبارتات AST (وحدة دولية/ل)
معنوي	0.000	0.964**	90	1.76	2.19	مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR
معنوي	0.000	0.337**	90	23.47	108.16	مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA_% β

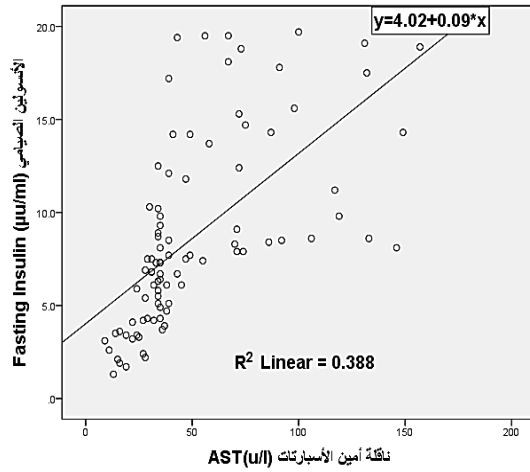
توضح المخططات التالية العلاقة بين الأنسولين وكل من المتغيرات الأخرى المدروسة:



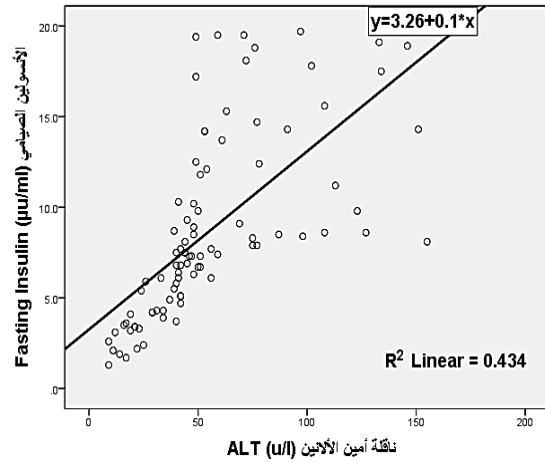
الشكل (18): العلاقة بين الأنسولين والفيريتين.



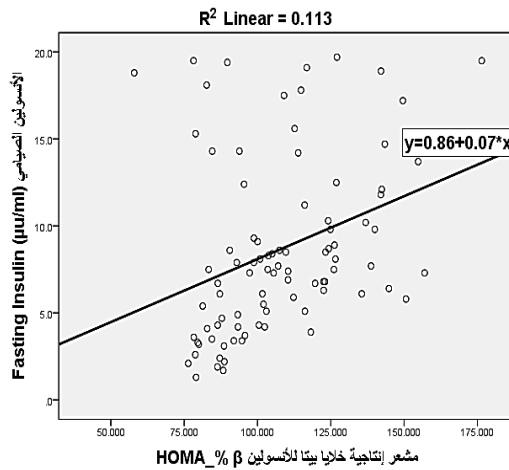
الشكل (17): العلاقة بين الأنسولين والعمر.



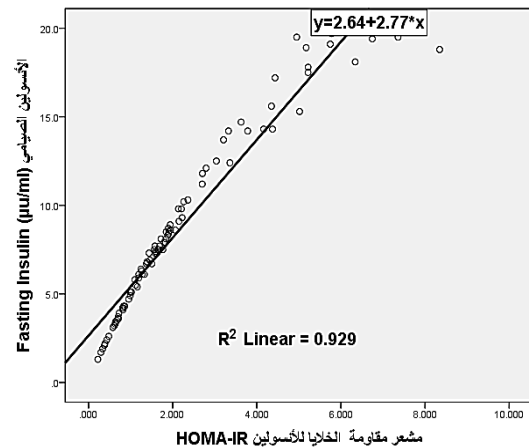
الشكل (20): العلاقة بين الأنسولين وAST.



الشكل (19): العلاقة بين الأنسولين وALT.



الشكل (22): العلاقة بين الأنسولين وHOMA-%β.



الشكل (21): العلاقة بين الأنسولين وHOMA-IR.

#### ● الاستنتاج:

- ✓ نستنتج من دراسة علاقة الأنسولين الصيامي مع (العمر، الفيريتين، ناقلة أمين الألانين ALT، ناقلة أمين الأسبارتات AST، مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR، مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين HOMA-%β) أنه مع ارتفاع المتغيرات السابقة يرتفع الأنسولين الصيامي لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى.
- ✓ يؤكد وجود علاقة الارتباط بين الأنسولين والفيريتين دور فرط حمل الحديد في حدوث الداء السكري وارتفاع الأنسولين نتيجة تأثير الحديد الفائض على أنسجة الجسم مسبباً نقص الحساسية للأنسولين مما يؤدي إلى زيادة

إنتاج الأنسولين، كما يعود ارتفاع الأنسولين مع زيادة العمر غالباً إلى تأثير فرط حمل الحديد المزمن والتراكمي مع العمر.

- ✓ قد يعزى وجود علاقة ارتباط بين الأنسولين وخمائر ALT و AST إلى حدوث أذية كبدية، تسبب هذه الأذية نقص الحساسية للأنسولين في الكبد وبالتالي زيادة الطلب على الأنسولين وزيادة إنتاجه من قبل البنكرياس.
- ✓ يعزى وجود علاقة ارتباط بين الأنسولين ومشعري HOMA-IR و  $\beta$  HOMA\_% إلى أن هذين المشعريين يتناسبان طردياً مع الأنسولين.

وتتفق هذه النتائج مع الدراسات التالية:

- أظهرت دراسة قام بها Kamalakshi G. Bhat وزملاؤه عام 2014، ارتفاع متوسط قيم الأنسولين الصيامي لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بالمقارنة مع المجموعة الضابطة واقتتران هذا الارتفاع بارتفاع في قيم الغلوكوز الصيامي و HOMA-IR و  $\beta$  HOMA\_% [12].
- كشفت دراسة تم نشرها عام 2005 في الهند من قبل Jyoti Suvarna وزملائه، عن ارتفاع قيم الأنسولين الصيامي لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بالمقارنة مع المجموعة الضابطة، وارتباط هذا الارتفاع مع ارتفاع في قيم الفيريتين و HOMA-IR. [87]
- أثبت Sedigheh Shams وزملاؤه عام 2010، ارتباط ارتفاع قيم الأنسولين لدى مرضى التلاسيميا بالمقارنة مع المجموعة الضابطة وارتباط هذا الارتفاع بارتفاع قيم الغلوكوز الصيامي، HOMA-IR لكن لم يثبت Sedigheh Shams وجود علاقة ارتباط واضحة بين الأنسولين الصيامي و ALT و AST. [91]

## 9.10 دراسة قيم مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR وعلاقتها مع المتغيرات الأخرى

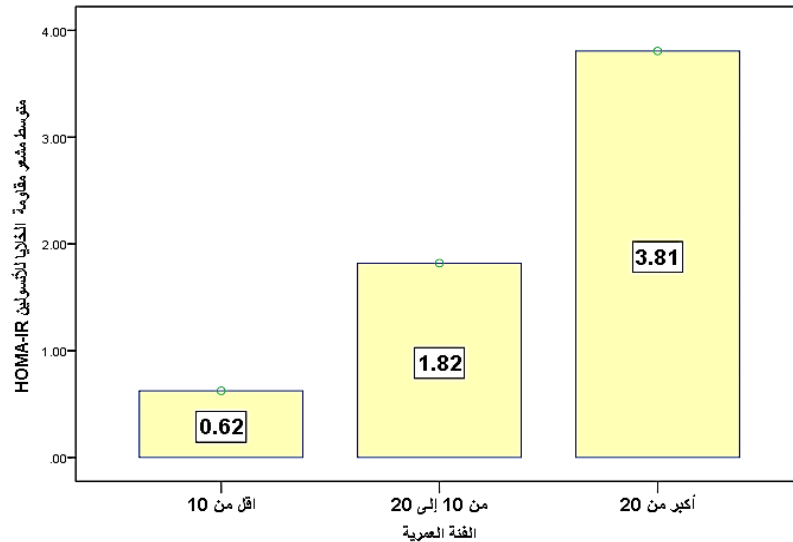
### المدرسة:

كانت قيمة متوسط HOMA-IR لمجموعة المرضى (2.19) أعلى بكثير من مجموعة الأصحاء (0.53) (الجدول 8).

تم إثبات وجود علاقة ارتباط طردية بين الغلوكوز الصيامي و HOMA-IR (الشكل 14).

تم إثبات وجود علاقة ارتباط طردية بين الأنسولين الصيامي و HOMA-IR (الشكل 21).

عند إجراء مقارنة بين كل فئتين عمريتين تبين أن القيمة الاحتمالية كانت أصغر من مستوى الدلالة وبالتالي هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR مع الفئات العمرية، حيث لوحظ أنه مع ازدياد العمر يزداد متوسطات مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR (الجدول 10، الشكل 23). وقد يعزى ذلك إلى التأثير المباشر للحمل الزائد للحديد أو الخلل الكبدي الذي يؤدي إلى انخفاض قبط الكبد للأنسولين، ونتيجة لذلك يواصل الكبد، وهو الموقع الرئيسي لتكوين السكر في الدم، إنتاج الغلوكوز الزائد في مجرى الدم. [92] جاءت هذه النتائج متوافقة مع عدة دراسات أثبتت ارتفاع قيم HOMA-IR، وارتباط هذا الارتفاع بزيادة العمر. [12,87]



الشكل (23): المقارنة بين متوسطات HOMA-IR بين المجموعات العمرية.

دراسة علاقة الارتباط بين مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR وكل من المتغيرات (العمر، الفيريتين) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى:

الفرض الصفري: لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR وكل من المتغيرات (العمر، الفيريتين Ferritin) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى.

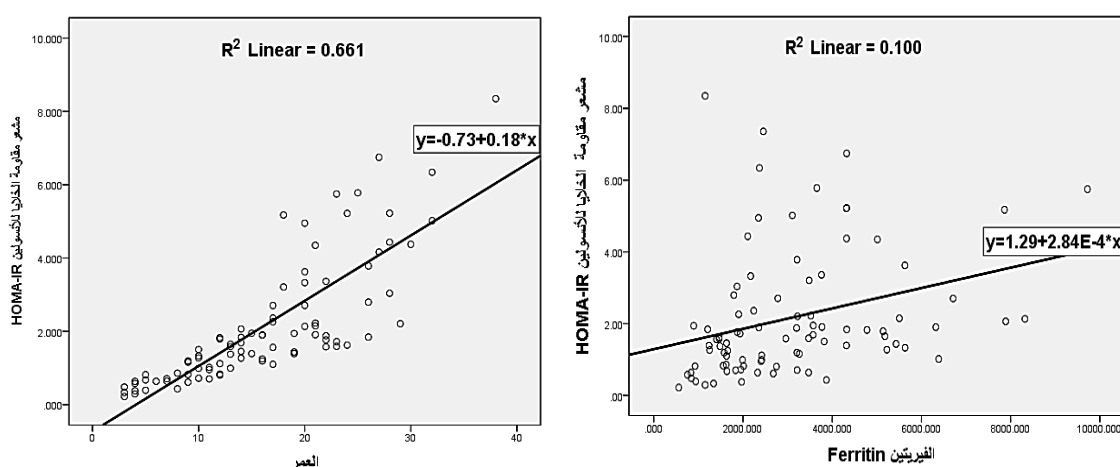
**الفرض البديل:** توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR وكل من المتغيرات (العمر، الفيريتين Ferritin، ناقلة أمين الألانين ALT، ناقلة أمين الأسبارتات AST) ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

يوضح الجدول 17 وجود علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين HOMA-IR وكل من العمر والفيريتين ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى. وهي علاقة طردية قوية حيث يتزايد HOMA-IR بازدياد قيم العمر والفيريتين.

الجدول (17): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسط مشعر HOMA-IR مع العمر والفيريتين:

المصابون بالتلاسيما بيتا الكبرى						
الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	العدد	انحراف معياري	متوسط حسابي	المتغيرات
-	-	-	90	1.76	2.19	مشعر مقاومة الخلايا للأنسولين HOMA-IR
معنوي	0.000	0.813**	90	8	16.4	العمر
معنوي	0.002	0.317**	90	1961.1	3153.5	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)

توضح المخططات التالية العلاقة بين HOMA-IR وكل من العمر والفيريتين:



الشكل (25): العلاقة بين HOMA-IR والفيريتين.

الشكل (24): العلاقة بين HOMA-IR والعمر.

## • الاستنتاج:

✓ نستنتج من دراسة علاقة HOMA-IR مع الفيريتين والعمر أنه مع ارتفاع المتغيرات السابقة لدى مرضى التلاسيميا يرتفع HOMA-IR لدى المرضى.

✓ يؤكد وجود علاقة الارتباط بين الفيريتين و HOMA-IR التأثير السام للحديد الفائض على أنسجة الجسم المختلفة مسبباً مقاومة الأنسجة لفعل الأنسولين، ويعزى ارتفاع مقاومة الأنسولين مع العمر إلى تأثير فرط حمل الحديد التراكمي والمزمن لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى مع التقدم بالعمر.

وتتفق هذه النتائج مع الدراسات التالية:

- أثبت Kotb Abbass Metwalley وزملاؤه في دراسة تم نشرها في مصر عام 2014 على مرضى التلاسيميا بيتا، وجود علاقة ارتباط بين HOMA-IR مع العمر والفيريتين فبارتفاع هذه المتغيرات ترتفع HOMA-IR. [89]

- أثبتت Leila J. Noetzli وزملاؤها في دراسة أجريت عام 2012 على 59 مريض تلاسيميا بيتا الكبرى، ارتباط مقاومة الأنسولين بالحمل الزائد للحديد الجسدي (التمثل بمشعرات مثل الفيريتين و LIC). [93]

- أشار Somboon Wankanit وزملاؤه في دراسة قامت تايلاند أن التغير الحاد في إجمالي الحديد في الجسم خلال أسبوع واحد فقط بعد نقل الدم قد يتسبب في زيادة مقاومة الأنسولين لدى هؤلاء المرضى بشكل مزمن، خاصة لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع نسبي في فيريتين مصل الدم. بسبب وجود علاقة ارتباط بين فيريتين المصل قبل نقل الدم مع مؤشرات الحساسية الأنسولين مثل HOMA-IR. [94]

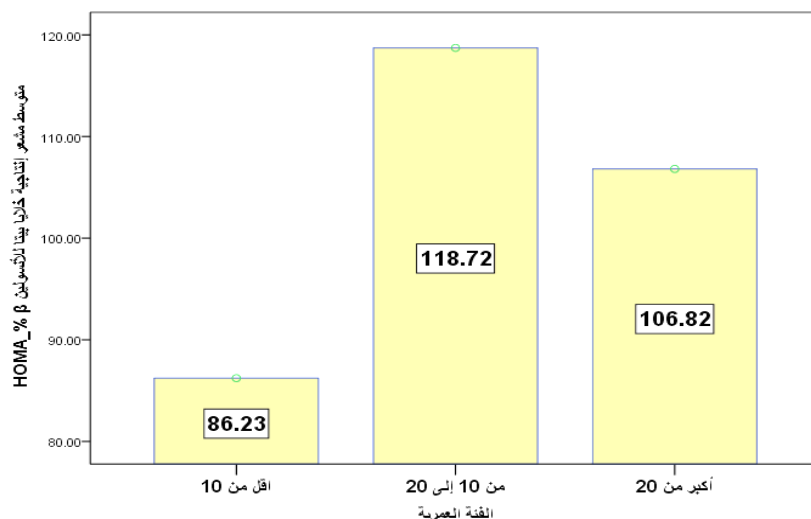
## 10.10 دراسة قيم مشعر إنتاج خلايا بيتا للأنسولين $\beta$ HOMA\_% وعلاقته مع الفيريتين:

كانت قيمة متوسط  $\beta$  HOMA\_% لعينة المرضى (108.2) أعلى من عينة الأصحاء (88.4) (الجدول 9).

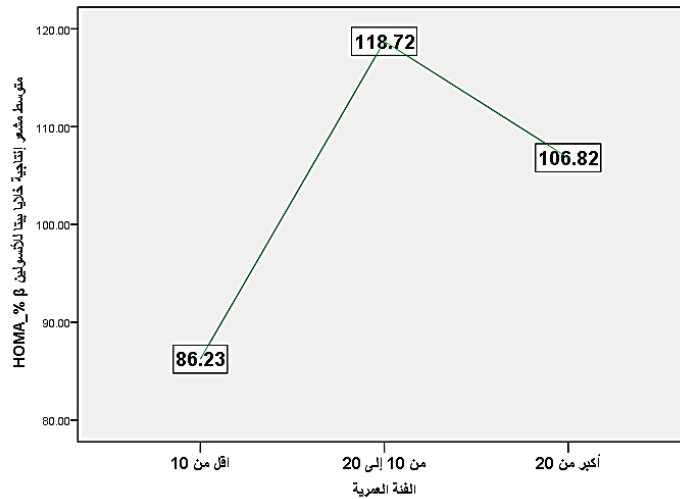
تم إثبات وجود علاقة ارتباط طردية بين الأنسولين الصيامي  $\beta$  HOMA\_% (الشكل 22).

عند اجراء مقارنة بين كل فئتين عمريتين تبين وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% مع الفئات العمرية، حيث لوحظ ازدياد متوسطات مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% مع ازدياد العمر لحد معين، يتناقص بعده متوسطات مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% (الشكل 26).

جاءت هذه النتيجة متوافقة مع دراسة أجراها Kamalakshi G. Bhat في الهند حيث حدث ارتفاع في  $\beta$  HOMA\_% بازدياد العمر ووحدات الدم المنقولة إلى حد معين، أخذت بعده  $\beta$  HOMA\_% بالانخفاض. وقد يعزى ذلك إلى ازدياد نشاط خلية بيتا، مما يؤدي إلى زيادة كمية الأنسولين إلى حد أقصى معين، ثم بدأ هذا النشاط في الانخفاض عندما لم يتمكن من مواكبة الطلب على الأنسولين. [12]



الشكل (26): المقارنة بين متوسطات  $\beta$  HOMA\_% بين المجموعات العمرية.



الشكل (27): ارتفاع قيم  $\beta$  HOMA\_% حتى عمر معين ثم يبدأ بالانخفاض.

دراسة علاقة ارتباط مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% والفيريتين Ferritin ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

**الفرض الصفري :** لا توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% والفيريتين Ferritin ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

**الفرض البديل :** توجد علاقة ارتباطية ذات دلالة إحصائية بين مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_% والفيريتين Ferritin ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى.

من الجدول 18 نجد أن قيم مستوى الدلالة أكبر من 0.05 لذلك نقبل الفرض الصفري أي لا يوجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين الفيريتين و  $\beta$  HOMA\_% ضمن مجموعة المصابين بالتلاسيما بيتا الكبرى. وجاءت هذه النتيجة

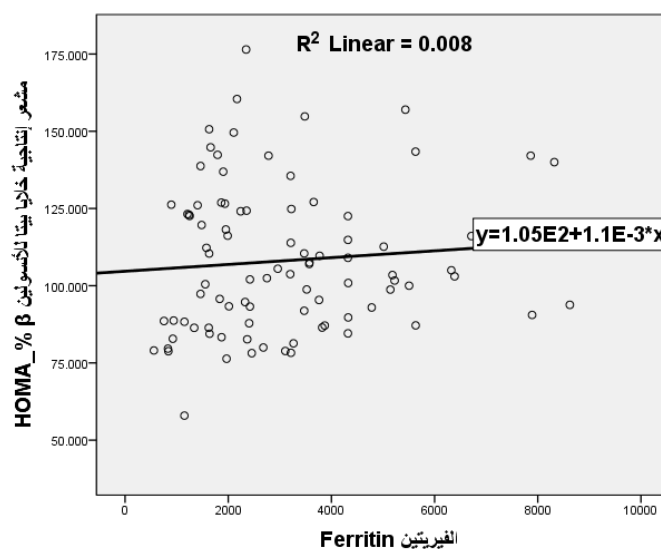
متوافقة مع عدة دراسات لم تجد علاقة ارتباط بين الفيريتين و  $\beta$  HOMA\_% . [12,87]



الجدول (18): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لمتوسط مشعر  $\beta$  HOMA\_% مع الفيريتين.

الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	العدد	انحراف معياري	متوسط حسابي	المصابون بالتلاسيما بيتا الكبرى المتغيرات
-	-	-	90	23.47	108.16	مشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين $\beta$ HOMA_%
غير معنوي	0.388	0.092	90	1961.1	3153.5	الفيريتين Ferritin (نانوغرام/مل)

العلاقة بين الفيريتين ومشعر إنتاجية خلايا بيتا للأنسولين  $\beta$  HOMA\_%:



الشكل (28): العلاقة بين  $\beta$  HOMA\_% والفيريتين.

✓ قد يعزى عدم وجود علاقة ارتباط بين مشعر  $\beta$  HOMA\_% والفيريتين إلى أن تلف أنسجة البنكرياس الحاصل بسبب فرط حمل الحديد يحصل بعد تأثير فرط الحديد لمدة طويلة من الزمن، أو بسبب وجود عامل آخر يتدخل في تلف أنسجة البنكرياس ألا وهو إجهاد خلايا بيتا لمحاولة إنتاج أكبر كمية ممكنة من الأنسولين من أجل خفض غلوكوز الدم المرتفع بسبب مقاومة الأنسولين الحاصلة مبكراً عند مرضى التلاسيما بيتا الكبرى.

## 11. الخلاصة Conclusion:

من النتائج السابقة يمكن تلخيص ما يلي :

✚ يتعرض مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى للإصابة بالداء السكري، ويعزى ذلك إلى التأثير المزمن للحمل الزائد للحديد لديهم.

✚ تزداد نسبة الإصابة بالداء السكري لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى مع ازدياد العمر.

✚ تحدث مقاومة الأنسولين في عمر مبكر، وتزداد مع التقدم بالعمر مسببة زيادة الطلب على الأنسولين.

✚ تقوم خلايا بيتا بمحاولة التعويض وإنتاج كمية زائدة من الأنسولين، حتى عمر معين تتناقص فيه إنتاجية خلايا بيتا مسببة حدوث الإصابة بالداء السكري.

✚ تشترك ثلاث آليات في حدوث الداء السكري لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى وهي نقص الحساسية للأنسولين، حدوث الأذية الكبدية ونقص إنتاج خلايا بيتا للأنسولين.

## 12. المقترحات والتوصيات Recommendations and Suggestions:

✚ يفضل إجراء هذا البحث على عدد أكبر من مرضى التلاسيميا، وعلى أنواع أخرى من التلاسيميا وبدرجات مختلفة من الحالة السريرية من أجل المقارنة.

✚ نوصي بالالتزام بخالب الحديد لدى مرضى التلاسيميا، ومحاولة المشاركة بين أكثر من نوع خالب حديد للحصول على نتيجة أفضل بحسب توصيات الدراسات.

✚ إجراء اختبارات دورية للغلوكوز والأنسولين وخمائر الكبد وحساب المشعرات سابقة الذكر لدى مرضى التلاسيميا.

✚ نوصي بإضافة معلم آخر للدراسة بالإضافة إلى المعالم التي تمت دراستها وهو قياس الشدة التأكسدية التي

يسببها الحديد عند مرضى التلاسيميا، والتي يمكن أن تحسب عن طريق Lipid Peroxidation Assay

(MDA Assay)، وتعتمد هذه الطريقة على قياس المركب malondialdehyde (MDA) والذي يعتبر أحد

نواتج فوق أكسدة الليبيدات.

✚ نوصي بإجراء دراسة سريرية لتأكيد دور مضادات الأكسدة في خفض الشدة التأكسدية والأذية التي يسببها الحمل الزائد للحديد لدى مرضى التلاسيميا.

## 13. المراجع References

1. Chui, D.H., et al., *An electronic database of human hemoglobin variants on the World Wide Web*. Blood, 1998. **91**(8): p. 2643–2644.
2. Weatherall, D., *Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias*. Nature reviews genetics, 2001. **2**(4): p. 245.
3. Weatherall, D.J., *The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia*. Blood reviews, 2012. **26**: p. S3–S6.
4. Miri-Moghaddam, E., et al., *Causes of new cases of major thalassemia in sistan and balouchistan province in South-East of iran*. Iranian journal of public health, 2012. **41**(11): p. 67.
5. Miri-Moghaddam, E., et al., *Molecular basis and prenatal diagnosis of  $\beta$ -thalassemia among Balouch population in Iran*. Prenatal diagnosis, 2011. **31**(8): p. 788–791.
6. Chauhan, N. and V. Dixit, *PHCOG MAG.: Research Article Antihyperglycemic activity of the ethanolic extract of Curculigo orchoides Gaertn*. Phcog Mag, 2007. **3**(12): p. 237.
7. Lotfy, M., et al., *Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review*. Current diabetes reviews, 2017. **13**(1): p. 3–10.
8. Borgna-Pignatti, C., et al., *Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine*. haematologica, 2004. **89**(10): p. 1187–1193.
9. Cunningham, M.J., et al., *Complications of  $\beta$ -thalassemia major in North America*. Blood, 2004. **104**(1): p. 34–39.
10. Gamberini, M.R., et al., *Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center*. Pediatric Endocrinology Reviews, 2005. **2**: p. 285.
11. Li, M.J., et al., *Diabetes mellitus in patients with thalassemia major*. Pediatr Blood Cancer, 2014. **61**(1): p. 20–4.
12. Bhat, K.G. and P.K. Periasamy, *Effect of long-term transfusion therapy on the glycometabolic status and pancreatic Beta cell function in patients with Beta thalassemia major*. Journal of family medicine and primary care, 2014. **3**(2): p. 119.
13. Hafez, M., et al., *Abnormal glucose tolerance in  $\beta$ -thalassemia: assessment of risk factors*. Hemoglobin, 2009. **33**(2): p. 101–108.
14. Farmaki, K., et al., *Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major*. British journal of haematology, 2010. **148**(3): p. 466–475.
15. Eleftheriou, A., *Thalassemia International Federation: Guidelines for the clinical management of thalassemia*. Thalassemia International Federation Nicosia Cyprus, 2008.

16. Yardumian, A., et al., *Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK*. 2005: United Kingdom Thalassaemia Society.
17. الرباط, ب.م., البناء النفسي لمرضى التلاسيميا وعلاقته ببعض المتغيرات لدى عينة من المرضى المترددين إلى العيادات الشاملة مقارنة مع عينة من الأسوياء في محافظة دمشق. 2015.
18. Bodarya, O.V., et al., *A study of thalassemia screening of 1000 medical students and comparison of various screening methods*. International Journal of Medical Science and Public Health, 2016. **5**(2): p. 272–276.
19. Bank, G., *OVERVIEW ON THALASSEMIAS: A REVIEW ARTICLE*.
20. Lai, K., et al., *The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 920.
21. Laghmich, A., et al., *Alpha–Thalassemia in North Morocco: Prevalence and Molecular Spectrum*. BioMed Research International, 2019. **2019**.
22. Chonat, S. and C.T. Quinn, *Current standards of care and long term outcomes for thalassemia and sickle cell disease*, in *Gene and Cell Therapies for Beta–Globinopathies*. 2017 ,Springer. p. 59–87.
23. Laig, M., et al., *The distribution of the Hb constant spring gene in Southeast Asian populations*. Human genetics, 1990. **84**(2): p. 188–190.
24. de Dreuzy, E., et al., *Current and future alternative therapies for beta–thalassemia major*. biomedical journal, 2016. **39**(1): p. 24–38.
25. Galanello, R. and R. Origa, *Beta–thalassemia*. Orphanet journal of rare diseases, 2010. **5**(1): p. 11.
26. Giardine, B., et al., *Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations*. Nucleic acids research, 2013. **42**(D1): p. D1063–D1069.
27. Cappellini, M.–D., *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. 2nd edition ed. 2008 Thalassaemia International Federation.
28. Borgna, C. and R. Galanello, *Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis*. 2004.
29. Borgna, C., et al., *Hepatocellular carcinoma in the thalassemia syndromes*. 2004.
30. BORGNA-PIGNATTI, C., et al., *Survival and complications in thalassemia*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2005. **1054**(1): p. 40–47.
31. Galanello, R., et al., *Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous  $\beta$ -thalassaemia*. British journal of haematology, 2001. **115**(4): p. 926–928.
32. Taher, A.T., et al., *Thalassemia and hypercoagulability*. Blood reviews, 2008. **22**(5): p. 283–292.
33. De, V.S., et al., *Final height and endocrine function in thalassaemia intermedia*. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM, 1998. **11**: p. 965–971.
34. Rachmilewitz, E.A. and P.J. Giardina, *How I treat thalassemia*. Blood, 2011. **118**(13): p. 3479–3488.

35. Rund, D., Rachmilewitz E. *b-thalassemia*. N Engl J Med, 2005. **353**(11): p. 1135–1146.
36. Aydinok, Y., A. Kattamis, and V. Viprakasit, *Current approach to iron chelation in children*. British journal of haematology, 2014. **165**(6): p. 745–755.
37. Taher, A.T., et al., *Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study*. Annals of hematology, 2013. **92**(11): (p. 1485–1493.
38. Gaziev, J. and G. Lucarelli, *Stem cell transplantation for hemoglobinopathies*. Curr Opin Pediatr, 2003. **15**(1): p. 24–31.
39. La Nasa, G., et al., *Unrelated Bone Marrow Transplantation for  $\beta$ -Thalassemia Patients: The Experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2005. **1054**(1): p. 186–195.
40. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 2013. **36**(Supplement 1): p. S67–S74.
41. Alotaibi, A., et al., *Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Saudi Arabia: An overview*. Journal of Epidemiology and Global Health, 2017. **7**(4): p. 211–218.
42. Atlas, D., *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015*.
43. Atkinson, M.A., G.S. Eisenbarth, and A.W. Michels, *Type 1 diabetes*. The Lancet, 2014. **383**(9911): p. 69–82.
44. Rodger, W., *Non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus*. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 1991. **145**(12): p. 1571.
45. Aschner, P., *Recent advances in understanding/managing type 2 diabetes mellitus [version 1; referees: 3 approved]*. 2017.
46. Kampmann, U., et al., *Gestational diabetes: a clinical update*. World journal of diabetes, 2015. **6**:(8)p. 1065.
47. Ramachandran, A., *Know the signs and symptoms of diabetes*. The Indian journal of medical research, 2014. **140**(5): p. 579.
48. Hirai, H., et al., *The role of insulin growth factor on atherosclerosis and endothelial function: the effect on hyperlipidemia and aging*. Life sciences, 2011. **88**(9–10): p. 425–431.
49. Bansal, N., *Prediabetes diagnosis and treatment: A review*. World journal of diabetes, 2015. **6**(2): p. 296.
50. Singh, B. and A. Saxena, *Surrogate markers of insulin resistance: A review*. World journal of diabetes, 2010. **1**(2): p. 36.
51. DeFronzo, R.A., R.C. Bonadonna, and E. Ferrannini, *Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview*. Diabetes care, 1992. **15**(3): p. 318–368.

52. Rao, G., *Insulin resistance syndrome*. Am Fam Physician, 2001. **6** : (6)3p. 1159–63, 1165–6.
53. Mather, K.J., et al., *Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(11): p. 5457–5464.
54. Karges ,B., et al., *Low discomfort and pain associated with intensified insulin therapy in children and adolescents*. diabetes research and clinical practice, 2008. **80**(1): p. 96–101.
55. Thomas, G.N., et al., *Obesity, independent of insulin resistance, is a major determinant of blood pressure in normoglycemic Hong Kong Chinese*. Metabolism–Clinical and Experimental, 2000. **49**(12): p. 1523–1528.
56. Association, A.D., *Consensus development conference on insulin resistance: 5–6 November 1997*. Diabetes Care, 1998. **21**(2) : (p. 310–314.
57. Hsieh, C.H., et al., *Metabolic characteristics in individuals with impaired glucose homeostasis*. International journal of clinical practice, 2005. **59**(6): p. 639–644.
58. Matthews, D., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412–419.
59. Legro, R.S., D. Finegood, and A. Dunaif, *A Fasting Glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(8): p. 2694–2698.
60. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462–70.
61. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *Use and abuse of HOMA modeling*. Diabetes care, 2004. **27**(6): p. 1487–1495.
62. Haffner, S.M., H. Miettinen, and M.P. Stern, *The homeostasis model in the San Antonio heart study*. Diabetes care, 1997. **20**(7): p. 1087–1092.
63. Abbaspour, N., R. Hurrell, and R. Kelishadi, *Review on iron and its importance for human health*. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 2014. **19**(2): p. 164.
64. Noetzli, L.J., et al., *Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major*. American journal of hematology, 2012. **87**(2): p. 155–160.
65. Merkel, P.A., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion*. New England Journal of Medicine, 1988. **318**(13): p. 809–814.

66. Dmochowski, K., et al., *Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1993. **77**(2): p. 478–483.
67. Simcox, J.A. and D.A. McClain, *Iron and diabetes risk*. Cell metabolism, 2013. **17**(3): p. 329–341.
68. Messina, M., et al., *Three-year prospective evaluation of glucose tolerance,  $\beta$ -cell function and peripheral insulin sensitivity in non-diabetic patients with thalassemia major*. Journal of endocrinological investigation, 2002. **25**(6): p. 497–501.
69. Jaruratanasirikul, S., et al., *Prevalence of impaired glucose metabolism in  $\beta$ -thalassemic children receiving hypertransfusions with a suboptimal dosage of iron-chelating therapy*. European journal of pediatrics, 2008. **167**(8): p. 873–876.
70. Thapa, B. and A. Walia, *Liver function tests and their interpretation*. The Indian Journal of Pediatrics, 2007. **74**(7): p. 66.671–3
71. Rosen, H. and E. Keefe, *Evaluation of abnormal liver enzymes, use of liver test, and the serology of viral hepatitis*. Liver disease Diagnosis and management, 2000: p. 24–35.
72. Friedman, S., P. Martin, and J. Munoz, *Laboratory evaluation of the patient with liver disease*. Hepatology, a textbook of liver disease, 2003. **1**: p. 661–709.
73. Ahmed, Z., et al., *Liver function tests in identifying patients with liver disease*. Clinical and experimental gastroenterology, 2018. **11**: p. 301.
74. Gowda, S., et al., *A review on laboratory liver function tests*. The Pan African Medical Journal, 2009. **3**.
75. Soliman, A., et al., *Longitudinal study on liver functions in patients with thalassemia major before and after deferasirox (DFX) therapy*. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 2014. **6**(1): p. 1–5.
76. Garcia-Compean, D., et al., *Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(3): p. 280.
77. Burgert, T.S., et al., *Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4287–4294.
78. Ghergherehchi, R. and A. Habibzadeh, *Insulin resistance and  $\beta$  cell function in patients with  $\beta$ -thalassemia major*. Hemoglobin, 2015. **39**(1): p. 69–73.
79. Liang, Y., et al., *Prevalence of diabetes mellitus in Chinese children with thalassaemia major*. Trop Med Int Health, 2017. **22**(6): p. 716–724.



80. ANSARI-MOGHADDAM, Alireza, et al. The survival rate of patients with beta-thalassemia major and intermedia and its trends in recent years in Iran. *Epidemiology and health*, 2018, 40.
81. el-Hazmi MA, al-Swailem A, al-Fawaz I, et al. Diabetes mellitus in children suffering from beta-thalassaemia. *J Trop Pediatr*. 1994;40:261–266.
82. Torres FA, Bonduel M, Sciuccati G, et al. (Beta thalassemia major in Argentina). *Medicina (B Aires)*. 2002;62:124–134
83. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:581–586.
84. Chatterjee R, Bajoria R. New concept in natural history and management of diabetes mellitus in thalassaemia major. *Haemoglobin*. 2009;33(sup1):S127–S30.
85. Ang AL, Tzoulis P, Prescott E, Davis BA, Barnard M, Shah FT. History of myocardial iron loading is a strong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adults with beta thalassaemia major. *Eur J Haematol*. 2014;92(3):229–36.
86. BAZI, Ali, et al. Diabetes Mellitus in Thalassaemia Major Patients: A Report from the Southeast of Iran. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2017, 11.5: BC01.
87. SUVARNA, Jyoti; INGLE, Hemraj; DESHMUKH, C. T. Insulin resistance and beta cell function in chronically transfused patients of thalassemia major. *diabetes*, 2005, 5.11.
88. TANGVARASITTICHAJ, Surapon, et al. Association of iron overload and oxidative stress with insulin resistance in transfusion-dependent beta-thalassemia major and beta-thalassemia/HbE patients. *Clin Lab*, 2013, 59.7–8: 861–8.
89. METWALLEY, Kotb Abbass; EL-SAIED, Abdel-Rahman Abdel-Hamed. Glucose homeostasis in Egyptian children and adolescents with  $\beta$ -Thalassemia major: Relationship to oxidative stress. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2014, 18.3: 333.
90. GHERGHEREHCHI, Robabeh; HABIBZADEH, Afshin. Insulin resistance and  $\beta$  cell function in patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Hemoglobin*, 2015, 39.1: 69–73.
91. SHAMS, Sedigheh, et al. Evaluation of serum insulin, glucose, lipid profile, and liver function in  $\beta$ -thalassemia major patients and their correlation with iron overload. *Laboratory medicine*, 2010, 41.8: 486–489.

92. Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care* 2007;30:1926–33.
93. NOETZLI, Leila J., et al. Pancreatic iron and glucose dysregulation in thalassemia major. *American journal of hematology*, 2012, 87.2: 155–160.
94. WANKANIT, Somboon, et al. Acute Effects of Blood Transfusion on Insulin Sensitivity and Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Children with  $\beta$ -Thalassemia/Hemoglobin E Disease. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2018, 10.1: 1.

## Abstract:

Diabetes mellitus is a major complication of iron overload caused by regular blood transfusion in patients with  $\beta$ -thalassemia major. This study aims to assess glucose metabolism, insulin resistance, beta cell function in the pancreas, and liver function in  $\beta$ -thalassemia major patients and their relationship with serum ferritin.

Fasting glucose, fasting insulin, hepatic enzymes (ALT, AST) and ferritin were measured in 90 blood samples for  $\beta$ -thalassemia major patients –collected from the Thalassemia Center in Hama– and 20 blood samples for healthy people.

The results showed that there were 5 cases of type 2 diabetes and 12 cases of pre-diabetes. There was a significant increase ( $P < 0.05$ ) in the levels of fasting glucose, fasting insulin, ALT, AST, ferritin, HOMA-IR and HOMA\_ B% in patients with  $\beta$ -thalassemia major compared with healthy people.

Statistical programs were used to evaluate the relationship between the previous variables, showing:

- (i) Significant relationships ( $P < 0.05$ ) were observed between fasting glucose levels and (age, insulin, ALT, AST, ferritin, HOMA-IR).
- (ii) There were also significant relationships ( $P < 0.05$ ) between fasting insulin levels and (age, ALT, AST, ferritin, HOMA-IR, HOMA\_ B%).

The correlation between HOMA-IR and HOMA\_ B% with age and ferritin was also investigated. Based on the previous results, the following conclusions were obtained:

✚  $\beta$ -thalassemia major patients are more likely to develop diabetes, and the incidence increases with age.

✚ The three suggested mechanisms for diabetes in patients with  $\beta$ -thalassemia major which have been proven:

1. lack of tissue sensitivity to insulin with age as a result of chronic accumulation of iron in the body.
2. Liver damage in patients with  $\beta$ -thalassemia major resulted in impaired liver metabolism of glucose.

3. Decrease in insulin beta cell productivity at a certain age long after attempting to keep up with insulin demand.

**Key words:** thalassemia, diabetes, prediabetes, beta-thalassemia major, iron overload, insulin resistance index, insulin production index.

**Syrian Arab Republic  
Al- Baath University  
Faculty of Pharmacy  
Department of Biochemistry  
And Microbiology**



**Investigation of the Relationship between Diabetes  
Mellitus and Thalassemia**

A Dissertation Submitted for the Fulfillment Requirements to  
the Award of the a-Degree of Master of Laboratory Diagnosis

**Submitted by:**

**Rana Haitham Alrhal**

**Supervisor:**

**Dr. Sulaf Alwassouf**

**2019AD-1440H**