



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة ديالى  
كلية العلوم  
قسم علوم الحياة



## تقييم البين ابيضاض 22 و 23 والموت الخلوي المبرمج في مرضى السكري النوع الثاني في مدينة بعقوبة

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية العلوم - جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل الطالبة

شيماء محمد جاسم البياتي

بكالوريوس علوم حياة (2005-2006)

بإشراف

أ.د. ابراهيم هادي محمد

أ.د. محمد عبد الدايم صالح

2020 م

1442 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ هَذَا خَلْقُ اللَّهِ فَأَرُونِي مَاذَا خَلَقَ الَّذِينَ مِنْ دُونِهِ بَلِ

الظَّالِمُونَ فِي ضَلَالٍ مُّبِينٍ ﴾

صدق الله العظيم

(سورة لقمان/ ١١)



# الإهداء

الى رجل الكفاح . . الى من نزرع في نفسي القيم والمبادئ

الاسلامية، الى من افنى زهرة شبابه في تربية ابنائه . . .

والذي الحبيب

الى القلب النابض . . الى مرمر الحنان والحب والتضحية، الى من كانت

دعواتها الصادقة سر نجاحي . . . امي الغالية

إلى من أثار في نفسي الحماسة والمثابرة . . . اخوتي الاعزاء

الى مرفيق دربي . . وسندي بعد الله . . . نروحي الغالي

الى ابنائي فلذات كبدي . . نور، احمد، امجد

أهدي اليهم هذا الجهد المتواضع، سائلةً الله العلي القدير ان ينفع به، انه

سميع مجيب .

شيماء البياتي

## الشكر والتقدير

الحمد لله كما ينبغي لجلال وجهه وعظيم سلطانه، والصلاة والسلام على رسولنا وقائدنا و  
قدوتنا ومعلمنا محمد (ﷺ) وعلى آله وصحبه أجمعين، ومن منطلق قوله تعالى: (لئن  
شكرتم لأزيدنكم) (سورة إبراهيم/ 7).

فبعد شكر الله (عز وجل) أن من عليّ بإتمام هذه الرسالة، ومن باب الاعتراف بالفضل  
لأصحاب الفضل لا يسعني إلا أن أقدم بالشكر الوفير والامتنان العظيم للأستاذ الدكتور محمد عبد  
الدايم صالح و الاستاذ الدكتور ابراهيم هادي محمد لفيض خبرتهما وسعة صدرهما الذي كان له  
أثر كبير في إنجازي هذا العمل المتواضع، فلم يخلا عليّ يوماً بوقتتهما وتوجيهاتهما السديدة، فلهما  
مني وافر الشكر والتقدير.

كما اتقدم بالشكر الخالص الى عمادة كلية العلوم / جامعة ديالى ورئاسة قسم علوم الحياة وقسم  
الدراسات العليا واساتذتي في قسم علوم الحياة لجهودهم المبذولة في دعم الطلبة ومساعدتهم، كما  
أتقدم بشكري الخالص واحترامي الى العاملين في شعبة المختبر في مستشفى  
بعقوبة التعليمي واستشاريتها وكادر مصرف الدم في بعقوبة لما قدموه لي من المساعدة في  
جمع العينات، و خالص الشكر لعائلتي الحبيبة لدعمها لي في أثناء كتابة الرسالة.

وختاماً لا يسعني إلا أن أتوجه بالشكر والتقدير مصحوباً بالود والوفاء لكل من مد لي يد  
العون والمساعدة من أصدقائي وزملائي ولو بكلمة تشجيع حتى اكتملت الرسالة و  
استوت على سوقها.

شيماء

## الخلاصة

أجريت هذه الدراسة في مدينة بعقوبة / محافظة ديالى - العراق لمرضى داء السكري النمط الثاني و استمرت للمدة من شهر تشرين الأول 2019 إلى شهر تموز 2020، هدفت هذه الدراسة إلى تقييم دور بعض الحركيات الخلوية المنشئة للالتهاب والموت الخلوي المبرمج في امراضية داء السكري النمط الثاني بوساطة قياس مستوى البين الأبيضاوي الثاني و العشرين (IL-22)، والبين الابيضاضي الثالث والعشرين (IL-23)، و أيضاً تم قياس مستوى Fas و Fas Ligand لتقييم عملية موت الخلايا المبرمج Apoptosis للمرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني، اذ تم تحديدها باستخدام تقنية الامتصاص المناعي المرتبط بالأنزيم (Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ، اضافة الى قياس المؤشرات الدموية التي تشمل (الهيموغلوبين، تعداد كريات الدم البيضاء و كريات الدم الحمراء و الصفائح الدموية) وكذلك قياس المؤشرات الكيموحيوية التي تشمل (سكر الدم الصائم، السكر التراكمي، الكرياتينين و تحاليل الدهون).

شملت الدراسة جمع (60) عينة دم لمرضى السكري النمط الثاني بعد التشخيص من قبل الطبيب الاختصاصي في العيادة الإستشارية في مستشفى بعقوبة التعليمي، وبحسب المعايير المعتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية لتشخيص مرض السكري وقسمت عينات الدراسة الى (30 عينة من الذكور و30 عينة من الإناث) تتراوح أعمارهم بين (40-79)، كما تم جمع (28) عينة من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً كمجموعة ضابطة وتضم (14) من الذكور و(14) من الإناث.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إنَّ المتوسط العمري لمرضى داء السكري النمط الثاني (T2DM) الذين شملتهم الدراسة هو  $(56.01 \pm 1.08)$  سنة للمدى (40-79) سنة، اما المتوسط العمري لأفراد مجموعة السيطرة هو  $(45.39 \pm 1.76)$  سنة للمدى (33-62) سنة ، كما اظهرت نتائج الدراسة اختلاف

نسبة الإصابة بداء السكري باختلاف الفئات العمرية اذ سجلت أعلى نسبة للمرضى في الفئتين العمريتين (59-50) سنة و (60 - 69) سنة إذ كانت نسبة الإصابة (36.66%) لكلٍ منهما، وكانت أقل نسبة من المرضى ضمن الفئة العمرية (40-49) سنة و (70-79) سنة (20.00% و 6.66%) على التوالي، و كانت الفروق معنوية عند ( $P \leq 0.01$ ).

بينت نتائج الدراسة ارتفاع مستويات IL-22 و Fas في مجموعة المرضى ( $175.85 \pm 23.72$  ng/L) و ( $1.71 \pm 0.58$  nmol/L) على التوالي، مقارنة بمجموعة السيطرة ( $108.31 \pm 15.49$  ng/L) و ( $0.81 \pm 0.27$  nmol/L) على التوالي، وكانت الفروق معنوية عند مستوى ( $P \leq 0.05$ ).

واظهرت النتائج أيضاً انخفاض مستوى IL-23 في مجموعة المرضى ( $66.28 \pm 13.26$  ng/L) مقارنة بمجموعة السيطرة ( $73.04 \pm 19.63$  ng/L) ولم تكن الفروق معنوية ( $P > 0.05$ )، كما سجلت النتائج انخفاضاً في مستوى FasL في مجموعة المرضى ( $8.07 \pm 1.01$  ng/ml) مقارنة بمجموعة السيطرة ( $10.41 \pm 1.81$  ng/ml) وكانت الفروق المعنوية عند مستوى ( $P \leq 0.05$ )، كما أظهرت هذه الدراسة وجود ارتباط إحصائي ذي دلالة معنوية بين المؤشرات المناعية.

أمّا فيما يخص المؤشرات الدموية، فقد بيّنت الدراسة انخفاض مستويات كل من الهيموغلوبين و كريات الدم الحمراء عند المرضى مقارنة مع المجموعة الضابطة مع وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية عند ( $P < 0.05$ ) وفرق قريب جداً للمعنوية بالنسبة لكريات الدم الحمراء ( $P = 0.06$ )، وسجلت الدراسة ارتفاع مستوى (كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية) مع عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية ( $p > 0.05$ )، كما تبين وجود ارتباط موجب بين الهيموغلوبين و كريات الدم الحمراء وارتباط موجب بين كريات الدم البيضاء والعمر.

اما بالنسبة للمؤشرات الكيموحيوية فقد بيّنت الدراسة ارتفاع مستويات كل من سكر الدم الصائم و HbA1c في مجموعة المرضى مقارنة مع المجموعة الضابطة وبوجود فرق إحصائي عالي المعنوية بين المجموعتين ( $p < 0.001$ ) ، بينما انخفضت مستويات الكرياتينين لدى المرضى مقارنة بالمجموعة الضابطة ولم تكن الفروق معنوية ( $P > 0.05$ ).

كما أظهرت نتائج الدراسة زيادة مستويات الدهون الثلاثية، و LDL-cholesterol في مجموعة المرضى مقارنة مع المجموعة الضابطة مع وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية ( $P \leq 0.01$ )، وسجلت النتائج انخفاضاً في مستوى HDL- cholesterol في مجموعة المرضى مقارنة مع الضابطة وكانت الفروق ذات دلالة إحصائية عند ( $P \leq 0.05$ )، كما أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة بين HbA1c و بعض معايير الدهون المختلفة، مما يشير إلى أن معلمات الدهون لها اثر فاعل في تطور مرض السكري من النمط الثاني.

كما اظهرت هذه الدراسة وجود ارتباط احصائي موجب بين المؤشرات المناعية وبعض المؤشرات الدموية و الكيموحيوية.

## قائمة المحتويات

### List of Contents

الصفحة	الموضوع	التسلسل
ا	الخلاصة	
I	قائمة المحتويات	
V	قائمة الجداول	
VI	قائمة الأشكال و المخططات	
VII	قائمة الملاحق	
VIII	قائمة المختصرات	
الفصل الاول : المقدمة		
1	المقدمة	1
الفصل الثاني : استعراض المراجع		
5	داء السكري	1.2
6	تصنيف داء السكري	2.2
6	النمط الاول او داء السكري المعتمد على الانسولين	1.2.2
7	النمط الثاني او داء السكري غير المعتمد على الانسولين	2.2.2
8	سكر الحمل	3.2.2
8	الانماط الاخرى من داء السكري	4.2.2
8	مسببات المرض	3.2
8	مسببات داء السكري النمط الثاني	1.3.2
10	الوبائية	4.2



11	التشخيص	5.2
12	الامراضية المناعية لمرضى السكري النمط الثاني	6.2
14	الحركيات الخلوية	7.2
16	الانترلوكينات	1.7.2
17	البين الابيضاضي الثاني والعشرون	1.1.7.2
21	البين الابيضاضي الثالث والعشرون	2.1.7.2
24	الموت الخلوي المبرمج	8.2
26	المسار الداخلي	1.8.2
27	المسار الخارجي	2.8.2
28	مسار العوامل المحفزة لموت الخلايا المبرمج	3.8.2
29	مستقبلات الموت الخلوي	4.8.2
32	الموت الخلوي في داء السكري النمط الثاني	9.2
37	التغيرات الدموية في مرضى داء السكري النمط الثاني	10 .2
38	التغيرات الكيموحيوية في مرضى داء السكري النمط الثاني	11 .2
38	الكرياتينين	1.11.2
38	مستوى الدهون Lipid profile	2.11.2
الفصل الثالث : مواد وطرائق العمل		
41	المواد	1.3
41	الاجهزة المستخدمة	1.1.3
41	العدد المختبرية	2.1.3
42	الادوات المستخدمة	3.1.3
43	طرائق العمل	2.3
43	خطوات العمل	1-2-3
44	جمع العينات	2.2.3
45	الطرق المختبرية	3.3
45	قياس مستوى الحركيات الخلوية IL-22 و IL-23 ومستوى Fas وFasL في المصول	1-3-3

52	الفحوصات الدموية	2-3-3
53	الفحوصات الكيموحيوية	3-3-3
54	التحليل الاحصائي	4.3

الفصل الرابع : النتائج والمناقشة		
55	توزيع مجموعتي الدراسة	1.4
57	الدراسة المناعية	2.4
57	قياس مستوى البين الابيضاضي 22 و 23 في مصل مرضى T2DM	1.2.4
60	قياس مستوى (Fas and Fas Ligand) في مصل مرضى T2DM	2.2.4
62	علاقة المؤشرات المناعية مع الجنس والفئات العمرية	3.2.4
65	العلاقات الترابطية	4.2.4
67	دراسة المؤشرات الدموية	3.4
67	مستوى الهيموغلوبين وكريات الدم الحمراء	1.3.4
68	مستوى الصفائح الدموية	2.3.4
68	عد كريات الدم البيضاء	3.3.4
69	علاقة المؤشرات الدمية مع الجنس والفئات العمرية	4.3.4
71	العلاقات الترابطية	5.3.4
73	الدراسة الكيموحيوية	4.4
73	مستوى سكر الصيام في الدم في مجاميع الدراسة	1.4.4
74	مستوى الهيموغلوبين المسكر في مجاميع الدراسة	2.4.4
75	مستوى الكرياتينين في مجاميع الدراسة	3.4.4
76	مستويات مؤشرات تحاليل الدهون لدى مرضى السكري من النمط الثاني مع مجموعة السيطرة	4.4.4
78	علاقة الهيموغلوبين المسكر مع الجنس	5.4.4
79	علاقة الهيموغلوبين المسكر مع العمر	6.4.4
80	علاقة مؤشرات تحاليل الدهون في مرضى السكري من النمط الثاني مع الجنس والفئات العمرية	7.4.4

83	العلاقات الترابطية	8.4.4
85	علاقة المؤشرات المناعية، الهيموغلوبين المسكر و الكلوكوز مع المؤشرات الدموية و الكيموحيوية	9-4-4
الاستنتاجات والتوصيات		
88		الاستنتاجات
90		التوصيات
المصادر		
91		المصادر العربية
92		المصادر الاجنبية
الملاحق		
124		الملاحق
A-B-C		Abstract

## قائمة الجداول List of Tables

الصفحة	العنوان	رقم الجدول
12	جدول معايير تشخيص مرض السكري بحسب منظمة الصحة العالمية	1.2
41	الاجهزة المختبرية المستخدمة في الدراسة	1.3
41	العدد المختبرية المستخدمة و الشركة المجهزة لها	2.3
42	الادوات المختبرية المستخدمة و الشركة المجهزة لها	3.3
46	تراكيز المحاليل القياسية لـIL-22 وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة	4.3
47	تراكيز المحاليل القياسية لـIL-23 وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة	5.3
48	تراكيز المحاليل القياسية لـ Fas وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة	6.3
49	تراكيز المحاليل القياسية لـ FasL وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة	7.3
55	مجموعتي الدراسة موزعة بالنسبة للعمر	1-4
56	توزيع مجموعة الدراسة وفق النسب المئوية للجنس والفئات العمرية	2-4
58	مستوى البين الالبيضاضي (IL-22 و IL-23) في مجموعتي الدراسة	3-4
61	مستوى (FAS وFASL) في مجموعتي الدراسة	4-4
63	العلاقة بين المؤشرات المناعية مع جنس المرضى و الفئات العمرية	5-4
65	معامل ارتباط المؤشرات المناعية في مجموعة المرضى	6-4
67	مستوى الهيموغلوبين وكريات الدم الحمراء في مجاميع الدراسة	7-4
69	مستوى الصفائح الدموية وكريات الدم البيضاء في مجاميع الدراسة	8-4
70	علاقة المؤشرات الدموية مع جنس المرضى و الفئات العمرية	9-4
72	معامل ارتباط المؤشرات الدموية في مجموعة المرضى	10-4
74	مستوى سكر الصيام وهيموغلوبين السكري في مجاميع الدراسة	11-4
76	مستوى الكرياتينين في مجاميع الدراسة	12-4
77	مستويات مؤشرات تحاليل الدهون في مجاميع الدراسة	13-4
80	علاقة مستوى (HbA1c) مع جنس المرضى و الفئات العمرية	14-4
82	علاقة مؤشرات تحاليل الدهون Lipid Profile مع جنس المرضى و الفئات العمرية	15-4
84	العلاقات الترابطية بين المؤشرات الكيموحيوية والعمر	16-4
87	علاقة المؤشرات المناعية، الهيموغلوبين المسكر و الكلوكوز مع المؤشرات الدموية والكيموحيوية	17-4

## قائمة الأشكال و المخططات

### List of the Figure and Schemes

الصفحة	عنوانه	رقم الشكل
9	الفيزيولوجيا المرضية لداء السكري النمط الثاني	1.2
18	المصادر الخلوية لـ IL-22 والخلايا المستهدفة وتأثيراته	2.2
22	مصادر IL-23	3.2
23	IL-12 و IL-23 ومستقبلاتها ومسارات الاشارات النهائية	4.2
25	موت الخلايا المبرمج	5.2
27	المسار الداخلي للموت المبرمج	6.2
29	مسار العوامل المحفزة لموت الخلايا المبرمج	7.2
32	آلية الاستماتة	8.2
36	اليات فشل خلايا بيتا وتطور T2DM	9.2
43	مخطط خطوات العمل	1.3
46	مبدأ اختبار Sandwich ELISA	2.3
47	طريقة تحضير تخافيف المحلول القياسي للبين الإبيضاضي (IL-22)	3.3
48	طريقة تحضير تخافيف المحلول القياسي للبين الإبيضاضي (IL-23)	4.3
49	طريقة تحضير تخافيف المحلول القياسي (Fas)	5.3
50	طريقة تحضير تخافيف المحلول القياسي (FasL)	6.3

## قائمة الملاحق

### List of Appendices

الصفحة	عنوانه	رقم الملحق
124	استمارة التطوع والموافقات الأخلاقية	1
126	استمارة استبيان	2
127	المنحنى القياسي لـ (IL-22)	3
127	المنحنى القياسي لـ (IL-23).	4
128	المنحنى القياسي لـ (Fas).	5
128	المنحنى القياسي لـ (FasL).	6
129	جهاز ABX Pentra DX 120	7
129	Cobas integra 400 plus	8
130	مستوى (IL-22,IL-23) في مجاميع الدراسة	9
130	مستوى سكر الصيام وهيموغلوبين السكري في مجاميع الدراسة	10

قائمة المختصرات

**List of abbreviation**

Antigen Presenting Cells	APCs
American Diabetes Association	ADA
Apoptosis-Inducing Factor	AIF
Apototic Proteins Activating Factor 1	Apaf-1
Beta cells	$\beta$ -cells
Cluster of Differentiation	CD
Cluster of differentiation 4	CD4
Class II family of cytokine receptors	CRF2
Cytotoxic T lymphocytes	CTLs
Dendritic cells	DCs
Death Domain	DD
Death Effector Domain	DED
Death -inducing signaling complex	DISC
Diabetes Mellitus	DM
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	ELISA
Endoplasmic Reticulum stress	ER stress
Ethylene diamine tetra acetic acid	EDTA
Fas associated death domain	FADD
Factor-related Apoptosis	Fas
Factor-related Apoptosis Ligand	FasL
Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies	GAD Antibodies
Glycosylated haemoglobin hba1c	HbA1c
Hemoglobin	Hb
High-Density Lipoproteins	HDL
Insulin-dependent diabetes mellitus	IDDM
Interferon gamma	IFN - $\gamma$
Interferon-alpha	IFN- $\mu$
Interferon-Gamma	IFN- $\gamma$
Interleukin	IL
International Diabetes Federation	IDF
Janus Kinase	Jak
Lipoprotein Lipase	LPL
Low-Density Lipoproteins	LDL
Macrophages 1	M1
Macrophages 2	M2
Major Histocompatibility Complex Class 2	MHC II
Noninsulin-dependent diabetes mellitus	NIDDM

Natural killer	NK
Natural killer T	NKT
Non-obese diabetic mice	NOD
Reactive oxygen species	ROS
Red Blood Cell	RBC
Signal Transducer and Activator of Transcription	STAT
Second mitochondria-derived activator of caspases	SMACs
Type1 diabetes mellitus	T1DM
Type2 diabetes mellitus	T2DM
Type 3 innate lymphoid cells	ILC3
Transforming Growth Factor	TGF
T-Helper	Th
T-helper 1	Th1
T-helper 2	Th2
T helper 17	Th17
Triglyceride	TG
Tumor necrosis family	TNF
Tumor Necrosis Factor receptor	TNFR
Tumor Necrosis Factor alpha	TNF- $\alpha$
Tumor Necrosis Factor $\delta$	TNF $\delta$
Very Low-Density Lipoproteins	VLDL
White Blood Cell	WBC
World health organization	WHO





الفصل الاول

المقدمة

*Introduction*

## 1- المقدمة Introduction

داء السكري (Diabetes mellitus (DM) مرض استقلابي مزمن يتميز بالنقص أو الفشل في الحفاظ على المستوى الطبيعي للكلوكوز في الدم مما يؤدي الى ارتفاع مستوياته فوق الحد الطبيعي و على مدى فترة طويلة (WHO, 2014)، تشمل أعراض ارتفاع نسبة الكلوكوز في الدم، التبول المتكرر، زيادة العطش، زيادة الجوع، التعب الشديد والعام وفقدان الوزن كما يمكن أن يسبب مرض السكري العديد من المضاعفات إذا تُرك دون علاج (WHO, 2013)، وتشمل هذه المضاعفات الخطيرة أمراض القلب والأوعية الدموية، السكتة الدماغية، الفشل الكلوي، قرحة القدم وتلف العيون (Shi and Hu, 2014).

تشير التقديرات أنه في عام 2017 وصل عدد مرضى السكري بالفعل إلى 451 مليونًا، ويقدر أنه في عام 2045 سيصاب 693 مليون شخص بمرض السكري (Cho *et al.*, 2018).

هناك نوعان رئيسان من داء السكري هما النمط الأول أو داء السكري المعتمد على الأنسولين Type 1 of Diabetes or Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) ، النمط الثاني أو داء السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM) Noninsulin-dependent diabetes mellitus Type 2 of Diabetes or كما يعد سكري الحمل Gestational diabetes هو النمط الثالث الذي يتطور فقط في أثناء الحمل وقد يختفي، أو لا يختفي بعد الولادة (WHO, 2019).

مرض السكري النمط الثاني Type 2 of Diabetes مرض معقد ينتج من الاتحاد بين العوامل السلوكية والجينية والبيئية (Miyawaki *et al.*, 2016)، يتميز بمقاومة الأنسولين المتمثلة في عدم قدرة الجسم على استخدام الأنسولين بشكل فعال، وعدم كفاية إفراز الأنسولين من البنكرياس مما يؤدي إلى ارتفاع

مستويات الجلوكوز في الدم (Hyperglycemia) (KC and Rao, 2013; ADA, 2017)، يرتبط مرض السكري النمط الثاني بشكل اساس بالسمنة الناتجة عن اضطراب مستويات الدهون في الدم، وتقدم العمر وتاريخ العائلة مع المرض (Rawshani *et al.*, 2020)، و يشكل هذا النمط من داء السكري حوالي (90-95%) من مجموع مرضى السكري في العالم لذا يعد النمط الأكثر شيوعاً لداء السكري (Henning, 2018).

للحركات الخلوية المنشئة للالتهاب Proinflammatory cytokines اثر فاعل في تسبب أو تفاقم داء السكري، عن طريق آليات مباشرة أو غير مباشرة تؤدي إلى تحطم خلايا بيتا البنكرياسية المنتجة للأنسولين (Sari *et al.*, 2019)، وترتبط مستويات بعض الحركات الخلوية مع خطر الإصابة بداء السكري النمط الثاني، اذ اثبتت بعض الدراسات أن IL-22 يعمل كسيف ذي حدين في T2DM (Gong *et al.*, 2016)، فعلى الرغم من أن IL - 22 يمكن أن يكون ممرضاً بسبب خصائصه الالتهابية المتأصلة و التي يتم تعزيزها بشكل أكبر عندما يتم إطلاق IL - 22 مع السيتوكينات الأخرى المسببة للالتهاب على وجه الخصوص IL - 17، فانه يمكن ان يكون مفيداً للمضيف في العديد من الاضطرابات المعدية والالتهابية (Rutz *et al.*, 2013)، يعتبر IL-23 مشارك رئيس في التنظيم المركزي للآليات الخلوية التي تشارك في الالتهاب (Tang *et al.*, 2012)، لذا فهو يؤدي دوراً في الالتهاب المرتبط بالنمط الثاني من داء السكري (Vieira *et al.*, 2011) اذ يعمل IL-23 على تمايز خلايا Th17 في سياق مؤيد للالتهابات ويعزز الالتهاب المزمن الذي يهيمن عليه IL-17 (McKenzie *et al.*, 2006).

الموت الخلوي Apoptosis شكل من أشكال موت الخلايا المبرمج Programmed cell death المسيطر عليه و الذي يمثل غالبية الموت الخلوي في العمليات الحيوية و هو عملية منظمة تهدف الى إزالة

الخلايا التي لا حاجة لها (Grilo and Mantalaris, 2019)، كما يؤدي دوراً مركزياً في تحديد العمر الوسطي للخلايا في العديد من الأنسجة الطبيعية، فضلاً عن اثره في التطور الطبيعي للجنين، إن مستقبلات الموت على أسطح الخلايا ترسل إشارات للبدء بعملية الموت الخلوي المبرمج مثل Fas، FasL و التي هي عبارة عن مواضع خاصة للارتباط، تكون سائدة على سطح خلايا بيتا  $\beta$ -Cells و تتم الفعالية بوساطة اندماج Fas مع مستقبلات Fas Ligand لتحفيز الموت المبرمج (Schumann *et al.*, 2007)، يرتفع تركيز Fas معنوياً في المرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني ولهذا استعمل تركيز Fas و Fas Ligand في المصل بوصفه مؤشراً للمرض (Hamid and Shani, 2018) .

توصي العديد من الدراسات على الفحص الدموي الروتيني للمرضى الذين يعانون من داء السكري لمنع المضاعفات (Uko *et al.*, 2013)، كما يعاني مرضى السكري من النمط الثاني غالباً من اضطرابات التمثيل الغذائي للدهون والتي تؤدي الى تغير في مختلف المعلمات الكيميوحيوية مثل الكولسترول الكلي High-Density Lipoproteins ،Low-Density Lipoprotein (LDL) ،Total cholesterol (HDL) و الدهون الثلاثية Triglycerides (Tajima *et al.*, 2014).

### أهداف البحث (Aims of study):

تهدف الدراسة الحالية الى معرفة دور الحركيات الخلوية المولية للالتهاب والموت الخلوي المبرمج في إمرضيه داء السكري النمط الثاني بوساطة :

1. قياس مستويي البين الابيضاضي الثاني والعشرين والثالث والعشرين (IL-23 , IL-22) وتحديدتهما

باستخدام تقنية (ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) .

2. تقييم عملية موت الخلايا المبرمج Apoptosis للمرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني بواسطة قياس مستوى Fas و Fas Ligand بواسطة استخدام تقنية ELISA .
3. دراسة بعض المؤشرات الدموية و الكيموحيوية لمرضى السكري النمط الثاني ومدى تأثير داء السكري عليها.

# الفصل الثاني

استعراض المراجع

*Literature Review*

## 2 : استعراض المراجع Literature Review

## 1-2: داء السكري Diabetes Mellitus

داء السكري (DM) أحد أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً، وهو ناتج عن نقص في إفراز هرمون الأنسولين أو عدم إفرازه كلياً بسبب خلل في عمل البنكرياس، أو عدم استجابة الجسم للهرمون بشكل صحيح، مما يؤدي إلى عدم السيطرة على مستويات السكر في الدم، فيؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى أضرار طويلة المدى و اختلال وظيفي و فشل في مختلف الأعضاء خاصة العينين، والكلى، والأعصاب، والقلب والأوعية الدموية، فالسكري مرض مزمن معقد يتطلب رعاية طبية مستمرة مع استراتيجيات للحد من مخاطر ارتفاع السكر في الدم والسيطرة عليه (ADA, 2013).

يرتبط مرض السكري مع فئة من الأمراض الأيضية، والأعراض الرئيسية المرتبطة بهذه الأمراض هو ارتفاع مستويات السكر في الدم لفترة طويلة (Okur *et al.*, 2017)، قد يكون ارتفاع السكر في الدم بدون أعراض لسنوات عديدة ولكن مع استمرار ارتفاع نسبة الكلوكوز في الدم تظهر الأعراض المميزة مثل العطش، و كثرة التبول و فقدان الوزن (Jansson, 2014).

تحدث الإصابة بداء السكري بسبب عوامل عديدة منها النمو الكلي في عدد السكان، زيادة السمنة، و الوجبات الغذائية غير الصحية، و الوراثة، و التقدم في العمر و انماط الحياة المستقرة (Whiting *et al.*, 2011). كما يحدث السكري نتيجة لعوامل أخرى تؤدي لتحفيز المناعة الذاتية، وبالتالي حدوث تلف في خلايا بيتا في البنكرياس مما يؤدي إلى قصور في إفراز الأنسولين (ADA, 2017).

هناك نوعان رئيسان من داء السكري، داء السكري المعتمد على الأنسولين Insulin Dependent Diabetes Mellitus ويحدث بسبب تدمير خلايا المناعة الذاتية لخلايا بيتا في البنكرياس

مما يؤدي إلى نقص الأنسولين (Miceli and Conaldi, 2020)، و داء السكري غير المعتمد على الأنسولين Insulin-Independent Diabetes Mellitus و فيه لا يستطيع جسم المريض إنتاج الأنسولين أو استخدام الأنسولين الفعال (Lizcano and Guzman, 2014).

## 2-2 : تصنيف داء السكري Classification of Diabetes Mellitus

هناك أنواع عدة من داء السكري، وتقوم منظمة الصحة العالمية (WHO) والرابطة الأمريكية للسكري (ADA) بتصنيف هذه الأنواع وفقاً لمسببات المرض وليس وفقاً لشكل العلاج الى اربعة انواع (ADA, 2015).

### 1-2-2 : النمط الاول او داء السكري المعتمد على الانسولين - Type 1 of Diabetes or Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

وهو مرض مزمن يحدث بسبب انخفاض او عدم افراز الانسولين مما يؤدي إلى اعتماد المريض على حقن الأنسولين، غالباً ما يتم تشخيصه لدى الأطفال و المراهقين أو الشباب الذين تقل أعمارهم عن 35 عاماً (Diabetes Atlas, 2019). يعد هذا النمط من داء السكري أحد أمراض المناعة الذاتية Autoimmun diseases إذ تعمل المناعة الذاتية المتوسطة بالخلايا التائية للمفاوية T-cell mediated lymphocytes على قتل وتحطيم خلايا بيتا  $\beta$ -cells المسؤولة عن إفراز هرمون الأنسولين مما يسبب انخفاض أو عدم إفراز الأنسولين وتكون الخلايا المناعية اجساماً ذاتية مضادة للحامض الكلوتاميك الكاربوكسيللي (GAD antibody) لخلايا بيتا في جزر لانكرهانز (Rother, 2007).

كما ان النمط الاول من داء السكري (T1DM) يمكن ان ينتج من التفاعل بين العوامل الوراثية والجينية والبيئية (Groop and Pociot, 2014).



## 2-2-2 : النمط الثاني او داء السكري غير المعتمد على الانسولين or Type 2 of Diabetes

## Insulin-Independent Diabetes Mellitus

النمط الثاني او داء السكري غير المعتمد على الانسولين هو مرض متعدد العوامل وهذا النمط يعد الأكثر شيوعاً لداء السكري إذ يشكل حوالي (90-95%) من مجموع مرضى السكري في العالم (ADA, 2016). وعلى العكس من مرضى النمط الأول فان مرضى هذا النمط من داء السكري نادراً ما يحتاجون إلى الانسولين كعلاج، وغالبا لا يُشخص المرض إلا بعد مدة طويلة وحتى الأعراض السريرية تكون طفيفة لأن إرتفاع السكر في الدم يكون بصورة تدريجية، و يكون المرض مرتبطاً بصورة قوية مع السمنة، و تقدم العمر وتاريخ العائلة مع المرض (Abdullah *et al.*, 2012). يمكن اعتبار قصور خلايا بيتا في البنكرياس إلى جانب مقاومة الأنسولين Insulin Resistance أحد الاسباب الرئيسية التي تؤدي إلى تطور النمط الثاني من داء السكري (Leahy *et al.*, 2010). أن "مقاومة الانسولين" هي حالة تفشل فيها الخلايا من استخدام الأنسولين المعطى خارجياً أو المفرز داخلياً بشكل صحيح (Yaribeygi *et al.*, 2019). معظم المرضى الذين يعانون من هذا النوع من داء السكري يعانون من السمنة المفرطة، فالسمنة بحد ذاتها تسبب أو تزيد من مقاومة الأنسولين (Pagidipati *et al.*, 2020). في المراحل المبكرة من هذا النمط، يمكن تقليل ارتفاع السكر في الدم عن طريق مجموعة متنوعة من التدابير والأدوية التي من شأنها ان تحسن من حساسية الأنسولين أو تقلل من إنتاج الجلوكوز عن طريق الكبد (Ripsin *et al.*, 2009).

**3-2-2 : سكر الحمل Gestational diabetes**

يتم تعريف سكري الحمل على أنه اضطراب في تحمّل الكلوکوز Glucose tolerance يظهر أو يُشخّص للمرة الأولى اثناء الحَمَل (Kim *et al.*, 2002). يحدث في حوالي (2-5%) من جميع حالات الحمل و قد يتحسن أو يختفي بعد الولادة، سكري الحمل قابل للعلاج بالكامل لكنه يتطلب إشراف طبي دقيق طوال فترة الحمل، حوالي (20-50%) من النساء المصابات بسكري الحمل يصبين بمرض السكري من النمط الثاني في وقت لاحق من الحياة (Boussageon *et al.*, 2011).

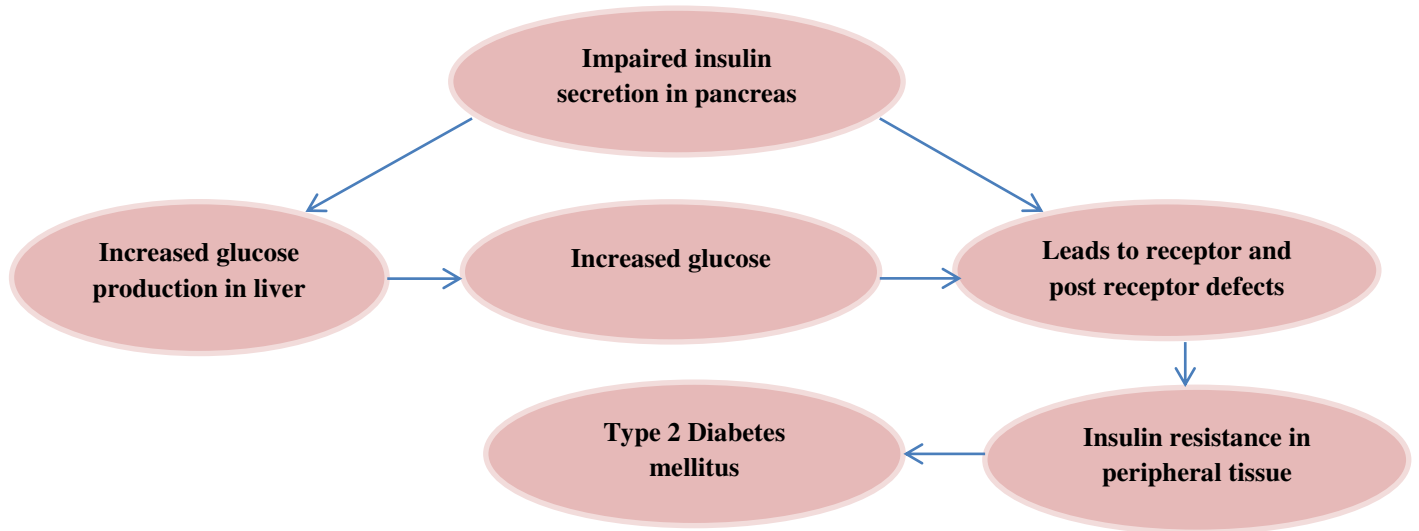
**4-2-2 : الانماط الأخرى من داء السكري Other specific types of diabetes**

تحدث الإصابة بهذه الأنماط نتيجةً لمسببات مرضية و عوامل وراثية مختلفة تؤثر بدورها على إفراز الانسولين، أو على مستقبل الانسولين كما أن هناك أنواعاً من الهرمونات تكون مضادة في عملها للانسولين وأن أي زيادة في هذه الهرمونات تقود إلى خطر الإصابة بداء السكري مثال الكورتيزول Cortisol والأبنفيرين Epinephrine، هرمون النمو Growth hormone، الكلوکاکون Glucagon (ADA, 2008)، كما قد يؤدي أي مرض يسبب أضراراً كبيرة للبنكرياس إلى مرض السكري مثل، التهاب البنكرياس المزمن و التليف الكيسي (Gale, 2010).

**3-2 : مسببات المرض Etiology of diseases****1-3-2 : مسببات داء السكري النمط الثاني Etiology of Type II diabetes**

يعتبر داء السكري النمط الثاني (T2DM) متلازمة ايضية غير متجانسة يحصل بسبب تفاعل العوامل الوراثية مع العوامل البيئية اضافة إلى نمط الحياة ومن الواضح أن هذه العوامل قد تختلف اختلافاً كبيراً بين الأفراد (Zhao *et al.*, 2011 ; Forouhi and Wareham, 2019).

يُعتقد أن العوامل الوراثية تؤثر في المقام الأول على وظيفة خلايا بيتا في البنكرياس، في حين أن العوامل البيئية مثل السمنة، عدم النشاط البدني، الأمراض القلبية الوعائية و استخدام كورتيكوستيرويد corticosteroid بشكل شبه دائم هي المسؤولة بشكل أساس عن مقاومة الأنسولين (Reinehr, 2013; (Alsahli and Gerich, 2010). تحدث هذه المقاومة بشكل رئيسي في خلايا العضلات والكبد والأنسجة الدهنية، ويتعامل البنكرياس مع هذه المقاومة عن طريق زيادة إنتاج الأنسولين من خلايا بيتا (Lars *et al.*, 2013). لكن مع مرور الوقت ينخفض إنتاج الأنسولين وعند تشخيص داء السكري النمط الثاني T2DM يكون البنكرياس قد فقد نصف قدرته على إنتاج الأنسولين مما يؤدي الى ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم (Johnston *et al.*, 2017). كما في الشكل (1-2)، ان الارتفاع المستمر للكلوكوز في الدم يؤدي إلى تلف كل من الأوعية الدموية الصغيرة microvascular و الأوعية الدموية الكبيرة macrovascular (Valencia and Florez, 2017).



الشكل (1-2): الفيزيولوجيا المرضية لداء السكري النمط الثاني T2DM (Ozougwu *et al.*, 2013).

## 4-2 : الوبائية Epidemiology

يعد داء السكري من الأمراض واسعة الانتشار في جميع أنحاء العالم و وفقاً لمنظمة الصحة العالمية، إرتفاع عدد الأشخاص المصابين بالسكري من 108 مليون شخص في عام 1980 إلى (422) مليوناً في عام 2014، وقد أرتفع معدل انتشار السكري بين البالغين فوق 18 عاماً من (4.7%) في عام 1980 إلى (8.5%) في عام 2014، وحسب تقديرات منظمة الصحة العالمية فأن مرض السكري سيكون السبب السابع الرئيسي للوفاة في عام 2030 (WHO, 2020).

بلغت وفيات النمط الثاني من داء السكري (4.6) مليون حالة وفاة في عام 2011 للأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين (30 و 79) وهو ما يمثل نسبة (8.2%) من الوفيات العالمية لجميع الأشخاص في هذه الفئة العمرية اي بمعدل يقدر بموت واحد كل سبع ثوان ( International Diabetes Federation, 2011). إن الانتشار العالمي المتزايد لمرض السكري (DM) حالة خطيرة و تؤثر بنسبة معينة على دخل وصحة المجتمع، ففي دول العالم العربي لوحظ أن أعلى نسبة لانتشار داء السكري النمط الثاني في المملكة العربية السعودية و بلغت (31.6%) تليها عُمان بنسبة (29%) والكويت بنسبة (25.4%) والبحرين بنسبة (25.0%) و الإمارات العربية المتحدة بنسبة (25.0%) ولوحظ أقل انتشار في موريتانيا بنسبة (4.7%) والصومال بنسبة (3.9%) في حين قدرت نسبة الاصابة بداء السكري النمط الثاني في العراق بنسبة (7.43%) (Meo et al., 2017).

يعد داء السكري من الأمراض الشائعة في العراق، إذ بينت دراسة أجريت في محافظة البصرة أن داء السكري يمثل مشكلة صحية رئيسية إذ يعتبر العراق من ضمن ستة دول في منطقة الشرق الأوسط

التي تمتاز بأعلى نسبة اصابة به و يتوقع أن يزداد عدد المصابين في العراق و خاصة النمط الثاني، و ذلك لارتباط داء السكري النمط الثاني بالصحة النفسية والبدنية والوظائف الاجتماعية واعتبار هذا المرض مشكلة صحة عامة (AL-Tukmagi and Moussa, 2014). و بحسب تقرير منظمة الصحة العالمية لعام 2016 فقد بلغت نسبة الإصابة بداء السكري بنمطيه الأول والثاني في العراق حوالي (13.2%) من مجموع السكان في حين كان عدد حالات الوفاة نتيجة مرض السكري (4%) من حالات الوفاة (WHO, 2016). كما بينت دراسة أجريت في الموصل أن داء السُّكري سجل معدل الانتشار بلغ (10.4%) (Mahjoob et al., 2018). رُيما تُعود هذه الوبائية العالية لداء السُّكري إلى التطور السريع في نمط الحياة وإلى العوامل البيئية المُختلفة (International Diabetes Federation, 2015).

## 5-2 : التشخيص Diagnosis

يتم تشخيص مرض السكر وفق المعايير التي وضعتها منظمة الصحة العالمية (WHO, 2011)، اذ يتم :

- قياس مستوى كلوكوز الدم أثناء الصيام لمدة ثماني ساعات على الأقل 126 مل غراما ديسي لتر) 7مليمول\ لتر) (Magliano et al., 2008).
- قياس مستوى كلوكوز الدم 200 ميلغرام اديسي لتر (11.1 مليمول\ لتر) وهذا يكون بعد ساعتين من تناول (75غم كلوكوز) (Barr et al., 2002).
- القياس العشوائي لمستوى كلوكوز الدم 200 ميلغرام\ ديسيلتر (11.1 مليمول \ لتر) إذ يجرى هذا القياس دون النظر إلى وقت آخر وجبة تم تناولها (Saudek et al., 2008).

- قياس نسبة الهيموغلوبين السكري HbA1c ( $\leq 6.5$ ) أيضا يعد احد الطرائق لتشخيص السكر (ADA,2010)، و الجدول (1-2) يوضح معايير تشخيص مرض السكري حسب منظمة الصحة العالمية .

الجدول (1-2): معايير تشخيص مرض السكري بحسب منظمة الصحة العالمية

HbA1C	سكر الصائم	الكلوكوز 2 ساعة	الحالة
%	ملي مول التتر(ملغم ادل)	ملي مول التتر(ملغم ادل)	وحدة القياس
6.0>	(110>)6.1>	(140>)7.8>	طبيعي
6.4-6.0	(126>) 7.0 and (116≤) ≤ 6.1	(140>)7.8>	ضعف نسبة السكر في دم الصائم
6.4-6.0	(126>) 7.0>	(140≤) 7.8	ضعف تحمل الكلوكوز
6.5≤	(126≤) 7.0	(200≤) 11.1≤	داء السكري

## 6-2: الأمراض المناعية لمرضى السكري النمط الثاني

### Immunopathogenesis in type II Diabetes

داء السكري النمط الثاني T2DM هو مرض التهابي ذاتي Autoinflammatory disease يحصل بسبب تفاعل العوامل البيئية مع العوامل الوراثية اضافة إلى نمط الحياة (Keating, 2015). و من المعروف أن عدداً من عوامل نمط الحياة مهمة في تطوير T2DM، واهمها السمنة، فالسمنة التي يسببها النظام الغذائي هي عامل خطر مهم في T2DM، اذ ان الأنسجة الدهنية تؤدي دوراً رئيسياً في تحريض الالتهاب فالإفراط في التغذية يؤدي الى تغيرات في التركيب الخلوي لهذه الانسجة مما يؤدي الى

انتاج الحركيات الخلوية المنشئة للالتهاب proinflammatory cytokines و chemokines (Esser *et al.*, 2014).

كما ان السمنة تحرض تعبير معقد التوافق النسيجي النوع الثاني (MHC class II) على الخلايا الشحمية، وبالتالي تنشط خلايا CD4 + T، وهذه الخلايا تؤدي دوراً مهماً في مقاومة الأنسولين، وهي تقسم إلى Th1 و Th17 (البائدة للالتهاب) و Th2 (المضادة للالتهابات) (Xiao *et al.*, 2016; Denge *et al.*, 2013). تنتج Th17 انترلوكين 22 (IL-22)، و هو المنتج الثاني بعد IL-6 و IL-23، وقد تبين أن البلاعم من الانسجة الدهنية يمكن أن تعبر عن مستقبل IL-22 (IL-22R) وتستجيب لـ IL-22 لإفراز المزيد من IL-1 $\beta$ ، مما يعزز التهاب الانسجة الدهنية (Zhao *et al.*, 2014). لذلك Th17 قد يؤدي دوراً بديلاً لكل من "الحماية" و "التدمير" في تطوير T2DM (Ip *et al.*, 2015).

خلايا Th1 و Th2 تُظهر بمجرد تنشيطها العديد من العلامات المهمة للالتهاب، مثل إطلاق كمية كبيرة من السايبتوكينات، ويمكن أن تنتج خلايا Th1 كل من (IFN- $\delta$ ) و (IL-2) و (TNF- $\delta$ )، مما يؤدي إلى تنشيط المناعة الخلوية والالتهابات المعتمدة على البلاعم Macrophages (Raphael *et al.*, 2015). فالبلاعم Macrophages هي خلايا التهابية رئيسة في الأنسجة الدهنية، وتزداد من (5-10%) في الأشخاص النحيفين إلى 50% في الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة (Boutens and Stienstra, 2016).

تطلق البلاعم Macrophages السايبتوكينات الالتهابية بما في ذلك TNF- $\alpha$  و IL-6 و IL-1 $\beta$ ، والتي تسهم في الالتهابات المحلية والجهازية اذ تعمل هذه الحركيات الخلوية كوسيط التهابي موضعي Local Inflammation تؤدي الى تنشيط الجهاز المناعي المتأصل Innate immune system

والعمليات الالتهابية لدى مرضى T2DM (Donath and Shoelson, 2011). و زيادة موت الخلايا المبرمج Apoptosis مما يؤدي إلى انخفاض كتلة خلايا بيتا و حدوث اختلال وظيفي فيها مسبباً ضعفاً في افراز الانسولين والذي يؤدي بدوره الى ظهور اعراض داء السكري النمط الثاني ( Maedler *et al.*, 2002; ) (Dinarello, 2011).

## 7-2: الحركيات الخلوية Cytokines

هي وسائط حركية بروتينية ذات سلاسل منخفضة الوزن الجزيئي ما يقارب (25 kD)، وتعد أداة وصل مهمة بين الخلايا المناعية وخلايا الجسم، وتنتشر في كل مظاهر الاستجابة المناعية المتكيفة و المتأصلة قبل الالتهاب وبعده لحث المضيف على التفاعل بشكل دائم مع الممرضات ( Rajeswari and Swaminathan, 2016)، تمتاز الحركيات الخلوية بعدة صفات هي:

1. متعددة النمط المظهري Pleiotropy : حركي خلوي واحد يعمل على أنواع مختلفة من الخلايا ويحفز استجابات مختلفة
  2. التكرار Redundancy : نوعين أو أكثر من الحركيات الخلوية تنتج استجابات مناعية متشابهة
  3. التآزر synergy : يكون تأثير الحركيات الخلوية مشترك
  4. التضاد Antagonism : يكون تأثير الحركيات الخلوية مضادة لحركيات خلوية أخرى
- (Audarya *et al.*, 2017).

يتم انتاج الحركيات الخلوية من قبل مجموعة واسعة من الخلايا البيض Leukocytes وغير البيض Non leukocytes لتكون بمثابة اتصالات من خلية واحدة إلى أخرى وكذلك تعمل على



تمايز خلايا المناعة المؤثرة و تكاثرها، كما تتوسط الحركيات الخلوية الالتهابات التي تحدث في مواقع مختلفة والالتهابات الجهازية اذ تكون ذاتية الافراز من الخلايا المناعية Autocrine أو تفرز من خلايا مناعية لتؤثر على الخلايا المجاورة لها Paracrine أو تفرز لتؤثر على خلايا الجسم الاخرى Endocrine (O'Shea *et al.*, 2019).

تعتبر الخلايا المستهدفة بالسايوتوكين عن مستقبلات عالية التقارب في الغشاء الخلوي بعد ربط السايوتوكين، تؤدي المستقبلات إلى إشارات داخل الخلايا مما يؤدي إلى تعديلات في النسخ الجيني وبالتالي تعدل السايوتوكينات التكاثر والتمايز وتحفز أو تعدل وظائف هذه الخلايا (Berraondo *et al.*, 2019).

تشمل الحركيات الخلوية أنواعاً متعددة منها :

- الحركيات اللمفية Lymphokines التي تنتج من الخلايا اللمفية Lymphocytes
- الحركيات الوحيدة Monokines التي تنتج من الخلايا الوحيدة Monocytes
- الأنترفيرونات Interferons ألفا، بيتا وكاما التي تنتج في حالة الأصابات الفيروسية
- عوامل تحفيز النمو Colony stimulating factors والتي تدعم نمو الخلايا وتكاثرها
- الكيموكينات Chemokines وهي وسائط خلوية و عامل جذب كيميائي
- الأنترلوكينات Interleukines (Silk and Margolin, 2019).

يعتمد الجهاز المناعي وظيفياً وبشكل كبير على الحركيات الخلوية، إذ تشكل دوراً فعالاً في الدفاع عن الجسم ضد المكروبات، و يؤدي بعض منها دوراً مهماً في أمراض المناعة الذاتية أو نقص المناعة، و تنشأ

أغلب الحركيات الخلوية من الخلايا البطانية Endothelial cell و من الخلايا للمفاوية التائية المساعدة (CD4)+ T Helper lymphocyte، كما يتم تحفيز و تمايز الخلايا للمفاوية البائية والتائية B and T lymphocyte و الخلايا المكونة للدم Hematopiotic cells بواسطة الحركيات الخلوية (Menachem – zidon *et al.*, 2011).

## 1-7-2 : الأنتروكينات Interleukins

أطلق مصطلح البين الابيضاضي او الأنتروكين Interleukin لأول مرة عام 1979 لوصف عدد من الجزيئات التي تنتجها الخلايا البيضاء leukocyte، و يشار لها أحياناً بأسم للمفوكينات lymphokines ؛ لأنها تنشأ أيضاً من الخلايا للمفاوية lymphocytes (Aarden *et al.*, 1979).

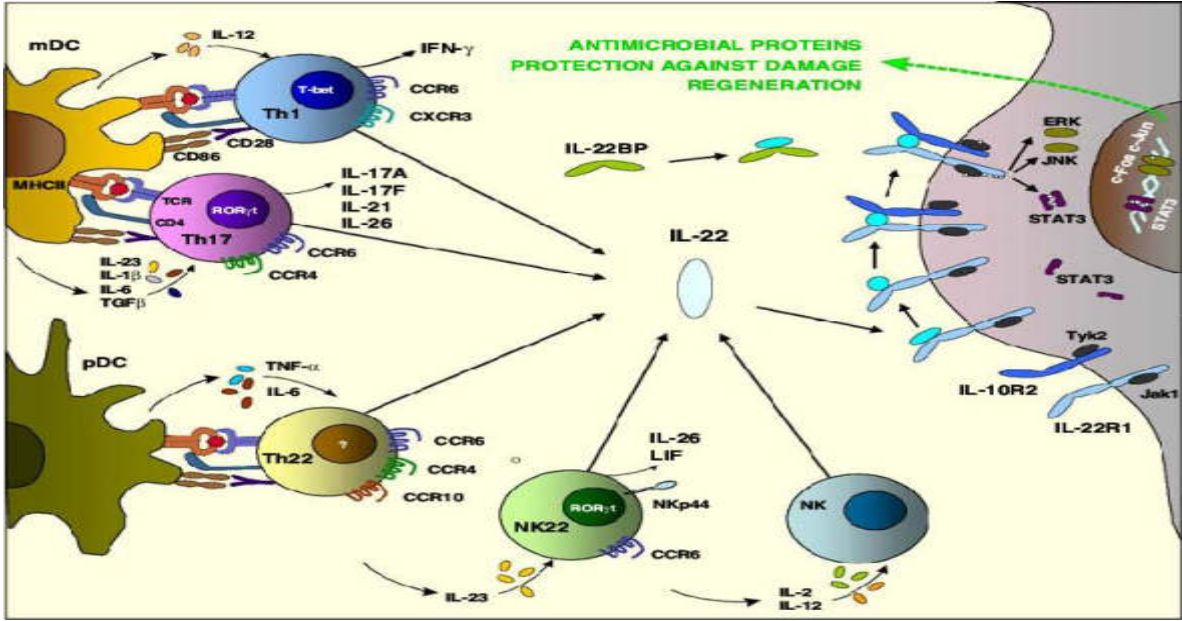
الانتروكينات Interleukins هي أحد أفراد عائلة الحركيات الخلوية Cytokines تعمل هذه الأنتروكينات بوصفها اداة ربط بين خلايا الجهاز المناعي المختلفة من جهة و بين الجهاز المناعي، و خلايا الجسم الأخرى من جهة أخرى إضافة إلى مساعدة الجهاز المناعي في أداء وظيفته المناعية، تعرف الأنتروكينات بأرقام متسلسلة مثل IL-1 , IL-2 , IL-3.... الخ، تقوم بإنتاجها العديد من الخلايا المناعية مثل الخلايا الملتهمه Macrophages والخلايا للمفاوية البائية B-lymphocyte التي تنتج IL-1 و الخلايا للمفاوية التائية T-lymphocyte التي تنتج كل من IL-6 , IL-4 , IL-3 , IL-2، كما تنتج الأنتروكينات من خلايا الدم البيضاء وهذه الخلايا تقوم بطرد أو تدمير البكتريا والمواد الضارة التي تدخل الجسم (Brocker *et al.*, 2010).

تعمل الأنترلوكينات معاً و تحدث سلسلة من ردود الأفعال التي من شأنها أن تسلح الخلايا البيضاء leukocyte في الجسم ضد المرض والجروح ودخول البكتريا اذ تقوم الخلايا البيضاء بالكشف عن توافر البكتريا في موقع الإصابة وبعدها تقوم هذه الخلايا بإطلاق IL-2 والذي بدوره يعطي إشارة لخلايا دم بيضاء أخرى تدعى الخلايا التائية T- cells اذ تقوم بإطلاق IL-2 والكيميائيات المشابهة مثل IL-6 و التي تقوم بالدفاع عن الجسم عن طريق تحفيز مختلف خلايا الجهاز المناعي (Commins *et al.*, 2010).

### 1-1-7-2 : البين الابيضاضي الثاني والعشرون ( Interleukines – 22 )

البين الابيضاضي 22 هو عضو في عائلة IL-10 يتم تحريره بواسطة خلايا الجهاز المناعي التكيفي والفطري، بما في ذلك عدة أنواع عدة من الخلايا CD8+ T lymphocytes , CD4+ , خلايا Th22، Th1، Th17، خلايا NK، (NK-22)، الخلايا التائية القاتلة NKT، والخلايا المحفزة للأنسجة للمفاوية (Rutz *et al.*, 2013). على الرغم من أن IL-22 يحتوي على 22% من التماثل مع IL-10، غير ان IL-22 له أدوار متناقضة في الالتهاب بخلاف التأثيرات المضادة للالتهابات لـ IL-10 (Sonnenberg *et al.*, 2010) كما في الشكل (2-2).

تم تعريف IL-22 في البداية على أنه انترلوكين مؤيد للالتهابات قادر على إنتاج المواد المتفاعلة في المرحلة الحادة بواسطة خلايا الكبد، لكن من ناحية أخرى IL-22 يمكن أن يؤدي دوراً وقائياً اذ يتوسط في حماية وتجديد الانسجة الظهارية كما في التهاب الكبد الحاد اذ يحمي خلايا الكبد في اثناء الالتهاب، كما يؤدي دوراً وقائياً في نماذج مختلفة من مرض التهاب الأمعاء (Zhao *et al.*, 2017; Cobleigh and *et al.*, 2016; Robek, 2013).



الشكل (2-2): المصادر الخلوية لل IL-22 والخلايا المستهدفة وتأثيراته (Wolk *et al.*, 2010)

mDC; myeloid dendritic cell

pDC; plasmacytoid dendritic cell

يتطلب IL-22 وجود سلاسل مستقبلات IL-22R وسلاسل مستقبلات IL-10R2، و هما عضوان من عائلة Class II Family Cytokine Receptor (CRF2)، يستخدم IL-22 مسار تحويل إشارة Jak-STAT، مما يؤدي إلى فسفرة الكينازات Jak1 و Tyk2 وعوامل النسخ Stat1 و Stat3 و Stat5.. وعند تنشيط شلالات إشارات Stat3 يحفز الساييتوكين مسارات تكاثرية و مضادة للاستماتة، بالإضافة إلى جزيئات مضادة للميكروبات، تساعد على منع تلف الأنسجة وتساعد في إصلاحها (Agha Seyed Hosseini *et al.*, 2015).

تطورت معرفة بيولوجيا IL-22 بسرعة منذ اكتشافه في عام 2000، و بخلاف معظم الساييتوكينات التي تستهدف الخلايا المكونة للدم، فإن التأثير الرئيسي لـ IL-22 هو على الخلايا الظهارية والأورام الليفية

في الأنسجة المتنوعة مثل الرئة، و الكبد، و الكلى، و الغدة الصعترية، والبنكرياس، و الثدي، و الأمعاء والجلد (Dudakov *et al.*, 2015).

يشمل الدور البيولوجي الرئيسي لـ IL-22 زيادة المناعة الفطرية Innate immunity والحماية من التلف وتعزيز التجدد و يمكن أن يؤدي IL-22 دورًا وقائيًا أو ممرضًا في الأمراض الالتهابية المزمنة اعتمادًا على طبيعة الأنسجة المصابة (Eyerich *et al.*, 2017). يمكن لـ IL-22 تحفيز التعبير عن البروتينات المضادة للالتهابات في مواقع الالتهاب، مثل IL-11 و follistatin التي يمكن أن تحمي ضد تلف الأنسجة وتنظيم الالتهاب والمناعة الذاتية، وفي الوقت نفسه يمكن لـ IL-22 أيضًا تحفيز التعبير عن السايوكينات المنشئة للالتهابات Pro-inflammatory cytokines مثل IL-1، IL-6، IL-8 و الكيموكينات Chemokines التي قد تؤدي إلى تفاقم عملية الالتهاب (Wolk and Sabat, 2006). وقد أدى ذلك إلى استنتاجات متضاربة حول ما إذا كان IL-22 هو حامي للأنسجة أو مؤيد للالتهابات، على الرغم من أن هذين الخيارين لا يستبعد أحدهما الآخر إذ ان تحفيز بقاء الخلايا الظهارية وانتشار وإنتاج مضادات الميكروبات الفطرية في أثناء تلف الأنسجة الحاد يمكن أن يكون وقائيًا، في حين أن الإفراط في التعبير المزمن لـ IL-22 في أنسجة صحية أخرى يمكن أن يؤدي إلى فرط التكاثر وإنتاج chemokines وإشارات التهابية أخرى والتجنيد اللاحق لخلايا المستجيب المرضي في الأنسجة الملتهبة، وعليه فان IL-22 يعمل كسيف ذي حدين، مع ميزات مضادة وبائدة للالتهابات كما إنه لا يؤدي فقط إلى حدوث الأمراض ولكنه أيضًا يسهم في علاج الأمراض الالتهابية المزمنة مثل T2DM (Mühl, 2013; Zheng and Li, 2018). يمكن أن تكون التأثيرات المرضية المحتملة لـ IL-22 مرتبطة بالانترلوكينات الأخرى التي يتم التعبير عنها بوساطته فكل من IL-17 و IL-19 لهما تأثيرات مضافة مع IL-22 في الحث على إنتاج

جزيئات التهابية أخرى، كما في التهابات الغشاء المخاطي للفم، والصدفية، و التهاب الكبد المزمن و داء السكري (Sonnenberg *et al.*, 2010).

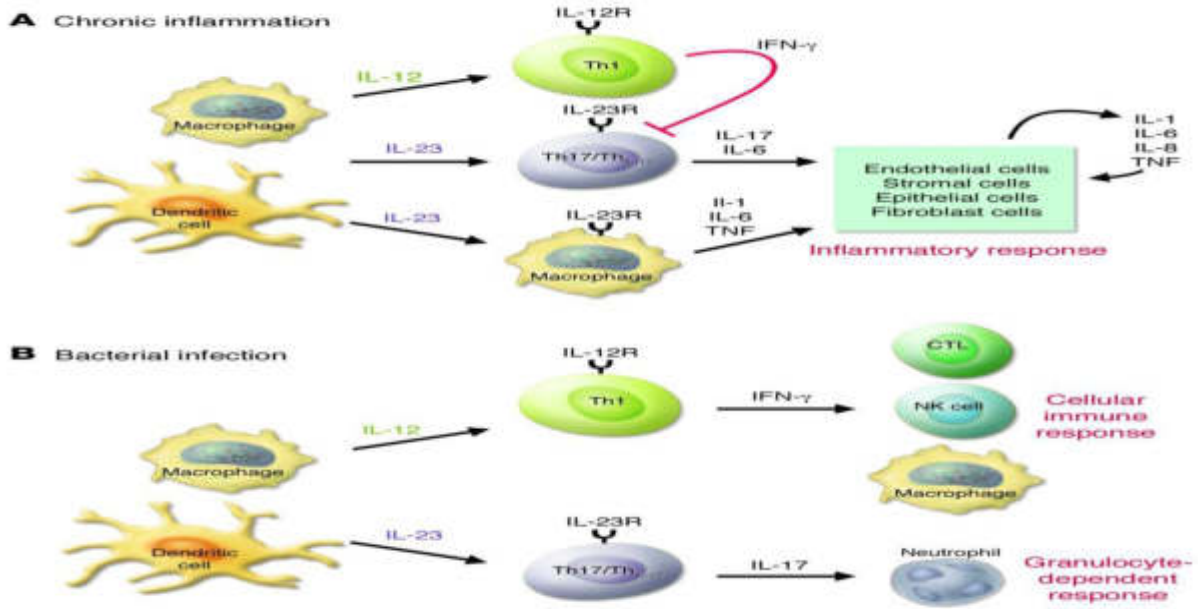
يعد IL-22 عامل خطر في T2DM اذ يمكن ان يعزز التهاب الأنسجة الدهنية المزمنة من خلال التداخلات المحلية المؤيدة للالتهابات المستقلة عن عرض المستضد اذ تتراكم الخلايا التائية المنتجة لـ IL-17 و IL-22 في الأنسجة الدهنية في الأشخاص الذين يعانون من السمنة المقاومة للأنسولين (Fabbrini *et al.*, 2013). ازدياد كمية الخلايا الليمفاوية التائية T cells المؤيدة للالتهابات التي تنتج IFN- $\gamma$  ، IL-17 و IL-22 يمكن ان تؤدي الى احداث نمط بادئ للتهاب (Bertola *et al.*, 2012). .  
تشارك هذه السايبتوكينات المؤيدة للالتهاب بشكل حاسم في تغيير الانسجة الدهنية مما يؤدي الى تدهور استتباب الكلوكونز، كما ان تراكم البلاعم في الانسجة الدهنية يعزز من انتاج IL-22 و IL-17 بواسطة خلايا CD4+T اذ تعبر البلاعم عن مستقبلات IL-22 و IL-17 مما يجعلها حساسة لـ IL-22 و IL-17 (Dalmas *et al.*, 2014).

IL-22 بدوره يسهم في تغيير بيولوجيا الأنسجة الدهنية في مرضى السكري النمط الثاني عن طريق زيادة الإنتاج المحلي لـ IL-1 $\beta$ ، من خلال حث نسخ pro- IL-1 $\beta$  من خلال مسارات C-Jun في البلاعم مما يؤدي الى تحسين انتاج IL-1 $\beta$  بواسطة بلاعم الانسجة الدهنية والذي يعزز بدوره من انتاج IL-22 و IL-17 بشكل متبادل في الانسجة الدهنية لوجود مستقبلات IL-22 و IL-17 على الخلايا الدهنية وعليه كل من IL-1 $\beta$  و IL-17 و IL-22 يعزز الاستجابات المضادة للدهون ومقاومة الأنسولين في الخلايا الدهنية التي تُسهم في تطوير مرض السكري النمط الثاني وخاصة في الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة (Witte *et al.*, 2010; Zenewicz and Flavell, 2011).

كما أن خلايا بيتا في البنكرياس مثل الخلايا الأخرى لها اليات دفاع خلوية قوية تسهم في الدفاع ضد العدوى (في الغالب الفيروسية) و التي تؤدي إلى التهاب موضعي وهذا الالتهاب يؤدي إلى مقاومة الانسولين وخلل في خلايا بيتا البنكرياس، إذ أشارت نتائج الدراسات إلى أن الانتزوكينات البادئة للالتهاب ومنها (IL-17A) تشارك في عملية التهاب داء السكري النمط الثاني ولها اثر فاعل في تسبب هذا النمط ( Chen *et al.*, 2016 ; Randow *et al.*, 2013 ). في حين أظهر ( Guo *et al.*, 2016 ) أن مستويات المصل IL - 22 و أعداد الخلايا الليمفاوية (Th22)، على التوالي تزداد في حالات الإصابة الجديدة لمرضى T2DM، فقد افترض أن IL - 22 قد يؤدي أدوارًا رئيسية في الحماية من T2DM و زيادة تعبيره في بداية المرض قد يكون استجابة مناعية طبيعية لتجنب حدوث T2DM.

### 2-1-7-2 : البين الابيضاضي الثالث والعشرون ( Interleukins – 23 )

البين الابيضاضي 23 عضو في عائلة IL-12 ذو خصائص منشئة للالتهابات يتم إنتاجه بشكل رئيسي من قبل الخلايا المقدمة للمستضد (Antigen presenting cells (APCs)، يتم التعبير عن مستقبل IL-23 بواسطة العديد من الخلايا المناعية الفطرية والمتكيفة، بما في ذلك الخلايا اللمفاوية الفطرية من المجموعة الثالثة (ILC3)، العدلات Neutrophils، وخلايا  $T \gamma\delta$  ، والخلايا Th17 والخلايا القاتلة الطبيعية (NKT) كما في الشكل (2-3)، يعمل IL-23 على تنظيم الوظائف المختلفة للخلايا المستجيبة الحاسمة للاستجابات الوقائية للمضيف ولكنه متورط أيضًا في العديد من الأمراض الالتهابية المزمنة (Hasegawa *et al.*, 2016; Lupardus and Garcia, 2008).

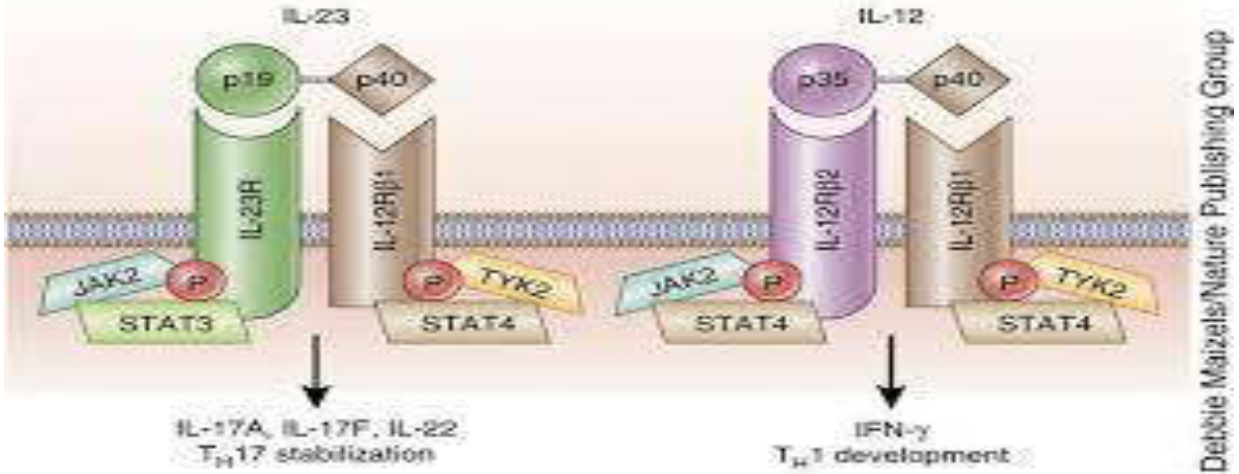


الشكل (2-3) : مصادر IL-23 (Teng *et al.*, 2015)

يتألف IL-23 من الوحدة الفرعية p19 ترتبط مع الوحدة الفرعية IL-12p40، تُظهر الوحدة الفرعية IL-23p19 تجانساً بنسبة 70% بين الإنسان والفأر، وترتبط ارتباطاً وثيقاً بالهيكل مع IL-12p35 (Bloch *et al.*, 2018; Oppmann *et al.*, 2000).

يُنشط IL-23 الطيف نفسه من ( محولات الإشارة (Janus kinase (Jak، منشطوا النسخ (Stat) جزيئات الإشارة مثل: Jak2 و Tyk2 و Stat1 و Stat3 و Stat4 و Stat5) للـ IL-12 ومع ذلك، فإن IL-23 يحث على فسفرة قوية لـ Stat3 وتنشيط ضعيف نسبياً لـ Stat4، في حين أن العكس صحيح بالنسبة لـ IL-12 (Oppmann *et al.*, 2000; Parham *et al.*, 2002). تعمل إشارة IL-23 على تنشيط نسخ مختلف جينات السايوتوكينات المستجيبة بما في ذلك IL-17A و IL-17F و IL-22 و IFN-γ (Floss *et al.*, 2013) كما في الشكل (2-4).





الشكل (4-2): IL-23 و IL-12 ، ومستقبلاتها ومسارات الإشارات النهائية (Iwakura and Ishigame,2006)

التأثيرات البيولوجية الرئيسية لـ IL-23 تتكون من تحفيز عرض مولد الضد بواسطة DCs، حيث يعمل IL-23 على تمايز خلايا Th17 في سياق مؤيد للالتهابات وخاصة في وجود IL-6 و TGF-IL، تنتج خلايا Th17 المنشط IL-17A و IL-17F و IL-6 و IL-22 و TNF- $\alpha$  و GM-CSF، تعبر البلاعم الالتهابية عن IL-23R ويتم تنشيطها بواسطة IL-23 لإنتاج IL-1 و TNF- $\alpha$  و IL-23 نفسها، تحدد هذه التأثيرات IL-23 على أنه سايتوكين مركزي في المناعة الذاتية وهدف علاجي واعد للعلاجة للأمراض الالتهابية (Duvallet *et al.*, 2011).

يلعب IL-23 أيضًا دورًا في درجات خفيفة من الالتهاب المرتبط بالنمط الثاني من داء السكري (Vieira *et al.*, 2011). إذ بينت الدراسات أن IL-23 هو مشارك رئيسي في التنظيم المركزي للآليات الخلوية التي تشارك في الالتهاب ففي حالة الالتهابات، تحفز المستضدات الخلايا التغصنية Dendritic cells، والبلاعم إنتاج IL-23 الذي يحفز إنتاج IL-1 وعامل النخر الورمي (TNF- $\alpha$ ) في

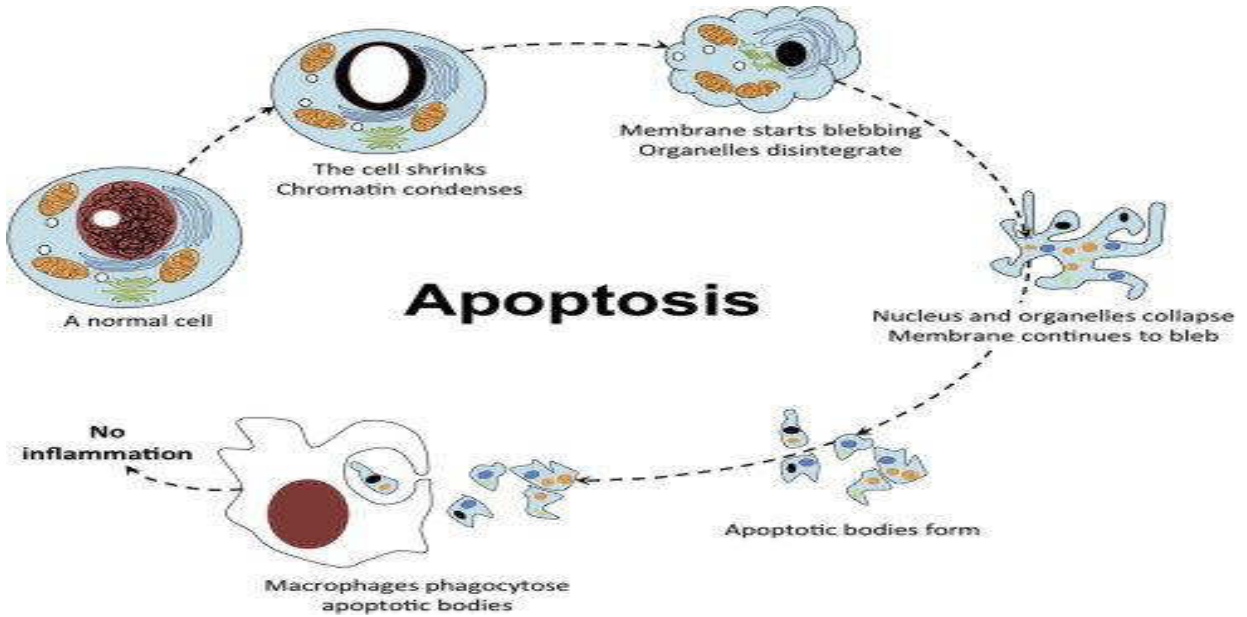
مسار autocrine /paracrine (Iwakura and shigame, 2006). كما يزيد من إنتاج IL-6 الذي يحث على مقاومة الانسولين في الجسم الحي (Rotter et al., 2003).

كما يعمل IL-23 على خلايا CD4 + T عن طريق تحويلها إلى خلايا Th17 المنتجة لـ IL-17، خلايا (Th17) لها دور مهم في تطور داء السكري عن طريق حث إنتاج الحركيات الخلوية Cytokines بواسطة ميكانيكيات مباشرة تتمثل من خلال فعالية الخلايا التائية السمية T-cytotoxic، اما دورها غير المباشر فيكون من خلال الفعالية والوظيفة المؤثرة للخلايا المنشئة للالتهاب الأخرى Proinflammatory cells مما يؤدي إلى تحطم خلايا بيتا المنتجة للأنسولين (Eberl, 2016; Costa et al., 2013). فهذه الحركيات الخلوية الالتهابية المتعددة بما في ذلك IL-23 تحفز الإجهاد التأكسدي في خلايا بيتا  $\beta$ - Cells في جزر البنكرياس لمرضى T2DM (Abbasi et al., 2012). علاوة على ذلك تم العثور على تعبير mRNA لـ IL-23 في الدم الكامل لمرضى T2DM بشكل ملحوظ في الفئة العمرية الأعلى مما قد يشير إلى أن خلايا Th17 من المحتمل أن يتم تنظيمها فقط في مرضى السكري في الأعلى سنًا (Hasnain et al., 2014).

## 8-2 : الموت الخلوي المبرمج Apoptosis

موت الخلايا المبرمج Apoptosis عملية منظمة للغاية وضرورية لنمو الكائنات الحية متعددة الخلايا وبقائها إذ تساعد الجسم في التخلص من الخلايا الزائدة أو التي يحتمل أن تكون ضارة والتي لديها طفرات متراكمة أو تصاب بمسببات الأمراض (Redza and Averill, 2016). يؤدي موت الخلايا المبرمج إلى انشطار الخلية ذاتها إلى عدد من القطع تسمى أجسام الموت المبرمج للخلايا أو الأجسام الاستماتية

Apoptotic Bodies اذ تكون محاطة تماماً بالغشاء النووي مما يحمي الخلايا المجاورة من المواد الضارة التي تحتويها هذه الخلية الميتة، وتكتمل هذا العملية المتقنة بابتلاع الخلايا البالعة الكبيرة Macrophages لهذه الخلية الميتة (Abou-Ghali and Stiban, 2015) كما في الشكل (5-2).



الشكل (5-2) : موت الخلايا المبرمج (Abou-Ghali and Stiban, 2015)

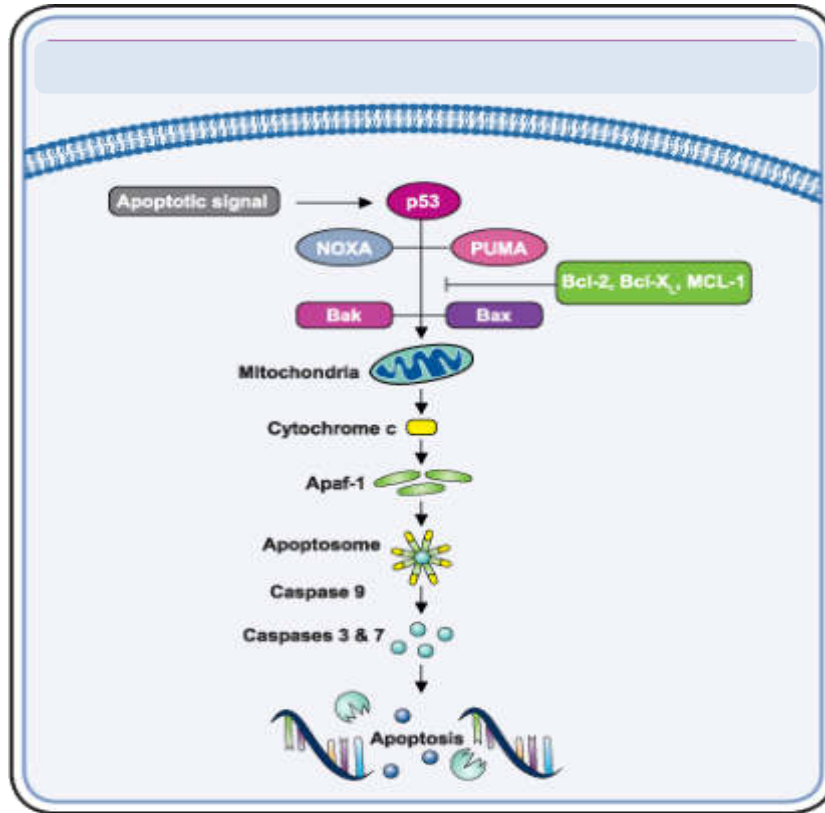
إن مسارات موت الخلايا المبرمج معقدة للغاية، وتم وصف نوعين من المسارات الاستماتية وهي المسار الداخلي والخارجي (مستقبل الموت) والتي تشتمل على عدد من البروتينات، كما تم التعرف على مسار آخر للاستماتة والذي يتضمن perforin / granzyme-A or B (الذي يتم انتاجه بواسطة الخلايا الليمفاوية التائية السامة و خلايا NK)، لقد وجد أن موت الخلايا المبرمج الناجم عن Granzyme هو مسار مستقل عن Caspase (Martinvalet *et al.*, 2005).

جميع المسارات الثلاثة تتحد في نفس النقطة مما يؤدي إلى موت الخلية من خلال تنشيط كل من caspase-3/7 متبوعًا بانكماش الخلية، وتكثيف الكروماتين وتفتت DNA الكروموسومي، وتدهور البروتينات النووية وكذلك البروتينات الهيكلية يتبعها موت الخلية بسبب نشاطها التحليلي للبروتين وبالتالي يؤدي إلى الموت السريع للخلايا (Elmore, 2007).

## 1-8-2 : المسار الداخلي Intrinsic pathway

يعرف أيضا بمسار الماييتوكوندريا Mitochondrial pathway إذ ينشط هذا المسار استجابةً إلى الإشارات المرسلّة نتيجة لتعطيم DNA أو فقدان الخلية قابليتها على البقاء أو الضغط على الخلية حيث تتحرر في البداية بروتينات أولية للموت pro-apoptotic proteins من الماييتوكوندريا لتنشيط البروتينات المحللة caspase ثم يحدث apoptosis (Lessene *et al.*, 2008). يبدأ هذا المسار عندما تؤثر البروتينات المرتبطة بهذه العملية على الماييتوكوندريا بطرق متعددة، قد تؤدي إلى تضخم الماييتوكوندريا من خلال تكوين مسامات في غشائها، أو قد تزيد من نفاذية غشاء الماييتوكوندريا والتسبب بتسرب بروتينات الماييتوكوندريا المعروفة بـ Second Mitochondria-derived Activator of Caspases (SMACs) إلى العصارة الخلوية للخلية، ترتبط تلك البروتينات بالبروتينات التي تمنع موت الخلية (بروتين Bcl-2) مما يؤدي إلى تنشيطها، وتحرير cytochrome c مع العوامل الأخرى المستحثة للموت مثل تحرر بروتين Apaf-1 (Apoptotic proteins activating factor 1)، من الغشاء الخارجي للماييتوكوندريا و هذه العوامل تكون apoptosomes و الذي بدوره ينشط caspase-9 بالإضافة إلى تنشيط caspases-3 و caspase-7 التي تعمل على تكسر البروتين، إن تنشيط caspases يؤدي إلى فعالية تحلل عالية

للبروتين وبالنهاية إلى هضم التراكيب البروتينية الأخرى في السايٲوبلازم، وتحطيم كروموسوم DNA مما يسمح بالتالي لعملية الاستماتة بالحدوث ومن ثم حدوث عملية البلعمة phagocytosis ( Hassen *et al.*, ) (2012) كما في الشكل (6-2).



الشكل (6-2) : المسار الداخلي للموت المبرمج (Tomita, 2016)

Bcl-xL; B-cell lymphoma-extra large Bak; Bcl-2 homologous antagonist/killer

## 2-8-2: المسار الخارجي Extrinsic pathway

يعرف أيضا بمسار مستقبلات الموت Death receptor pathway ويتم تنشيط هذا المسار من

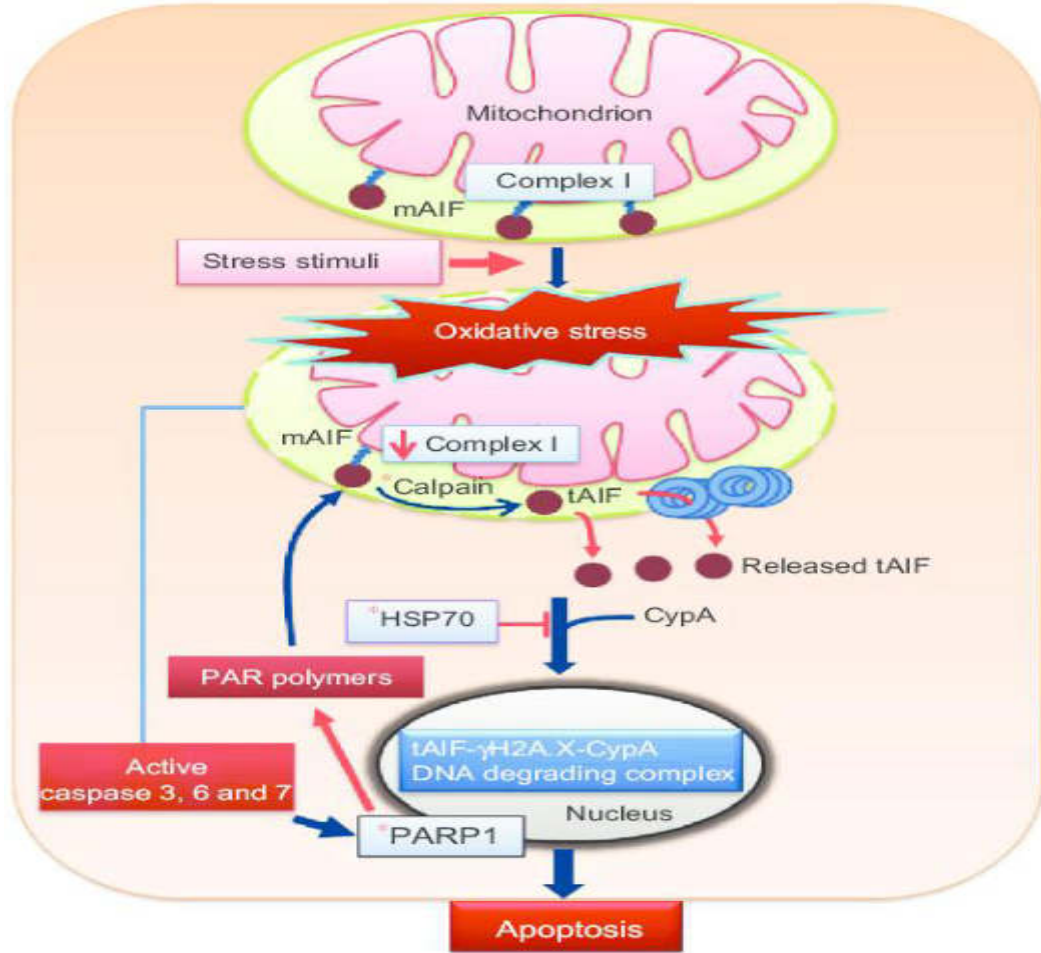
خلال تنشيط ما يدعى بمستقبلات الموت Death Receptors وهي مستقبلات خلوية سطحية تقوم بنقل

اشارات الموت بعد ارتباطها بربيطاتها الخاصة Ligands و من هذه المستقبلات Fas و TNF حيث ترتبط مع منشطات الموت Death Activators (TNF -  $\alpha$  و Fas ligand) (Elmore, 2007).

يتم تنشيط Fas و TNFR من خلال ارتباطها مع FasL و TNF مما يؤدي الى تشكيل معقد اشارة حث الموت (DISC) Death Induction Signaling Complex، والذي يتكون من جزيء محول Fas Associated Death Domain (FADD) و Fas Associated Death Domain (FADD) فمع تشكيل DISC، يتم تنشيط caspase-8 و caspase-10 و من ثم تحطيم DNA وتكوين عملية البلعمة، فمثلاً عندما تميز الخلايا التائية السمية T-cytotoxic الخلايا المصابة المستهدفة فإنها تؤدي الى إنتاج FasL بكميات أكثر على سطحها و الذي بدوره يرتبط مع الخلية المصابة المستهدفة عن طريق الارتباط مع Fas الموجود على سطحها مما يؤدي الى تنشيط موت الخلايا المبرمج Apoptosis و موت الخلية المصابة أو المتضررة (Alberts *et al.*, 2013).

### 3-8-2 : مسار العوامل المحفزة لموت الخلايا المبرمج Apoptosis-Inducing Factor

يعد Apoptosis-Inducing Factor (AIF) بروتيناً طبيعياً متوافراً في الفراغ الداخلي بين أغشية المايكوندريا، يتحرر من المايكوندريا (كما في تحرر cytochrome c في المسار الأول) ثم يهاجر الى النواة وبعدها يرتبط ب DNA وبالتالي يؤدي الى حدوث عملية موت الخلية Apoptosis، كما ان AIF المنطلق في السيتوبلازم يمكن أن يعمل على ميثوكوندريا أخرى مما يزيد من نفاذيتها ويعزز زيادة إطلاق AIF (Liang *et al.*, 2019). هذا المسار ليس مهماً للخلايا جميعها ولكنه مهم في خلايا معينة فقط مثل الخلايا العصبية و بعض خلايا الورم (Norberg *et al.*, 2008) وكما في الشكل (2-7).



الشكل (7-2) : مسار العوامل المحفزة لموت الخلايا المبرمج (Natarajan and Becker, 2012)

mAIF ; mitochondria AIF    HSP70; Heat Shock Protein 70

#### 4-8-2 : مستقبلات الموت الخلوي Death receptors Fas and Fas Ligand

فاس Fas هو مستضد سطحي ينتمي إلى عائلة مستقبلات عامل التنخر الورمي TNF تم تحديد Fas

لأول مرة باستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة Monoclonal Antibody المتولدة عن طريق

تحصين الفئران مع خط الخلية FS-7 و هكذا فإن اسم Fas مشتق من المستضد السطحي FS-7

.(Nagata, 2004)

يحرص Fas إشارة استماتة عندما يرتبط بـ Fas ligand (FasL) وهو بروتين غشائي من النوع الثاني ينتمي إلى عائلة TNF مما يؤدي الى موت الخلايا المبرمج للخلية، كما ان تفاعل مستقبلات Fas و FasL يؤديان دوراً مهماً في السيطرة على توازن الخلايا المناعية (Yamada *et al.*, 2017).

ترتبط مستقبلات Fas و FasL مع مسارات الاستماتة ومسارات الإشارات التنظيمية في الأنسجة الحشوية و الجهاز المناعي للدم، فالإشارات الاستماتية بوساطة Fas و FasL هي واحدة من الآليات الرئيسية السامة للخلايا التي تستخدمها الخلايا المناعية لقتل الخلايا الداخلية ومسببات الأمراض الخارجية، وبهذه الصفة فإن آليات المستجيب المنتشر في كل مكان لموت الخلية إلى جانب perforin / granzyme هي وسيطات مباشرة لإصابة خلايا، كما يعد تفاعل Fas / FasL آلية تأثير شائعة لاستماتة خلايا بيتا و إصابات الجزر تحت الظروف الالتهابية و التشكيل الفسيولوجي للتوازن المناعي ( Yolcu *et al.*, 2017).

تشير العديد من الدراسات إلى أن تراكيز عالية من الجلوكوز والأحماض الدهنية الحرة اضافة الى عوامل أخرى تؤثر في تكاثر خلايا بيتا و استماتة الخلايا ووظيفتها (Oh *et al.*, 2018).

في الآونة الأخيرة، تبين أن مسار Fas / FasL مرتبط بمقاومة الأنسولين وداء السكري من النمط الثاني T2DM (Tomita, 2016). إذ ان زيادة إفراز Fas يسهم في ضعف حساسية الأنسولين وضعف الأنسجة الدهنية في السمنة، في حين أن فقدان الوزن يقلل من تعبيره، اضافة الى ذلك فإن حذف الخلايا الشحمية الخاصة بـ Fas أدى إلى تحسين حساسية الأنسولين وتخفيف التهاب الأنسجة الدهنية في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي عالي الدهون (Wueest *et al.*, 2010; Blüher *et al.*, 2014).

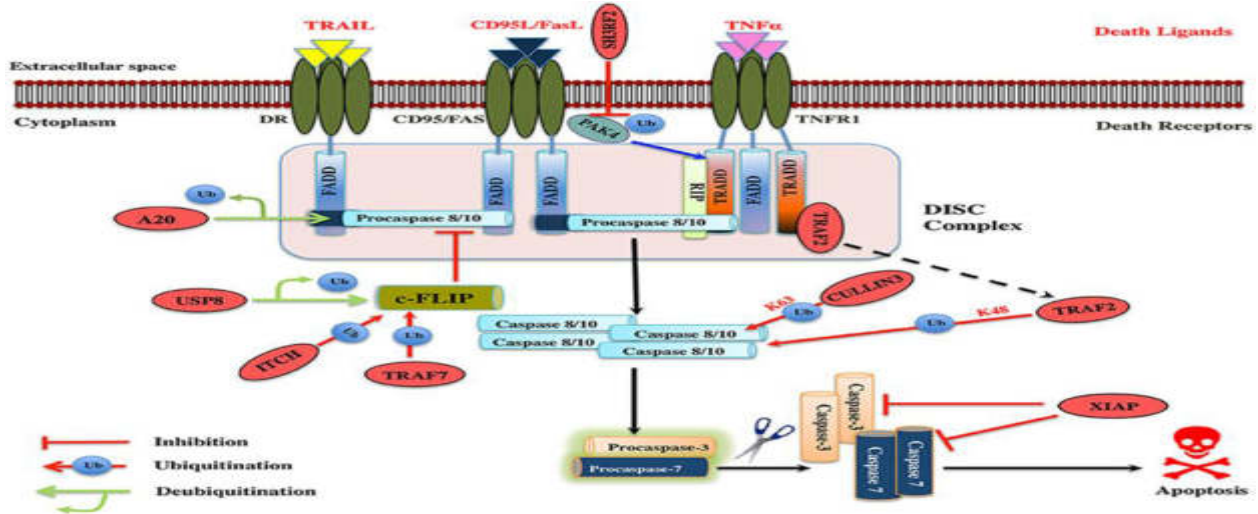


تُعبّر الجزر الساذجة عن مستويات منخفضة من Fas وهي في جوهرها مقاومة لاستماتة الخلايا الناتجة عن هذا المستقبل، تصبح الجزر حساسة تدريجيًا لاستماتة الخلايا في أثناء دورة الالتهاب بسبب زيادة تعبير Fas في خلايا بيتا، يعد التعبير المنظم عن مستقبلات Fas أحد الميزات العديدة للملاحم النسبية للجزر الملتهبة (Aspord and Thivolet, 2004; Kaminitz *et al.*, 2011).

يمكن تنظيم مستقبلات الموت Fas على سطح خلايا بيتا عن طريق السايبتوكينات المنشئة للالتهابات Pro-Inflammatory Cytokine (Trivedi *et al.*, 2019). إذ ان زيادة نسخ Fas المستحث وتعديل التعبير ينتج عن عدد من هذه السايبتوكينات بما في ذلك  $IL-1\alpha$  و  $IL-1\beta$  و  $IFN\gamma$  و أكسيد النيتريك (NO) و  $TNF-\alpha$  التي تتأزر مع Fas كآليات فعالة لتدمير الخلايا بيتا (Kay *et al.*, 2003). كما ان السايبتوكينات التي تفرزها الجزر نفسها تعزز بشكل متناقض التنشيط المناعي وإصابة الجزيرة في الظروف الالتهابية (Kornete *et al.*, 2013). يتطلب موت الخلايا المبرمج Apoptosis بوساطة مسار FasL /Fas أولاً أن تعبر الخلايا بيتا عن Fas ، ثانيًا إما أن الخلايا بيتا تشارك في التعبير عن FasL أو بدلاً من ذلك تكون قادرة على التفاعل مع FasL المعبر عنه على سطح الخلايا الأخرى الموجودة في الجزيرة (Itoh *et al.*, 1997).

يُشكل Fas عند ربطه بـ FasL معقد إشارة حث الموت (DISC) و هذا يسمح لجزء المحول FADD لربط مجال موت Fas (Death Domain (DD)) من خلال مجال موته الخاص، كما يحتوي FADD أيضًا على مجال مستجيب للوفاة (DED) Death Effector Domain بالقرب من نهايته الأمينية، مما يسهل الارتباط بـ DED لـ Pro-caspase-8 ثم يتم إطلاق caspase-8 النشط من (DISC)

إلى السيتوسول، حيث تنتشق الكاسبات الأخرى المستجيبة مما يؤدي في النهاية إلى تدهور الحمض النووي، تبرعم الغشاء و سمات أخرى للاستماتة (Chen *et al.*, 2010) كما في الشكل (8-2).



الشكل (8-2): آلية الاستماتة (Gupta *et al.*, 2018)

ومن المثير للاهتمام يمكن لخلايا  $\alpha$ -cells البنكرياسية من سلالات Non-obese (NOD) diabetic mice وسلالات الفأر الأخرى ان تعبر بشكل أساسي عن FasL وقد تكون هذه الخلايا مصدراً من FasL قادراً على التفاعل مع Fas على الخلايا بيتا مما يؤدي إلى موتها (Signore *et al.*, 1997).

## 2-9 : الموت الخلوي في داء السكري النمط الثاني The apoptosis in type 2 diabetes

يحتوي البنكرياس الطبيعي على ما يقرب من مليون جزيرة صغيرة من لانغرهانس Islets of Langerhans، وتتضمن كل جزيرة خلايا بيتا  $\beta$ - Cells (60-80%)، و خلايا ألفا  $\alpha$ - Cells (20-30%)، و خلايا إفراز السوماتوستاتين  $\delta$ - (5-15%)، و خلايا بيتا البنكرياس، يتم تنظيم كتلة خلايا بيتا  $\beta$ -cells بواسطة عملية ديناميكية تعتمد على الاستماتة، ونقص النسيج من جهة، وتضخم خلايا بيتا

وتكاثرها وتوليدها من جهة اخرى (Da Silva Xavier, 2018). تتعطل هذه العملية في T2DM اذ يطور الجسم مقاومة للأنسولين عن طريق خفض مستقبلات محددة على سطح الكبد والدهون وخلايا العضلات التي تفقد قدرتها على الاستجابة للأنسولين الذي يدور في الدم، في محاولة لإفراز كمية كافية من الأنسولين للتغلب على مقاومة الأنسولين المتزايدة، تزيد خلايا بيتا من وظائفها وحجمها وعددها، تؤدي زيادة إفراز الأنسولين إلى فرط أنسولين الدم، ولكن تبقى مستويات الجلوكوز في الدم مرتفعة بسبب انخفاض فعالية إشارات الأنسولين (Boland *et al.*, 2017) لذلك يمكن أن تصبح خلايا بيتا مرهقة من الإفراط في التحفيز، مما يؤدي إلى انخفاض في الوظيفة بنسبة (50 %) إلى جانب انخفاض حجم خلايا بيتا بنسبة (40 %) (Fu *et al.*, 2013). سيؤدي التحفيز المفرط للجلوكوز الى قيام خلايا بيتا الى انتاج عدد من السايبتوكينات الالتهابية مثل  $IL-1\beta$ ، و تقليل FLICE-like Inhibitory Protein (FLIP) (بروتين مثبط لـ caspase-8) مما يؤدي الى تنظيم مسار FAS باتجاه الموت المبرمج (Laybutt *et al.*, 2003). كما أن زيادة تركيز الجلوكوز بحد ذاته يحفز الاستماتة في خلايا بيتا في البنكرياس، وتشمل الآلية الكامنة وراء موت الخلايا بيتا التي يسببها الجلوكوز زيادة تنظيم مستقبلات Fas ، و التي يمكن أن تتفاعل مع FasL المعبر عنه اساساً على الخلايا بيتا المجاورة اذ يؤدي تفاعل Fas-FasL إلى انقسام procaspase-8 إلى caspase-8، تفعيل caspase-8 يعزز من تنشيط caspase-3 وتجزئة الحمض النووي ومن ثم موت خلايا بيتا (Margaryan *et al.*, 2018).

يمكن أن يحدث موت الخلايا المبرمج للخلايا بيتا من خلال اربعة مسارات على الأقل تؤدي إلى تدمير

كروموسومات الخلية وبالتالي موتها تتضمن هذه المسارات:

1. موت الخلايا الناتج عن الحركات الخلوية Cytokines بواسطة مستقبلات موت سطح الخلية Fas receptors، يمكن أن يؤدي التهاب الجزر الذي يتميز بتسلل الخلايا المناعية بواسطة البلاعم إلى إطلاق موضعي للساييتوكينات Cytokines و الكيماوكينات Chemokines، و هذا بدوره يمكن أن ينشط العامل (NF-κB) و هو عامل نسخ رئيسي ينظم الجينات المسؤولة عن الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية التنظيم النسخي للجينات المسببة للالتهاب، يسهم في اختلال وظيفي لخلايا بيتا (β-Cell) مما يؤدي الى تفعيل مسار الموت المبرمج للخلايا (Nordmann *et al.*, 2017).
2. اضطراب الماييتوكوندريا بسبب Reactive oxygen species (ROS) : والذي يفعل المسار الداخلي للموت المبرمج وعليه تصبح بروتينات (Bcl Pro-apoptotic، Bid، Bad، Bik، Bim) نشطة وتنقل إلى الميتوكوندريا، تقوم هذه البروتينات بربط أو تعطيل بروتينات Bcl أو تشكيل المسام في غشاء الميتوكوندريا، مما يسهل إطلاق cytochrome c إلى cytosol وبمجرد تراكمه فإنه يتجمع مع apocaspase-9 و Apaf-1 لتكوين "apoptosome" والذي بدوره ينشط caspase-3، وعليه الإجهاد التأكسدي المبالغ فيه والمستمر بواسطة (ROS) والذي لا يتم تخفيفه بواسطة مضادات الأكسدة يمكن أن يؤدي إلى تلف خلايا الجزر وموتها بآليات الاستماتة (Gerber and Rutter, 2017).
3. مسار الإجهاد الإندوبلازمي Endoplasmic Reticulum Stress (ER stress) : يمكن أن تؤدي المؤثرات المختلفة بما في ذلك فرط سكر الدم، زيادة الأحماض الدهنية الحرة Free Fatty Acids (FFAs)، Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) و الالتهاب

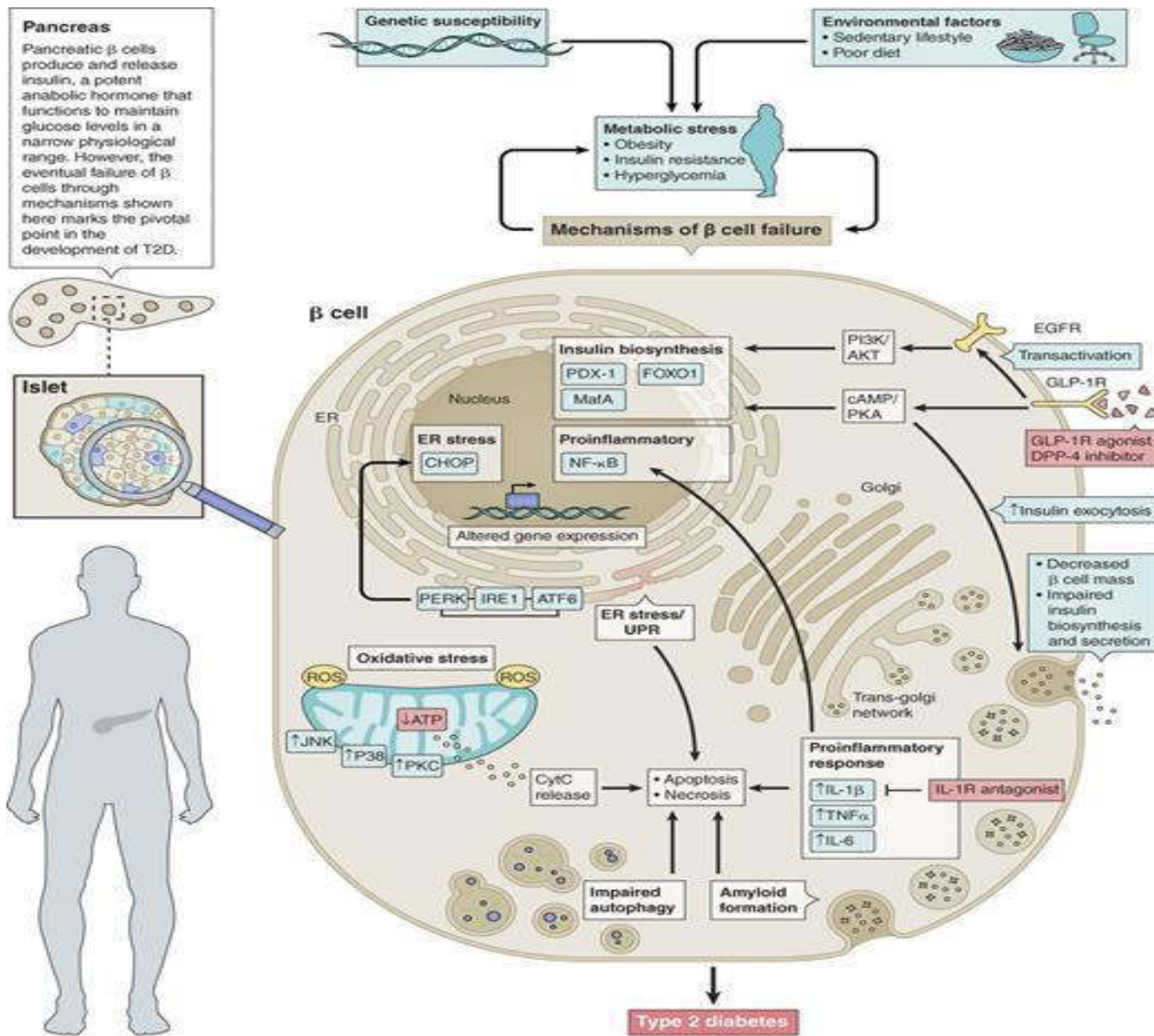
المزمن المستمر و الإجهاد التأكسدي إلى تغيير تعديل الأنسولين في الشبكة الاندوبلازمية لخلايا بيتا، وفي نهاية المطاف فان تراكم البروتين المعطل يؤدي الى الإجهاد في الشبكة الاندوبلازمية للجزر (Demirtas *et al.*, 2016)، كما يمكن لخلايا الجزر الصغيرة نفسها أيضاً ان تنتج الحركيات الخلوية Cytokines والكيميوكينات Chemokines مثل  $IL-1\beta$  و  $IFN\gamma$  و  $TNF\alpha$  و  $IL-6$ ، يمكن لهذه السايٲوكينات الالتهابية بدورها أن تنشط إجهاد الشبكة الاندوبلازمية (ER stress) في خلايا بيتا و هي حالة تتولد فيها جزيئات الأوكسجين التفاعلية داخل الخلية، يتداخل الإجهاد التأكسدي مع التمثيل الغذائي الخلوي ويقلل من إنتاج الأنسولين، وينشط الجهاز المناعي ثم تنشيط آليات الاستماتة في الجزر، وعليه فإن فائض الاستماتة هو السبب الرئيسي لفقدان خلايا بيتا في جزر البنكرياس مما يؤدي الى ظهور T2DM (Park and Woo, 2019).

4. موت الخلايا الناتج عن الإجهاد الايضي الناجم عن ارتفاع مستويات الجلوكوز والأحماض الدهنية (Moullé *et al.*, 2017)، المستويات عالية من الأحماض الدهنية المشبعة تنشط موت الخلايا المبرمج عن طريق زيادة ضغط الشبكة الإندوبلازمية، من المعروف أن HDL يحمي خلايا بيتا من موت الخلايا المبرمج الناجم عن مجموعة متنوعة من العوامل بما في ذلك الأحماض الدهنية المشبعة، وفرط سكر الدم، LDL المؤكسد وكذلك  $TNF-\alpha$  وغيرها من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات، الآلية التي من خلالها يحمي HDL خلايا  $\beta$ -cells ضد الاستماتة، تكون عن طريق تقليل من تنظيم التعبير عن Fas في جزر البنكرياس مما يوحي بأنه يمنع التنشيط من خلال المسار الخارجي، وعليه فأن الإجهاد الأيضي الناجم عن فرط الشحوم

الثلاثية وانخفاض HDL يرتبط بزيادة معدل موت الخلايا المبرمج المنشط لمستقبلات الموت

خلايا بيتا البنكرياسية مما يزيد من خطر الإصابة بمرض السكري النمط الثاني ( Mattisson )

(et al., 2017)، كما في الشكل (9-2).



الشكل (9-2) : اليات فشل خلايا بيتا وتطور T2DM (Park and Woo, 2019)

## 10-2 : التغيرات الدموية في مرضى داء السكري النمط الثاني

**Hematological changes in Type 2 Diabetes**

لوحظ أن عدة تغيرات في المعلمات الدموية تترافق مع داء السكري وهذه التغيرات تحدث في المرضى الذين يعانون من مرض السكري بنوعيه الأول و الثاني و تشمل تغير مستوى العديد من المؤشرات الدموية مثل كريات الدم الحمراء (Red blood cells (RBC)، الهيموغلوبين، كريات الدم البيضاء (White blood cells (WBC) و الصفائح الدموية (Mbata *et al.*, 2015). أيدت عدد من الدراسات العلاقة بين هذه المؤشرات الدموية مع مقاومة الانسولين ومن هذه التغيرات الغير الطبيعية هي فقر الدم هو الأكثر شيوعا في المرضى الذين يعانون من داء السكري (Rathod *et al.*, 2014). تحفيز جهاز المناعة والعملية الإلتهابية قد يتم اكتشافه من خلال زيادة في عدد من المؤشرات، بما في ذلك كريات الدم البيضاء WBC بسبب العلاقة الوثيقة بين الإلتهاب ومقاومة الانسولين، وظيفة وإفراز الانسولين ومرض السكري (Vozarova *et al.*, 2002). إرتفاع السكر في الدم له علاقة مباشرة مع حالة تنمية العملية الإلتهابية التي تظهر من خلال زيادة التعبير عن الحركيات الخلوية البادئة للإلتهاب، وهذه الزيادة تلعب دور أساسي في مقاومة الانسولين اضافة إلى زيادة مضاعفات القلب والأوعية الدموية وأمراض الكلى وفقر الدم، خصوصا بزيادة IL-6 إذ أن هذا الحركي الخلوي يغير من حساسية الأشخاص إلى Erythropoietin ويعزز أيضا موت الخلايا المبرمج لكريات الدم الحمراء غير الناضجة مما يؤدي الى انخفاض عدد كريات الدم الحمراء و بالتالي انخفاض في الهيموغلوبين (Angelousi and Larger, 2015).

## 2-11 : التغيرات الكيموحيوية في مرضى داء السكري النمط الثاني

**Biochemical changes in Type 2 Diabetes**

تترافق مع داء السكري عدة تغيرات في المعلمات الكيموحيوية وهذه التغيرات تحدث في المرضى الذين يعانون من مرض السكري النمط الثاني خاصة، و تشمل تغيير مستوى ( الكرياتينين Creatinine و مستوى الدهون Lipid profile ) (Meikle *et al.*, 2011).

**2-11-1: الكرياتينين Creatinine**

يعدُّ مستوى الكرياتينين في مصل الدم مؤشراً مهماً لوظيفة الكلية للذين يعانون من مرض السكري النمط الثاني، وذلك لأنه يترشح بواسطة الكبيبات الكلوية دون أن يتم إعادة امتصاصه عبر النبيبات، وينتج من إتحاد كرياتين الفوسفات في النسيج العضلي، يتمُّ طرح الكرياتينين خارجاً عن طريق الإدرار؛ وعندما يحصل خلل في وظيفة الكليتين فإنَّ مستواه يرتفع في المصل، على الرغم من أنَّ مستواه في المصل يعتمد على عدة عوامل منها: العمر، الكتلة العضلية، الجنس، الممارسة الرياضية، الحرارة و وظائف الكبد والكلية Liver (Dalrymple *et al.*, 2009) and renal function.

**2-11-2: مستوى الدهون Lipid profile****2-11-2-1: الكوليسترول الكلي Total cholesterol**

جزء دهني موجود في النظام الغذائي، يتم تصنيعه بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة والكبد ( Gaw *et al.*, 1999). يستخدم الجسم الكوليسترول لإنتاج الهرمونات والأحماض الصفراوية وفيتامين D ومواد أخرى، يدور الكوليسترول في مجرى الدم ولكنه لا يستطيع ان يدور بمفرده، هناك نوعان رئيسيان من



البروتينات الدهنية يحملان الكوليسترول في الدم : البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة Low Density Lipoproteins (LDL) والبروتينات الدهنية عالية الكثافة High Density Lipoproteins (HDL)، إذا كان هناك الكثير من الكوليسترول في الدم يمكن أن ينحصر بعض الفائض في جدران الشرايين بمرور الوقت يتراكم ويسمى اللويحات plaque، يمكن أن تضيق اللويحة الأوعية الدموية وتجعلها أقل مرونة، وهي حالة تسمى تصلب الشرايين أو تصلب الشرايين (NIH, 2005).

## 2-2-11-2: الدهون الثلاثية (Triglycerides (TG)

هي الدهون الرئيسية في النظام الغذائي و يتم تقسيمها في الأمعاء الدقيقة إلى الأحماض الدهنية fatty acids وأحادي الجليسيريد monoglyceride والجليسرول glycerol، حيث يتم امتصاص هذه المنتجات، يمرر TG إلى البلازما على شكل chylomicrons ، بينما يتم تصنيع TG الداخلي في الكبد من الأحماض الدهنية و الجليسرول ونقلها كبروتينات دهنية منخفضة الكثافة (VLDL)، اقترحت بعض الدراسات ارتباطاً مهماً للدهون الثلاثية TG و أمراض القلب والأوعية الدموية و داء السكري النمط الثاني T2DM (Sarwar et al., 2007).

## 2-2-11-3: البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) High density lipoproteins (HDL)

المعروف أيضاً باسم الكوليسترول "الجيد" ، يمنع مرض الشريان التاجي من خلال العمل كجزيئات نقل للكوليسترول الزائد إلى الكبد، حيث يتم تحويله إلى أحماض صفراوية وإفرازه (Stamler et al., 2000). و داء السكري النمط الثاني T2DM مرتبطاً غالباً بالمستويات المنخفضة من HDL في المصل مصحوبة

بمستويات عالية من TG وقد ارتبط هذا المزيج باستمرار بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب التاجية (Bitzur *et al.*, 2009).

#### 2-11-2: البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) Low density lipoproteins

البروتين الدهني منخفض الكثافة هو أحد المجموعات الأربع الرئيسية للبروتينات الدهنية، تتمثل الوظيفة الرئيسية لـ LDL في نقل الكوليسترول من الكبد إلى الأنسجة التي تدمجها في أغشية الخلايا (Colpo, 2005). LDL المعروف أيضاً باسم الكوليسترول "الضار" يترسب في جدران الشرايين ويسبب تصلب الشرايين، بشكل عام تعد أعداد LDL المنخفضة أفضل لصحة الأوعية الدموية (WHO, 2007).

# الفصل الثالث

المواد و طرائق العمل

*Materials and Methods*

## 3 - المواد و طرائق العمل Materials and Methods :

## 1-3 المواد Materials :

## 1-1-3 Instruments : الأجهزة المستخدمة

أستخدمت في هذه الدراسة الاجهزة المبينة في الجدول (1-3).

## جدول (1-3): قائمة بالأجهزة المستخدمة

الشركة المصنعة	المنشأ	الاجهزة
Human	المانيا	الحاضنة Incubator COmBI wash
Hettich	المانيا	جهاز الطرد المركزي Centrifuge
Human	المانيا	جهاز الغسل COmBI wash
Human	المانيا	جهاز القراءة Elisa Human Reader HS
Beco	تركيا	مجدة Deep freeze- 20c
Roche	المانيا	Cobas Integra 400 Plus
Roche	المانيا	ABX Pentra DX 120

## 2-1-3 Laboratory kits : العدد المختبرية

أستخدمت في هذه الدراسة كلاً من العدد الاتية الموضحة بالجدول (2-3).

## جدول (2-3): قائمة بالعدد المختبرية المستخدمة

الشركة المصنعة	المنشأ	العدة المختبرية
Shanghai	الصين	Human Interleukin 22 (IL-22) ELISA Kit
Shanghai	الصين	Human Interleukin 23 (IL-23) ELISA Kit

Shanghai	الصين	Human Factor-related Apoptosis (Fas) ELISA Kit
Shanghai	الصين	Human Factor-related Apoptosis ligand (FasL) ELISA Kit

### 3-1-3 : الأدوات المستخدمة Equipments

استخدمت في هذه الدراسة الادوات المبينة في الجدول رقم (3-3).

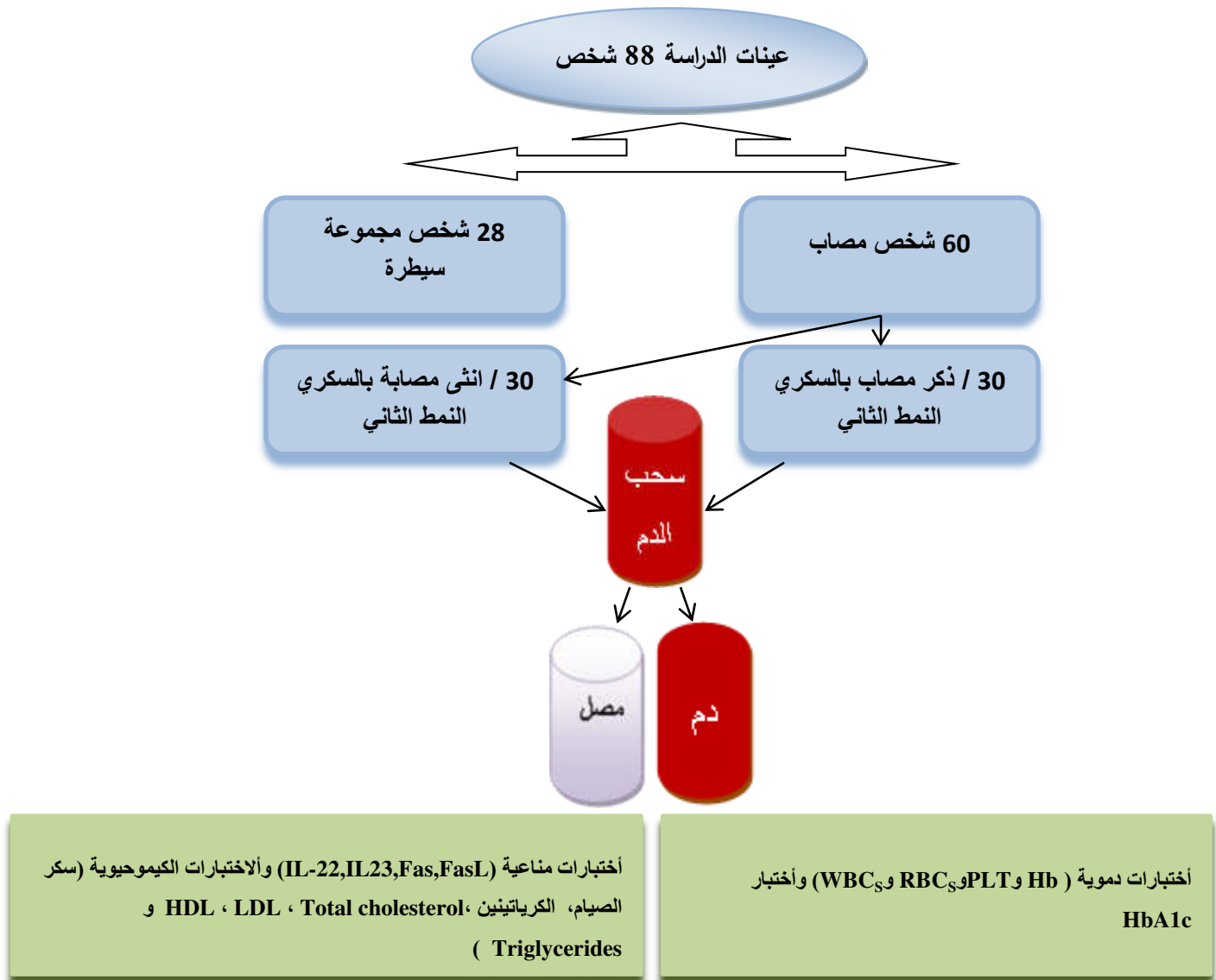
جدول (3-3): الادوات المستخدمة

الشركة المصنعة	المنشأ	الادوات
Biobasic	امريكا	Cold rack box
Sterillin	امريكا	Pipette tips
Grenier	المانيا	Eppendorf tubes انابيب صغيرة
Labcco	المانيا	Test tubes انابيب اختبار
Afco-Dispose	الصين	EDTA test tubes 5 Ml
Mediclect	سوريا	Tourniquet تورنكا
Bioneer	كوري	Rack tube حامل انابيب
Biokit	فلنדה	Micro pipette ماصة دقيقة
Gelson	فرنسا	Graduate pipette ماصة مدرجة
Meheco	صيني	Plastic disposable syringes 5 ml محقنة طبية
Seweicheschuell	المانيا	Filter paper ورق ترشيح

2-3 طرائق العمل :

1-2-3 خطوات العمل

شملت عينات الدراسة 88 شخصاً من المراجعين للعيادة الاستشارية ومستشفى عام بعقوبة التعليمي في محافظة ديالى حيث جمعت العينات للفترة من 2019\10\17 ولغاية 2020\1\17 وتم تقسيم العينات المدروسة كما في الشكل (1-3).



شكل (1-3): مخطط خطوات العمل

## 2-2-3 : جمع العينات Collection of Samples

جمعت (60) عينة من الدم لمرضى السكري النمط الثاني T2DM بعد التشخيص من قبل الطبيب الاختصاصي في العيادة الاستشارية في مستشفى عام بعقوبة التعليمي في محافظة ديالى وحسب المعايير المعتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية لتشخيص مرض السكري النمط الثاني T2DM (WHO, 2011)، أذ كان عدد الذكور (30) وعدد الاناث (30)، كما تم جمع (28) عينة من دم اشخاص اصحاء ظاهرياً من كلا الجنسين واستخدمت بوصفها مجموعة سيطرة، وكان عدد الذكور (14) وعدد الاناث (14) ، ولم يكونوا يعانون من اي مرض مزمن او حاد كما اخذت موافقة المرضى والاصحاء بصدد المشاركة في هذه الدراسة و بحسب استمارة الموافقة على المشاركة بالبحث ملحق رقم (1) اذ أخذت منهم المعلومات المطلوبة و التي تضمنت (الجنس والعمر ومدة الاصابة والامراض المزمنة) و بحسب استمارة الاستبيان ملحق رقم (2) تم جمع هذه العينات عن طريق سحب الدم الوريدي من قبل ممرضين مختصين، حيث تم سحب (5 مل) من الدم عن طريق استخدام محاقن طبية بلاستيكية وتم وضع الدم المسحوب في انابيب اختبار وتركها لمدة (30) دقيقة في درجة حراره الغرفة للتخثر، ثم فصلت عينات الدم للحصول على الامصال بوساطة جهاز الطرد المركزي لمدة (5) دقائق وبمعدل (3000 دورة / دقيقة) و تم تقسيم المصل الى كميات متساوية (250) مايكروليتر في انابيب صغيرة (Eppendroff) وتخزينها في درجة حرارة ( $20^{\circ}\text{C}$  -) لحين الاستخدام، وقد تم استخدام كل قسم من المصل المحفوظ مرة واحدة لتجنب تكرار الذوبان والتجميد للنموذج.

كما تم سحب (3 مليلتر) من الدم وتم وضعها في انابيب حاوية على Ethylene (EDTA)

diamine tetra acetic acid لغرض اجراء الأختبارات الدموية وأختبار الـ HbA1c.

## 3-3 : الطرق المختبرية Laboratory Methods

## 1-3-3 : قياس مستوى الحركيات الخلوية IL-22 و IL-23 ومستوى Fas و FasL في المصل

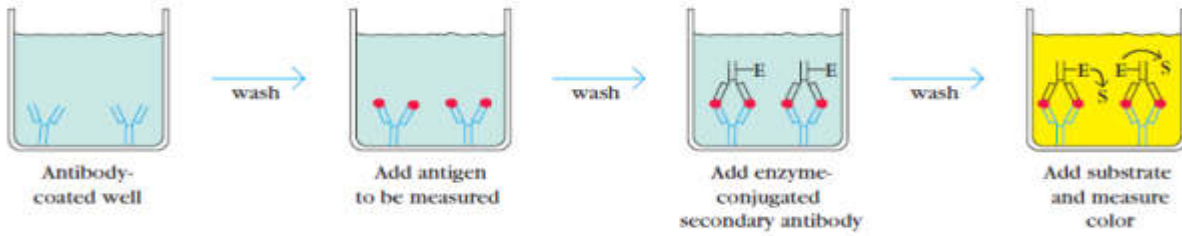
ان مستوى الحركيات الخلوية و Fas,FasL تم تحديدها كميًا باستخدام اختبار الادمصاص للأضداد المناعية المرتبط بالأنزيم (Sandwich ELISA Test) لـ (88) شخص، (60) شخص من مرضى سكري النمط الثاني T2DM، و(28) شخص من الاشخاص الاصحاء و بحسب التعليمات الواردة في عدة الفحص المصنوعة في شركة (Shanghai).

## أ- مبدأ عمل الاختبار Test principle :

يستخدم هذا الاختبار كمية من الانزيمات الجاهزة وبحسب تقنية Immune assay اذ تم استخدام اختبار الادمصاص للأضداد المناعية المرتبط بالأنزيم Sandwich ELISA test لتقدير مستوى المؤشرات المناعية، أذ تم اضافة العينات للحفر التي كانت معلمة سابقا بالأجسام المضادة الاحادية Monoclonal Antibody للـ IL-22 وبعدها تم حضنها وبعد عملية الحضانة، تتم اضافة Anti IL-22 antibodies المعلمة بالبايوتين biotin ليتحد مع Streptavidin-HRP الذي يؤدي إلى تشكيل المعقد المناعي، بعد عملية الحضانة، أُزيلت الانزيمات غير المرتبطة وغسل الطبق وتمت اضافة المادة الاساس A و B وبالتالي تحول المحلول الى اللون الازرق ثم يتغير الى اللون الاصفر بتأثير الحامض وتم حساب امتصاصية المحاليل و امتصاصية العينات ثم حساب تراكيز العينات للـ IL-22 (Beutler et al., 1985). كما في الشكل(2-3)، و مبدأ العمل نفسه ينطبق على باقي المؤشرات التي تم قياسها في الدراسة وهي FasL , Fas , IL-23 باختلاف biotin وبقية المواد المجهزة مع العدة التشخيصية لكل



واحد.



شكل (2-3): مبدأ اختبار Sandwich ELISA

ب- طريقة العمل IL-22 ,IL-23 ,Fas و FasL :

1- تحضير المحاليل القياسية : Preperation of standerd soluations

حضرت المحاليل حسب تعليمات الشركة المصنعة لها Shanghai و كما يلي :

- أجري تخفيف للمحلول القياسي للـ (IL-22) المجهز مع العدة التشخيصية عبر سلسلة تخفيفات بعدد (5) كما مبين في الجدول (4-3) والشكل (3-3).

جدول(4-3): تراكيز المحاليل القياسية للـIL-22 وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة

800ng/L	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard diluents
400ng/L	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard diluents
200ng/L	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard diluent
100ng/L	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard diluent
50ng/L	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard diluent



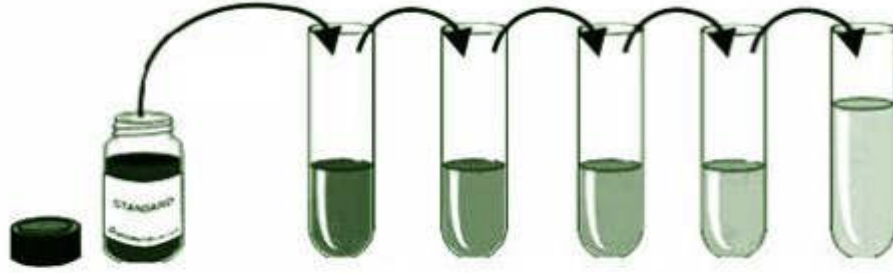
Standard solution No.5 No.4 No.3 No.2 No.1

شكل (3-3): طريقة تحضير تخفيف المحلول القياسي للبين الإبيضاضي (IL-22)

- أجري تخفيف للمحلول القياسي للـ (IL-23) المجهز مع العدة التشخيصية من خلال سلسلة تخفيفات بعدد (5) كما مبين في الجدول (5-3) والشكل (4-3).

جدول (5-3): تراكيز المحاليل القياسية للـ IL-23 وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة

480ng/L	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard diluents
240ng/L	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard diluents
120ng/L	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard diluent
60ng/L	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard diluent
30ng/L	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard diluent



Standard solution No.5 No.4 No.3 No.2 No.1

شكل (3-4): طريقة تحضير تخفيف المحلول القياسي للبين الإبيضاضي (IL-23)

- أجري تخفيف للمحلول القياسي للـ (Fas) المجهز مع العدة التشخيصية من خلال سلسله تخفيفات بعدد (5) كما مبين في الجدول (3-6) والشكل (3-5).

جدول (3-6): تراكيز المحاليل القياسية للـ (Fas) وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة

480nmol/L	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard diluents
240 nmol/L	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard diluents
120 nmol/L	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard diluent
60 nmol/L	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard diluent
30 nmol/L	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard diluent



Standard solution No.5 No.4 No.3 No.2 No.1

شكل (3-5): طريقة تحضير تخفيف المحلول القياسي للـ(Fas)

- أجري تخفيف للمحلول القياسي للـ (FasL) المجهز مع العده التشخيصية من خلال سلسله تخفيفات بعدد (5) كما مبين في الجدول (3-7) والشكل (3-6) .

جدول (3-7): تراكيز المحاليل القياسية للـ(FasL) وطريقة تحضيرها من المحلول القياسي المجهز مع العدة

32ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard diluents
16ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard diluents
8ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard diluent
4ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard diluent
2ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard diluent



Standard solution No.5 No.4 No.3 No.2 No.1

شكل (3-6): طريقة تحضير تخافيف المحلول القياسي للـ(FasL)

## 2- إضافة العينات Add samples :

- حفر تصفير التفاعل Blank well : بدون إضافة اي عينة ولا إضافة الجسم المضاد للضد IL-22 مع Streptavidin-HRP يُضاف فقط 50 مايكروليتر من المادة الاساس A و B ومحلل التوقف Stop solution.
- حفر المحلول القياسي Standard solution : يضاف 50 مايكروليتر من المحلول القياسي الذي تم تجهيزه سابقاً و 50 مايكروليتر من streptavidin-HRP (biotin antibodies) توحدوا مقدماً في المحلول القياسي لذلك لا يتم اضافة (biotin antibodies).
- حفر العينات المراد فحصها Samples well : تمت اضافة 40 مايكروليتر من المصل و 10 مايكروليتر من IL-22 antibodies وبعدها تم اضافة 50 مايكروليتر من Streptavidin-HRP و أُجري لها مزج بعدها تم تغطية الصفيحة بغطاء الصفيحة المجهزة مع العدة التشخيصية وتوضع بالحاضنة Incubate بدرجة حرارة 37°C لمدة 60 دقيقة.

**3- تحضير محلول الغسل : preparation of washing solution**

خُفّف تركيز محلول الغسل (30x) مع الماء المقطر لاستخدامه لاحقاً، وذلك بوضع 20 مليلتر من محلول الغسل القياسي Wash Buffers في اسطوانة زجاجية ومن ثم اضيف اليه 580 مليلتر من الماء المقطر (distilled water) ليصل حجم كمية الدارئ الى 600 مليلتر.

**4- مرحلة الغسل Washing stage :**

تم رفع غطاء الصفيحة بعناية و ازالة كل ما هو عالق على سطح الحفر تم غسل كل الحفر بمحلول الغسل و كررت عملية الغسل 5 مرات بين كل واحد والاخرى 30 ثانية ثم جففت صفيحة القياس بشكل مقلوب على ورق الترشيح Filter paper .

**5- تطور اللون Color development :**

أضيف 50 مايكروليتر من كاشف Chromogen A الى كل الحفر بعدها أُضيف 50 مايكروليتر ايضاً من كاشف Chromogen B لكل الحفر نعمل له مزج او رج خفيف و وضع غطاء الصفيحة المجهز مع العدة التشخيصية بعدها وضعت بالحاضنة بدرجة حرارة 37C° لمدة 10 دقائق بعيداً عن الضوء لتطور اللون.

**6- مرحلة التوقف Stop :**

أضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف stop solution لكل الحفر لإيقاف التفاعل وتغيير اللون من اللون الازرق الى اللون الاصفر.

اعتمدت طريقة العمل ذاتها على المؤشرات الباقية التي تم قياسها في هذه الدراسة و هي (Fas, IL-23 و FasL).

7- قراءة النتائج Read Results :

تمت قراءة امتصاصية العينات على طول موجي (450 nm) بعد خمس دقائق من اضافة محلول التوقف (اذ يجب إجراء القراءة خلال 10 دقائق بعد إضافة محلول الإيقاف)، اذ تم حساب تراكيز العينات باستخدام منحنى قياس توضع فيه الامتصاصية Absorbance على المحور السيني وتراكيز Standards على المحور الصادي ونعمل Slope الذي بوساطته نستخرج تراكيز العينات قيد الدراسة (ملحق 3,4,5,6).

2-3-3: الفحوصات الدموية Hematology tests

تمّ قياس مستويات المؤشرات الدموية ( قياس الهيموغلوبين (Hb) Hemoglobin ، حساب اعداد خلايا الدم الحمراء (RBCs) Red Blood Cells، أعداد خلايا الدم البيضاء (WBCs) White Blood Cells واعداد الصفيحات الدموية (PLT) Platelets بواسطة جهاز (ABX Pentra DX 120) (ملحق 7) الذي يعمل بحسب مبدأ (Electronic Impedance) إذ يستخدم هذا الجهاز لتحليلات الدم وللعده الكلي للدم (CBC) Complete Blood Counts اذ يوضع الدم الوريدي مباشرة في أنابيب تحتوي على مانع التجلط (EDTA) ثم تم تحديد الفحوصات المطلوبة ثم بعد ذلك ظهرت النتائج على الحاسوب، اذ ان (ABX Pentra DX 120) يقيس تلقائياً تراكيز التحاليل من كل عينة وضمن مدى و وحدة قياس والذي يوضح على النحو التالي :

المؤشرات	المدى	وحدة القياس
Hb	11-18	g/dL
RBC <sub>s</sub>	4-6.2	$\times 10^6/g/L$
WBC <sub>s</sub>	4-11	$\times 10^3/g/L$
Platelets	150-400	$\times 10^3/g/L$

## 3-3-3: الفحوصات الكيموحيوية Biochemical Tests

تمّ قياس مستويات المؤشرات الكيموحيوية (سكر الصيام في الدم (Fasting Blood Sugar)، الهيموغلوبين المسكر HbA1c، مستوى الكولسترول الكلي Total cholesterol، LDL، HDL، الدهون الثلاثية Triglycerides والكرياتينين Creatinine) بواسطة جهاز (Cobas Integra Plus 400) (ملحق 8) الذي يعمل بحسب مبدأ (Absorbance photometry) إذ وضعت عينة الدم في أنابيب غير حاوية على مادة مانعة التخثر تم فصلت عينة الدم بشكل جيد للحصول على مصل الدم Serum باستثناء فحص الهيموغلوبين المسكر HbA1c إذ أجرى على العينات المحفوظة مع مانع التخثر وضعت العينة في أنابيب حاوية على (EDTA)، و وضعت جميع العينات في الجهاز و حددت الفحوصات المطلوبة ثم بعد ذلك ظهرت النتائج على الحاسوب، إذ ان (Cobas Integra Plus 400) يقيس تلقائياً تراكيز التحاليل من كل عينة وضمن مدى و وحدة قياس والذي يوضح على النحو التالي :

المؤشرات	المدى	وحدة القياس	طريقة القياس
Glucose	4.11-6.05	mmol/L	Absorbance
HbA1c	4.80-5.90	%	Absorbance
Creatinine	62-106	µmol/L	Absorbance
HDL Cholesterol	0.78-1.6	mmol/L	Absorbance
LDL Cholesterol	0-2.6	mmol/L	Absorbance
Total Cholesterol	<5.2	mmol/L	Absorbance
Triglyceride	0.86-1.9	mmol/L	Absorbance



## 4-3 التحليل الاحصائي Statistical Analysis :

اجري التحليل الاحصائي باستخدام برنامج الحزمة الاحصائية للعلوم الاجتماعية ( Statistical Package for Social Sciences ) ذي الاصدار رقم 20، ووصفت المتغيرات ذات الصيغة الوصفية بصيغه العدد، والنسبة المئوية، وتمت المقارنة باستخدام اختبار (Chi- square)، في حين وصفت المتغيرات ذات الصيغة العددية باستخدام المعدل والانحراف المعياري للمعدل والخطأ القياسي، وتمت المقارنة بين المجاميع باستخدام اختبار t (t-test) بين مجموعتين في اثناء المقارنة بين اكثر من مجموعتين تم استخدام اختبار ANOVA، استخدم اختبار معامل الارتباط R لإيجاد مقياس العلاقة المحتملة بين متغيرين، وقد تم اجراء جميع الاختبارات في الدراسة الحالية عند الفروق المعنوية ذات المستوى ( ,  $p \leq 0.01$  ) (Levesque, 2007) ( $p \leq 0.05$ ).

# الفصل الرابع

## النتائج و المناقشة

### *Results and Discussion*

## 4 - النتائج والمناقشة Results and Discussion

### 1.4 توزيع مجموعتي الدراسة

تضمنت الدراسة الحالية (88) عينة موزعة على مجموعتين ، مجموعة المرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني (T2DM) و شملت (60) عينة ومجموعة السيطرة و تضم (28) عينة من الأصحاء تمّ توزيع المجموعتين بحسب النسب المئوية بالنسبة للجنس والفئة العمرية .

إنّ المتوسط العمري لمرضى داء السكري النمط الثاني (T2DM) الذين شملتهم الدراسة هو (56.01±1.08) سنة للمدى (79-40) سنة، اما المتوسط العمري لأفراد مجموعة السيطرة هو (45.39±1.76) سنة للمدى (62-33) سنة، إذ أظهرت الدراسة الحالية فرقاً معنوياً عالياً ذا دلالة إحصائية بين مجموعتي المرضى و السيطرة و كانت قيمة (P value) أصغر من (0.01) و كما في الجدول (1-4).

جدول (1-4): مجموعتي الدراسة موزعة بالنسبة للعمر

Group	Minimum	Maximum	Mean± SEM	P value
Patients	40	79	56.01±1.08	0.00**
Controls	33	62	45.39±1.76	
(**): وجود دلالة معنوية عالية (P value < 0.01)				

ضمت مجموعة المرضى 60 عينة شملت 30 عينة من الذكور و30 عينة من الاناث، اما مجموعة السيطرة فضمت 28 عينة، كان نصيب الذكور منها 14 عينة ونصيب الاناث كان 14 عينة مما ادى الى

عدم ظهور فرق معنوي ذي دلالة احصائية بين الجنسين وكذلك المجموعتين ( $p>0.05$ ) لكون نسبة عدد الذكور مساوٍ لنسبة عدد الاناث في كلٍ من مجموعتي الدراسة.

أظهرت نتائج هذه الدراسة ان الإصابة بالمرض كانت ضمن مدى واسع من الفئات العمرية، إذ تراوحت أعمار المصابين ما بين 40 سنة إلى 79 سنة، وسجلت الفئتان العمريتان (50-59) سنة و (60-69) سنة أعلى نسبة للمرضى، إذ كانت نسبة (36.66%) لكلٍ منهما، تلتها الفئة العمرية (40-49) إذ بلغت النسبة فيها (20%)، في حين سجلت الفئة العمرية (70-79) سنة نسبة (6.66%)، وقد شكلت الاختلافات ما بين نسب الإصابة للفئات العمرية فرقاً معنوياً ذا دلالة إحصائية ( $P\leq 0.01$ )، وكما مبين في الجدول (2-4).

جدول (2-4): توزيع مجموعة الدراسة وفق النسب المئوية للجنس والفئات العمرية

Parameters		Groups		Total	P value
		Patients No.(%)	Controls No.(%)		
Gender	Male	30 (50%)	14 (50%)	44 (50%)	1.00
	Female	30 (50%)	14 (50%)	44 (50%)	
Total		60 (100%)	28 (100%)	88 (100%)	
		Patients		%	
Age groups (years)	40-49	12		(20.0%)	0.01 **
	50-59	22		(36.66%)	
	60-69	22		(36.66%)	
	70-79	4		(6.66%)	
Total		60		(100%)	
** وجود دلالة معنوية $P\leq 0.01$					

لقد وجد في الدراسة الحالية بأنَّ الفئة العمرية (50-59) سنة، (60-69) سنة، أكثر الفئات العمرية التي تظهر استعداداً للإصابة بداء السكري T2DM، وشكلت أعلى نسبة إصابة وتمثل (36.66%)، إذ انه

خلال التقدم في العمر يقل النشاط البدني مما يؤدي الى زيادة كتلة الدهون وتراكمها في المنطقة الحشوية Visceral Region وهذا بدوره يؤدي إلى زيادة مقاومة الانسولين Insulin Resistant و بالتالي تعزيز خطر الإصابة بداء السكري النمط الثاني (Akram, 2013). إضافة إلى ذلك كلما تقدم العمر تظهر لدى المسنين مضاعفات كثيرة نتيجة لضعف الجهاز المناعي لديهم والتي تحدث بسبب التغييرات الفسيولوجية التي قد تغير نشاط الخلايا المناعية للجهاز المناعي (Park et al., 2003). وهذه النتيجة متفقة مع نتيجة دراسة Jasim (2015) التي أظهرت وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر وداء السكري النمط الثاني بالنسبة للمريض العراقي، بينما تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج Brand و اخرون (2013) لعدم حصولهم على فروق معنوية بين العمر وداء السكري النمط الثاني.

#### 2-4: الدراسة المناعية Immunological study

##### 1-2-4: قياس مستوى البين الإبيضاخي 22 و 23 ( IL-23 و IL-22 ) في مصل مرضى T2DM

اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط تركيز البين الإبيضاخي 22 (IL-22) في مصل مرضى داء السكري النمط الثاني (T2DM) كانت مرتفعة مقارنة بالمجموعة الضابطة وكانت الفروق بين المجموعتين ذات دلالة إحصائية ( $P \leq 0.05$ ) إذ بلغ متوسط تركيزه في مصل دم المصابين بداء السكري النمط الثاني ( $175.85 \pm 23.72$  ng/L) بينما في العينة الضابطة كان متوسط تركيزه ( $108.31 \pm 15.49$  ng/L)، كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض مستوى IL-23 لدى المرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني T2DM مقارنة بالمجموعة الضابطة إذ بلغ متوسط تركيزه في مصل دم المصابين ( $66.28 \pm 13.26$  ng/L) بينما في العينة الضابطة كان تركيزه ( $73.04 \pm 19.63$  ng/L) ولم

تكن الفروق بين المجموعتين ذات دلالة إحصائية ( $p > 0.05$ )، و كما موضح في الجدول (3-4) والملحق (9) .

جدول (3-4): مستوى البين الأبيضاضي (IL-22 و IL-23) في مجموعتي الدراسة

Parameters	Group	Mean± SEM	P value
Serum IL-22 (ng/L)	Patients	175.85±23.72	0.019*
	Control	108.31±15.49	
Serum IL-23 (ng/L)	Patients	66.28±13.26	0.612 <sup>NS</sup>
	Control	73.04±19.63	
* = يوجد فرق معنوي احصائي $P \leq 0.05$ NS : عدم وجود فروق معنوية ( $p > 0.05$ )			

تتفق هذه النتيجة مع نتائج Zhao وآخرون (2014) ونتائج كل من (Dalmas *et al.*, 2014; )

(Gong *et al.* 2016) إذ حصلوا على تراكيز عالية من البين الأبيضاضي الثاني والعشرون لدى عينة المصابين بالمقارنة مع العينة الضابطة، أغلب الدراسات تدعم الدور الكبير الذي تلعبه السايبتوكينات في ظهور مرض السكري من النمط الثاني T2DM فالسايبتوكينات المنشئة للالتهابات Proinflammatory cytokines تؤدي دوراً حاسماً في مقاومة الانسولين وفي التسبب في مرض السكري من النمط الثاني، كما يمكن أن تتداخل السايبتوكينات مع العديد من مسارات الإشارات داخل الخلايا وكذلك العضيات مثل الماييتوكوندريا التي تؤدي دوراً مهماً خلال T2DM في الآونة الأخيرة تم الإبلاغ عن أن (IL - 22) يمكن أن يؤدي أدواراً مثيرة للجدل في التسبب في T2DM ففي مرضى T2DM تتميز خلايا (CD4<sup>+</sup>T) اللمفاوية في الأنسجة الدهنية إلى Th1 و Th2 و Th17، مما يؤدي إلى تحفيز

الاستجابة المناعية لدى الخلايا المناعية خاصة المنتجة لهذا البين الابيضاضي، اذ تنتج خلايا Th17 سلسلة من السيتوكينات مثل IL-17 و IL-22 ، مما يسبب ارتفاع مستواه في مصل المصابين مقارنة بمجموعة السيطرة، يحفز IL-22 إطلاق IL-1 $\beta$  عن طريق النسخ pro-IL-1 $\beta$  عبر مسارات C-Jun في البلاعم والذي بدوره يساهم في تغيير بيولوجيا الانسجة الدهنية في مرضى السكري النمط الثاني ويعزز الاستجابات المضادة للدهون ومقاومة الانسولين في الخلايا الشحمية التي تساهم في تطوير مرض السكري النمط الثاني، مما يشير إلى دور كل من IL-1 $\beta$  و IL-22 في التهاب الأنسجة الدهنية في T2DM وفقاً لدراسة Gong واخرون (2016).

بينما تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج Chen واخرون (2012) الذين اوضحوا أن مستويات IL-22 كانت أقل في المرضى الذين يعانون من T2DM، كما أفاد ( Abadpour *et al.*, 2018; ) ( Hasnain *et al.*, 2014) أن IL-22 يظهر تأثيراً وقائياً واسعاً ضد استجابات الإجهاد في جزر لانكرهانز وخلايا الكبد و دوراً كاجاً ضد افراز الوسطاء المنشئين للالتهاب، وعليه يبدو ان انخفاض تنظيم IL - 22 في المرضى الذين يعانون من T2DM، قد يكون سبباً رئيساً لتحريض الالتهاب وانخفاض حساسية الأنسولين واستقلاب الدهون و زيادة الإجهاد التأكسدي في الشبكة الإندوبلازمية في المرضى الذين يعانون من T2DM.

كما بين Dudakov و اخرون (2015) أن IL-22 قادراً على الهجرة إلى الآفات المحلية لتعزيز بقاء الخلايا، ومع ذلك يمكن أن تؤدي الفترات طويلة من الإفراط في التعبير المزمن عنه في اثناء مدة تلف الانسجة الحاد إلى إنتاج Chemokines وإشارات التهابية أخرى والتوظيف اللاحق لخلايا المستجيب المرضي في الأنسجة الملتهبة مما يؤدي إلى تدهور حالة المرض، وعليه سواء كان IL-22 يتوسط استجابة

فسيولوجية أو يسهم في التهاب الفسيولوجيا المرضية فهذا ربما يعتمد على السياق و / أو بيئة الانترلوكين لذا فان IL-22 قد يعمل كسيف ذي حدين في أثناء التسبب في T2DM.

أظهرت النتائج المسجلة أن تراكيز IL-23 في الدم لدى مرضى T2DM قد انخفضت مع عدم وجود فرق معنوي ( $P > 0.05$ ) مقارنة بالضوابط وتتفق هذه النتيجة مع Gupta و اخرون (2017) و نتائج كل من (Maboudi *et al.*, 2019; Roohi *et al.*, 2014). ان انخفاض مستوى الخلايا للمفاوية المساعدة Th17 المعبرة عن مستقبل البين الالبيضاوي الثالث والعشرون IL-23 قد يكون مسؤولاً عن انخفاض مستوى الاستجابة المناعية لدى الخلايا المناعية المنتجة لهذا البين الالبيضاوي مما يؤدي الى انخفاض مستواه في مصل المرضى المصابين بمرض السكري مقارنة بمجموعة السيطرة و من الممكن ان يكون اختلال تركيز السكر و زيادة الانسولين و الالتهابات الكامنة و ممارسة الضغط على الخلايا للمفاوية المساعدة Th17 يؤدي الى ضعف الاستجابة المناعية وزيادة الاصابة بالالتهابات، بينما اختلفت نتائج دراستنا مع نتائج كل من Pan و اخرون (2010) و نتائج (Fatima *et al.*, 2017) الذين وجدوا زيادة في الانترلوكينات الالتهابية المتعددة بما في ذلك IL-23 في البنكرياس مما يسبب الإجهاد التأكسدي في خلايا بيتا  $\beta$ -cells لدى مرضى السكري T2DM .

#### 2.2.4 قياس مستوى Fas و Fas Ligand في مصل مرضى T2DM

اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط تركيز Fas كان مرتفع لدى المصابين بداء السكري النمط الثاني (T2DM) مقارنة بالمجموعة الضابطة إذ بلغ متوسط تركيزه في مصل دم المرضى (1.71±0.58 nmol/L) بينما في العينة الضابطة كان تركيزه (0.81±0.27 nmol/L) مع وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ( $P \leq 0.05$ )، كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض مستوى FasL



لدى المرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني T2DM مقارنة بالمجموعة الضابطة إذ بلغ متوسط تركيزه في مصل دم المصابين (8.07±1.01 ng/ml) بينما في العينة الضابطة كان متوسط تركيزه (10.41±1.81 ng/ml) مع وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ( $P \leq 0.05$ ) وكما موضح في الجدول (4-4)، تتفق هذه النتيجة مع نتائج Stoynev و اخرون (2014) و نتائج كل من (Kumar *et al.*, 2013; Hamid and Shani, 2018).

جدول (4-4) : مستوى Fas وFasL في مجموعتي الدراسة

Parameters	Group	Mean± SEM	P value
Serum Fas (nmol/L)	Patients	1.71±0.58	0.05*
	Control	0.81±0.27	
Serum FasL (ng/ml)	Patients	8.07±1.01	0.04*
	Control	10.41±1.81	
* = يوجد فرق احصائي معنوي $P \leq 0.05$			

نظام FasL / Fas هو نظام تنظيمي مهم مسؤول عن تنشيط الاستماتة في أنواع عدة من الخلايا، بما في ذلك خلايا الجزر في البنكرياس، أظهرت النتائج المسجلة أن تراكيز Fas في الدم لدى مرضى T2DM قد زادت بشكل ملحوظ مقارنة بالضوابط، و يتم تفسير سبب هذه الزيادة انه عند زيادة مستويات الجلوكوز Hyperglycemia قد يتسبب في التهاب الخلايا بيتا  $\beta$ -cells في البنكرياس وتحفيز رفع تعبير Fas الذي يرتبط بالتهاب خلايا بيتا و تصبح الجزر حساسة تدريجياً للاستماتة، اذ يبدأ تحريض ونسخ وتعديل Fas عن طريق عدد من السايبتوكينات المؤيدة للالتهابات (Kumar *et al.*, 2013).

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) في تراكيز FasL لدى مرضى T2DM مقارنة مع الضوابط، يمكن تفسير هذا التناقص أن التعبير العالي لمستقبلات Fas (والذي يرتبط مع FasL لبدء موت الخلايا المبرمج) سيؤدي إلى زيادة استهلاك FasL في أثناء عملية موت الخلايا المبرمج مما يؤدي إلى تقليل تركيز FasL في المصل (Stoynev *et al.*, 2014). بينما تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج Tankova (2012) الذي ذكر أن مصل Fas أظهر اختلافات غير مهمة في T2DM مقارنة بالضوابط، إضافة إلى ذلك أفاد إن التراكيز العالية للجلوكوز تضعف وظيفة الجزر عن طريق حدوث خلل في عملية التمثيل الغذائي للجلوكوز في المايتوكونديريا في خلايا بيتا و التي يمكن أن تحفز موت الخلايا المبرمج لهذه الخلايا.

#### 3-2-4: علاقة المؤشرات المناعية مع الجنس و الفئات العمرية

عند مقارنة مستوى المؤشرات المناعية مع الجنس بالنسبة للمصابين بداء السكري النمط الثاني أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض في تركيز IL-22 و IL-23 عند الاناث مقارنة بالذكور مع عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية إذ كانت ( $P > 0.05$ )، كما أظهرت نتائج التحليل الإحصائي بحسب الفئات العمرية لدى مرضى السكري عدم وجود اختلافات كبيرة بين الفئات العمرية لمجموعة المرضى، إذ سجلت فئة الأعمار (50-59) سنة أعلى مستويات من IL-22 و IL-23، تلتها الفئة العمرية (70-79) سنة مع عدم وجود دلالة معنوية بين الفئات العمرية ( $P > 0.05$ )، كما في الجدول (4-5).

جدول (4-5): العلاقة بين المؤشرات المناعية مع جنس المرضى و الفئات العمرية

Parameters	IL-22(ng/L) Mean ± SEM	IL-23 (ng/L) Mean ± SEM	Fas(nmol/L) Mean ± SEM	FasL(ng/ml) Mean ± SEM
<b>Male</b>	179.59±38.11	69.78±21.95	2.11±1.01	8.58±1.59
<b>Female</b>	172.12±28.91	62.77±15.24	1.31±0.61	7.56±1.27
<b>P value</b>	0.537 <sup>NS</sup>	0.388 <sup>NS</sup>	0.178 <sup>NS</sup>	0.501 <sup>NS</sup>
Age groups (years)	IL-22(ng/L) Mean ± SEM	IL-23 (ng/L) Mean ± SEM	Fas(nmol/L) Mean ± SEM	FasL(ng/ml) Mean ± SEM
<b>40-49</b>	148.13±27.49	51.14±11.84	0.81±0.36	7.42±1.14
<b>50-59</b>	227.05±41.34	84.21±29.84	2.65±1.37	8.92±2.21
<b>60-69</b>	168.14±34.36	57.69±19.50	0.62±0.02	7.52±1.60
<b>70-79</b>	189.38±53.07	60.27±21.09	1.43±0.81	8.39±0.57
<b>P value</b>	0.870 <sup>NS</sup>	0.786 <sup>NS</sup>	0.645 <sup>NS</sup>	0.932 <sup>NS</sup>
NS = لا يوجد فرق إحصائي معنوي P>0.05				

وجاءت هذه النتيجة متفقة مع كل من (Shen *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2017) إذ لم تكن هناك فروق معنوية بين الجنسين كما أنه لا توجد ارتباطات معنوية لمستويات IL-22 ، IL-23 في المصل مع فئات العمر و الجنس، ان عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية لدى المصابين بداء السكري النمط الثاني بالنسبة للجنسين قد يعود ذلك إلى ان الخلايا المناعية تظهر نفس الاستجابة المناعية و اليات الدفاع المناعي لدى الجنسين اذ تكون متشابهة إلى حد ما بغض النظر عن الجنس فالنتفاعل الحاصل في داخل جسم المريض يؤدي إلى تفعيل الخلايا المناعية المسؤولة عن الاستجابة المناعية في مصل المرضى المصابين T2DM ونستنتج من ذلك عدم تأثير الجنس على مستوى المؤشرات المناعية في الجسم (Voskuhl, 2011).

وجدت دراسة Fatima وآخرون (2017) زيادة تركيز IL-23 مع تقدم العمر بالنسبة للفئات العمرية إذ يمكن ان يشترك IL-23 في العملية الالتهابية وكعامل مسببة للأمراض ومضاعفات الشيخوخة ، كما اجريت دراسات عديدة لتحديد فيما ما إذا كانت الشيخوخة تزيد من ردود (IL-23, IL-22) ومنها دراسة كل من (Basile et al., 2012; Shaw et al., 2010) التي أجريت لمعرفة تأثير تقدم العمر على إنتاج الساييتوكينات المؤيدة للالتهاب، فالشيخوخة تتميز ببيئة مؤيدة للالتهابات (التهاب الشيخوخة) مع تنشيط مناعي فطري منخفض الدرجة ومستمر قد يزيد من تلف الأنسجة الناجم عن العدوى في كبار السن، حيث لوحظ ان هناك زيادة في IL-22 لدى كبار السن هذه الحالة المؤيدة للالتهابات ربما تكون واقية من العدوى، إذ يحفز IL-22 إنتاج المواد المتفاعلة الحادة ويعزز الدفاع المضاد للميكروبات و العدوى لدى كبار السن.

لم تظهر نتائج الدراسة الحالية أي اختلافات كبيرة بين مجموعة مرضى السكري في تركيز (Fas, FasL) اعتماداً على الجنس، إذ اظهرت انخفاض في تركيز (Fas , FasL) عند الاناث مقارنة بالذكور مع عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية ( $P>0.05$ )، مما يدل على عدم تأثير عامل الجنس للمرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني على مستويات موت الخلايا المبرمج ( Fas and Fas Ligand )، كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود اختلافات في تركيز (Fas , FasL) مع تقدم العمر في الفئات العمرية لكن هذه الاختلافات كانت غير مهمة ولم تسجل فرق معنوي ( $P>0.05$ ) ، كما في الجدول (5-4)، وجاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج (Hamid and Shani, 2018) حيث افادوا ان البيانات المسجلة لا توجد بها فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعة مرضى السكري من حيث الجنس والعمر، سجلت فئة الأعمار (50-59) سنة أعلى مستويات من (Fas , FasL)، تلتها الفئة العمرية (70-79) سنة، إذ مع التقدم في العمر والشيخوخة تصاب الخلايا بالخلل وتظهر فشلاً استتبابياً بسبب الإجهاد التأكسدي

وتلف الحمض النووي، يعمل موت الخلايا المبرمج Apoptosis على القضاء على الخلايا المصابة مما يؤدي الى زيادة تراكيز (Fas and Fas Ligand)، لذا فان موت الخلايا المبرمج Apoptosis يعد نتيجة معقولة لعملية الشيخوخة (Lu et al., 2012).

#### 4-2-4: العلاقات الترابطية Correlations

يوضح الجدول (4-6) العلاقة الترابطية بين مستويات المؤشرات المناعية قيد الدراسة بعضها مع بعض ومع العمر، وقد وجد ان جميع الارتباطات كانت معنوية ( $P < 0.01$ )، في حين اظهرت نتائج العلاقات الترابطية بين عامل العمر، والمؤشرات المناعية عدم وجود ارتباطات معنوية .

#### جدول (4-6): معامل ارتباط المؤشرات المناعية في مجموعة المرضى

Parameters	Correlation	Age	IL-22	IL-23	FAS	FASL
Age	R		.161	.161	-.021	.148
	P		.135	.134	.843	.168
IL-22	R	.161		.894**	.745**	.851**
	P	.135		.000	.000	.000
IL-23	R	.161	.894**		.879**	.915**
	P	.134	.000		.000	.000
FAS	R	-.021	.745**	.879**		.824**
	P	.843	.000	.000		.000
FASL	R	.148	.851**	.915**	.824**	
	P	.168	.000	.000	.000	

R=Pearson Correlation, P=Probability, \*=positive correlation.

المسارات الالتهابية شائعة في داء السكري النمط الثاني مما يؤدي الى جذب الساييتوكينات و Antigen Presenting Cells وتنشيط خلايا الجهاز المناعي التكيفي، تعد الخلايا التائية المساعدة CD4 + T حاسمة لتوجيه الاستجابات المناعية المناسبة في أثناء الدفاع عن المضيف وتسبب في الأمراض الالتهابية، اذ تنمايز إلى مجموعات فرعية من الخلايا التائية التنظيمية والفعالة مثل الخلايا التائية Th1 و Th2 و Th17 التي تطلق السيتوكينات الموالية للالتهاب بوصفه محفزاً لتنشيط هذه الخلايا التائية، كما ان (IL 23) الصادر عن Antigen Presenting Cells يحفز خلايا Th17 لإنتاج السيتوكينات المسببة للالتهاب مثل TNF و IL-1 $\beta$  و IL-17 و IL-22 ، IL-17 في حد ذاته هو محفز ضعيف للالتهاب وتستمد آثاره الالتهابية القوية من وظائفه التآزيرية مع هذه السيتوكينات مما يؤدي الى زيادة الحالة الالتهابية وبالتالي تلف النسيج (Hirahara and Nakayama, 2016; Chen *et al.*, 2019).

كما أفادت الدراسات أن موت الخلايا المبرمج Apoptosis يمثل نمطاً مناعياً صامتاً أو حتى مضاداً للالتهابات، مما يؤدي إلى إزالة الخلايا في حالة عدم التنشيط الصريح لجهاز المناعة ومع ذلك وجد أن موت الخلايا المبرمج الناجم عن Fas / FasL مرتبط بإنتاج مجموعة من السيتوكينات المنشئة للالتهاب والكيموكينات Chemokines، كما يمكن أن يؤدي تحفيز مستقبلات Fas إلى إفراز عوامل مناعية كيميائية وبروتينية نشطة أخرى يمكن أن تؤثر على الاستجابة المناعية تجاه الخلايا الميتة نفسها، مما يوحي بان هذه العوامل تعمل بوصفها إشارات "Find-Me" لخلايا الجهاز المناعي (Cullen *et al.*, 2013).

## 4 - 3 دراسة المؤشرات الدموية Hematological Parameters Study

## 4-3-1: مستوى الهيموغلوبين وكريات الدم الحمراء Hemoglobin level and Red Blood Cells

تم في الدراسة الحالية دراسة المؤشرات الدموية في دم مرضى السكري النمط الثاني وأظهرت النتائج انخفاض لمستوى الهيموغلوبين (Hb) عند المرضى مقارنة مع المجموعة الضابطة مع وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية ( $P \leq 0.05$ ) وانخفاض لمستوى كريات الدم الحمراء عند المرضى مقارنة بالمجموعة الضابطة مع عدم وجود فرق معنوي ( $P > 0.05$ ) (وجود فرق قريب جداً للمعنوية ( $P = 0.06$ )) كما في الجدول (4-7)، تتفق هذه النتيجة مع نتائج دراسات كل من (Cawood *et al.*, 2006 ; Baisakhiya *et al.*, 2017).

## جدول (4-7): مستوى الهيموغلوبين وكريات الدم الحمراء في مجاميع الدراسة

Study groups	Hb g/dL Mean± SEM	RBC x10 <sup>6</sup> /L Mean± SEM
Patients	13.25±0.24	5.08±0.12
Control	15.36±0.13	5.59±0.11
P-value	0.05*	0.06 <sup>NS</sup>

\* = يوجد فرق معنوي احصائي  $P \leq 0.05$   
NS : عدم وجود فروق معنوية ( $p \text{ value} > 0.05$ )

يعد فقر الدم Anemia أحد المضاعفات المزمنة لداء السكري، إذ إن ارتفاع السكر المزمن في الدم يزيد من الإجهاد التأكسدي مما يؤدي إلى تلف كريات الدم الحمراء RBC والتسبب في فقر الدم، وايضاً قد تتعرض خلايا السلائف لكريات الدم الحمراء في النخاع العظمي إلى سمية الجلوكوز المباشرة المطولة مما

يؤدي إلى اضطرابات في إنتاج كريات الدم الحمراء (Samuel *et al.*, 2018). كما أن مرضى السكري معرضون أحياناً لفقر الدم بسبب انخفاض وظائف الكلى وانخفاض إنتاج (Erythropoietin) (Hormone)، مما يؤدي ذلك في النهاية إلى انخفاض عدد كريات الدم الحمراء (RBC Taderegew ) (et al., 2020).

#### 2-3-4: مستوى الصفائح الدموية Platelets Level

أظهرت نتائج الدراسة زيادة عدد الصفائح الدموية لدى مرضى السكري النمط الثاني مقارنة مع مجموعة السيطرة مع عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية كما في الجدول رقم (4-8)، تتفق هذه النتيجة مع نتائج كل من (Xiangyu *et al.*, 2017 ; Goyal and Parmar, 2020 )، يعمل الأنسولين بوصفه مشرفاً على مستوى الكلوكون في مجرى الدم ويعمل أيضاً كمضاد لفرط نشاط الصفائح الدموية في مريض السكري النمط الثاني يؤدي فرط السكر بالدم ومقاومة الأنسولين الى تعزيز التخليق الحيوي للـ Thromboxane مما يؤدي إلى فرط نشاط الصفائح الدموية ووجود مضاعفات قلبية وعائية في هؤلاء المرضى.

#### 3-3-4: عد كريات الدم البيضاء Count the white blood cells

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط عدد كريات الدم البيضاء كان مرتفع في دم مرضى داء السكري النمط الثاني مقارنة بمجموعة السيطرة مع عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية ( $p > 0.05$ )، وكما موضح في الجدول رقم (4-8)، تتفق هذه النتيجة مع نتائج Zhang وآخرون (2017)، ونتائج كل من (Gu *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019).

ذكرت بعض الدراسات وجود ارتباط قوي بين WBC وداء السكري من النمط الثاني المشخص حديثاً، ارتفاع عدد كريات الدم البيضاء WBC يعد مؤشراً قوياً على تطور داء السكري النمط الثاني، اذ ان ارتفاع



WBC (خاصة العدلات Neutrophils والخلايا اللمفاوية Lymphocytes) يكون مصحوباً بمقاومة شديدة للأنسولين فالعدلات والخلايا اللمفاوية تعتبر كخلايا مناعية تتفاعل في المقام الأول عندما يحدث الالتهاب في الجسم وبما ان الالتهاب هو الذي يكمن وراء مقاومة الأنسولين المسبب لداء السكري النمط الثاني لذا نلاحظ زيادة في عدد كريات الدم البيضاء WBC (Zhang *et al.*, 2017).

جدول (4-8): مستوى الصفائح الدموية وكريات الدم البيضاء في مجاميع الدراسة

Parameters cell x10 <sup>6</sup> /L	Group study	Mean± SEM	P value
Platelets	Patients	317.21±12.00	0.601 <sup>NS</sup>
	Controls	272.32±15.64	
WBC	Patients	9.42±0.32	0.258 <sup>NS</sup>
	Controls	8.37±0.38	
NS : عدم وجود فروق معنوية (p value > 0.05)			

#### 4-3-4: علاقة المؤشرات الدموية مع الجنس و الفئات العمرية

عند مقارنة مستوى المؤشرات الدموية مع الجنس بالنسبة للمصابين بداء السكري النمط الثاني أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض في تركيز الهيموغلوبين Hb ، كريات الدم الحمراء RBC و كريات الدم البيضاء WBC عند الاناث مقارنة بالذكور مع وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية إذ كانت ( $P \leq 0.05$ ) باستثناء WBC اذ لم يسجل فرق معنوي ( $P > 0.05$ ) في حين كان عدد الصفائح الدموية Platelets في الاناث اعلى من الذكور مع عدم وجود فرق معنوي، وكما في الجدول (4-9)، وجاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج Khanam وآخرون (2017) ونتائج (Aldallal and Jena, 2018) بينما لم تتفق

نتائجنا مع نتائج دراسة Baisakhiya و اخرون (2017). ترى الباحثة ان هذه النتيجة ربما تعود الى ان الذكور يتميزون بعدد أكبر من كريات الدم الحمراء ومتوسط قوة دم أعلى من الاناث ويعود هذا الاختلاف إلى وجود هرمون الاندروجين في جسم الذكور بشكل أعلى وهو يعد محفزاً للجسم لصناعة كمية أكبر من كريات الدم الحمراء كما ان وجود هرمون التستوستيرون Testosterone لديه تأثير محفز لهرمون Erythropoietin والذي يزيد انتاج الكريات الدم الحمراء عند الذكور.

جدول (4-9): علاقة المؤشرات الدموية مع جنس المرضى و الفئات العمرية

Parameters	WBC x10 <sup>6</sup> /L Mean ± SEM	RBC x10 <sup>6</sup> /L Mean ± SEM	Platelets x10 <sup>6</sup> /L Mean ± SEM	Hb g/dL Mean ± SEM
Male	9.56±0.53	5.25±0.21	304.66±17.34	15.11±0.43
Female	9.28±0.37	4.92±0.13	329.76±16.59	11.35±0.31
P value	0.208 <sup>NS</sup>	0.05*	0.826 <sup>NS</sup>	0.04*
Age groups (years)	WBC x10 <sup>6</sup> /L Mean ± SEM	RBC x10 <sup>6</sup> /L Mean ± SEM	Platelets x10 <sup>6</sup> /L Mean ± SEM	Hb g/dL Mean ± SEM
40-49	8.80±0.80	5.06±0.39	313.75 ±21.83	12.87±0.71
50-59	8.90±0.41	4.96±0.21	317.09 ±20.65	13.15±0.41
60-69	10.53 ±0.57	5.31±0.17	307.81 ±20.43	13.69±0.30
70-79	7.99±0.68	4.64±0.26	380.00 ±57.56	12.62±1.26
P value	0.05*	0.539 <sup>NS</sup>	0.570 <sup>NS</sup>	0.559 <sup>NS</sup>

\* = يوجد فرق احصائي معنوي P ≤ 0.05  
NS = لا يوجد فرق احصائي معنوي P > 0.05

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود اختلافات في المؤشرات الدموية مع تقدم العمر في الفئات العمرية لكن هذه الاختلافات كانت غير مهمة ولم تسجل فرق معنوي (P > 0.05) باستثناء مؤشر WBC إذ اظهر وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية إذ كانت (P ≤ 0.05) بين الفئات العمرية وكما موضح في الجدول

(9-4)، تتفق هذه النتائج مع نتائج الدراسات التي أجراها الباحثون ( Ali and Hassan, 2019; Franco ) (et al., 2013).

أظهرت هذه الدراسة انخفاض في عدد RBC والهيموغلوبين Hb مع تقدم العمر، غالباً ما تسبب الأمراض المزمنة مثل السكري انخفاض في عدد كريات الدم الحمراء و فقر الدم، لاسيما عند كبار السن عن طريق تثبيط إنتاج كريات الدم الحمراء في نقي العظم بسبب الشيخوخة والتقدم في العمر، نقص في عمر كريات الدم الحمراء، وايضاً مشاكل في كفاءة استخدام الجسم للحديد فعندما يكون هناك مشكلة في كفاءة استخدام الجسم للحديد لا يكون نقي العظام قادراً على استعمال الحديد المخزن لتوليد كريات دم حمراء جديدة، هذا الانخفاض في RBC يكون غير شديد عادةً لذلك يظهر فقر الدم ببطء ولا يتضح إلا بعد فترة من الزمن (Wagner et al., 2009).

كما أظهرت نتائج WBC وجود فروقات بين الفئات العمرية ذات دلالة احصائية ( $P \leq 0.05$ )، اذ تؤكد الدراسات وجود مستوى منخفض من الالتهاب في المرضى الذين يعانون من T2DM و تزداد مستويات علامات الالتهابات في المرضى الأكبر سناً اذ ان التقدم في العمر يزيد من الحالة الالتهابية المزمنة، وهذا بدوره يعزز من تمايز ونضج WBC استجابة لهذا الالتهاب، لذا فإن ارتفاع عدد كريات الدم البيضاء قد يكون مؤشراً لمرض السكري من النوع الثاني و خاصةً عند غير المدخنين (Shin et al., 2020).

#### 5-3-4: العلاقات الترابطية Correlations

يوضح الجدول (4-10) العلاقة الترابطية بين مستويات المؤشرات الدموية قيد الدراسة بعضها مع بعض ومع العمر، وقد وجد ان جميع الارتباطات كانت غير معنوية باستثناء ارتباط WBC و العمر، وارتباط RBC و Hb حيث ترتبط ارتباطاً ايجابياً معنوي ( $P < 0.01$ ).

جدول (4-10): معامل ارتباط المؤشرات الدموية في مجموعة المرضى

Parameters	Correlation	Age	WBC	RBC	Platelets	Hb
Age	R		.284**	.012	.111	-.015
	P		.007	.910	.303	.889
WBC	R	.284**		-.055	.136	.141
	P	.007		.612	.208	.191
RBC	R	.012	-.005		-.274**	.523**
	P	.910	.612		.010	.000
Platelets	R	.111	.136	-.274**		-.314**
	P	.303	.206	.010		.003
Hb	R	-.015	.141	.523**	-.314**	
	P	.889	.191	.000	.003	

R=Pearson Correlation, P=Probability, \*=positive correlation.

إذ أثبتت الدراسات وجود علاقة إيجابية وارتباط كبير بين مستوى WBC و العمر، ان التقدم في العمر يزيد من الحالة الالتهابية المزمنة لدى مرضى السكري بسبب عمل الأنسولين على الأنسجة الدهنية والعضلات والكبد مما يعزز من تمايز ونضج WBC بفعل الساييتوكينات الالتهابية ( Milosevic and Panin, 2019).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة طردية بين مستوى RBC و Hb، كريات الدم الحمراء هي المكون الأكبر في دم الإنسان والتي تحتوي على الهيموغلوبين، وهو بروتين يحمل الأوكسجين في جميع أنحاء الجسم، ينتج نخاع العظمي كريات الدم الحمراء بشكل مستمر و إذا لم يتلق الجسم إمدادات منتظمة من العناصر الغذائية الضرورية فقد تصبح كريات الدم الحمراء مشوهة أو تموت بمعدل أسرع مما يقلل من Hb و بالتالي حدوث فقر الدم و بما ان مرضى السكري عرضة لفقر الدم بسبب انخفاض وظائف الكلى

وانخفاض إنتاج هرمون الإريثروبويتين Erythropoietin، وسمية الكلوكوز المطولة على سلائف كريات الدم الحمراء في نخاع العظمي مما يؤدي في النهاية إلى انخفاض عدد كريات الدم الحمراء في الجسم.

كما اظهرت نتائج العلاقات الترابطية ارتباط RBC و Platelets، Hb و Platelets ارتباط سلبى عالي المعنوية ( $P < 0.01$ )، حيث أفادت دراسة أجريت على المرضى المصابين بـ T2DM أن انخفاض مستويات Hb و RBC مرتبط بزيادة خطر الإصابة باعتلال الأوعية الدقيقة، إذ ان مضاعفات الأوعية الدقيقة من شأنها ان تنشط الصفائح الدموية في مواقع المواد البطانية التالفة (Biadgo *et al.*, 2016).

#### 4-4: الدراسة الكيموحيوية Biochemical Study

##### 1-4-4: مستوى سكر الصيام في الدم (FBS) Fasting Blood Sugar في مجاميع الدراسة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط نسبة السكر في الدم الصائم Fasting Blood Sugar (FBS) كان اعلى بشكل ملحوظ لدى مرضى داء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة مع وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية عالية ( $P \leq 0.01$ ) كما موضح في الجدول (4-11) و الملحق (10)، وهذه النتائج تتفق مع نتائج Danaei و اخرون (2011) و نتائج كل من (Kharroubi *et al.*, 2014; Guo *et al.*, 2014)، كما اتفقت مع الدراسات التي أجريت للمرضى العراقيين المصابين بداء السكري (محمد، 2016 ; راضي، 2016) التي أظهرت أن مستوى السكر في الدم الصائم FBS كان أعلى بكثير في مرضى السكري مقارنة مع مجموعة السيطرة، يمكن تفسير هذه الحقيقة من خلال عدم قدرة الجسم على الاستجابة للإنسولين الذي ينتج من خلايا بيتا البنكرياسية  $\beta$ -cells في مرضى T2DM او ان خلايا بيتا لا تنتج كمية كافية من الانسولين مما يؤدي إلى تراكم الجلوكوز في الدم بدلاً من امتصاصه من قبل خلايا الجسم.

2-4-4: مستوى الهيموغلوبين المسكر HbA1c glycosylated hemoglobin في مجاميع الدراسة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط نسبة الهيموغلوبين المسكر HbA1c كان اعلى بشكل ملحوظ في دم مرضى داء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة مع وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية عالية ( $P \leq 0.01$ ) كما موضح في الجدول (11-4) و الملحق (11).

جدول (11-4): مستوى سكر الصيام وهيموغلوبين السكري في مجاميع الدراسة

Parameter	Control N=28	Patients N=60	P-value
Glucose (mmol/L)	5.55± 0.47	12.90± 4.90	0.000**
HbA1c %	5.24±0.40	10.20±2.12	0.000**
**= يوجد فرق احصائي معنوي عالي $P \leq 0.01$			

جاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج دراسات محلية مثل ( Saeed, 2016 ; AL- mohaidi,

2017) (and Al-mohaidi, 2017) ومع (Lee et al., 2013).

الهيموغلوبين السكري HbA1c هو شكل من أشكال الهيموغلوبين يتم قياسه بشكل أساسي للتعقب بمتوسط تركيز الجلوكوز في البلازما على مدى فترات طويلة من الزمن، يتشكل HbA1c في مسار سكري غير إنزيمي فعندما يتراكم الكلوكون في الدم يدخل في كريات الدم الحمراء و عند تعرض الهيموغلوبين لجلوكوز البلازما يحلل الاحماض الأمينية للهيموغلوبين و يرتبط تساهمياً بسلسلة  $\beta$  من HbA اما الرقم "C1" فيمثل أوامر الكشف عن الهيموغلوبين على الكروماتوغرافي، وبما ان الهيموغلوبين السكري يتناسب مع تركيز كلوكون الدم (عادة حوالي 5%) ونظراً لأن عمر كريات الدم الحمراء البشرية يقرب من

(90-120) يوماً، فإن مستوى الهيموجلوبين السكري (HbA1c) يعكس متوسط تركيز الجلوكوز في الدم خلال الأسابيع (12-16) السابقة، وبالتالي يوفر قياس HbA1c معلومات قيمة لتقييم داء السكري (Moulani and Gawali., 2016)، وعليه كلما زاد متوسط كمية الجلوكوز في البلازما زاد جزء الهيموغلوبين السكري (HbA1c) بطريقة يمكن التنبؤ بها.

يُعد HbA1c مؤشراً مفيداً على مدى التحكم في مستوى كلوكوز الدم والذي يمكن استخدامه لمراقبة آثار النظام الغذائي وممارسة الرياضة والعلاج بالعقاقير على مستوى السكر في الدم لدى مرضى داء السكري في اثناء مدة الشهرين أو الثلاثة أشهر السابقة (Al-Mukhtar *et al.*, 2012).

#### 4-3-4: مستوى الكرياتينين Creatinine في مجاميع الدراسة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط نسبة الكرياتينين كان منخفضاً في دم مرضى داء السكري النمط الثاني مقارنة بمجموعة السيطرة مع عدم وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية ( $P>0.05$ )، وكما موضح في الجدول (4-12)، و جاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج (Hu *et al.*, 2019)، ترى الباحثة ان هذه النتيجة قد تعود الى ان الكرياتينين احد المنتجات الكيميائية لعملية ايض العضلات وتناول اللحوم، اذ يمكن أن يكون انخفاض مستويات الكرياتينين مؤشراً على فقدان كتلة العضلات المرتبط بالعمر، يرتبط مستوى الكرياتينين بعلاقة طردية مع كتلة العضلات أو كمية العضلات في الجسم، وبالتالي فإن انخفاض كتلة العضلات نتيجة التقدم في السن أو الإصابة بالأمراض كمرض السكري يؤدي إلى انخفاض مستوى الكرياتينين فأنسجة العضلات الهيكلية هي هدف رئيسي لعمل الأنسولين، و بالتالي فإن تناقص الأنسولين او مقاومة الأنسولين الناتجة من الارتشاح الدهني في العضلات الهيكلية الذي يحدث مع الشيخوخة يؤدي الى انخفاض كتلة العضلات وبالتالي انخفاض مستويات الكرياتينين وهذا لا يمثل عادة مصدر قلق طبي

هام، بينما تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج Al-Badry (2014) و نتائج (هادي، 2019) الذين وجدوا زيادة معنوية ذات دلالة إحصائية عالية في مستوى الكرياتينين لدى مرضى داء السكري النمط الثاني مقارنة مع المجموعة الضابطة، و ترى الباحثة ان هذا الاختلاف قد يعود الى صغر حجم العينات والفئات العمرية المدروسة.

جدول (4-12): مستوى الكرياتينين في مجاميع الدراسة

Study groups	No.	Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) Mean $\pm$ SEM	P-value
Patients	60	75.87 $\pm$ 3.36	0.069 <sup>NS</sup>
Controls	28	76.41 $\pm$ 2.09	
NS = لا يوجد فرق إحصائي معنوي P>0.05			

4-4-4: مستويات مؤشرات تحاليل الدهون Lipid Profile لدى مرضى السكري من النمط الثاني مع مجموعة السيطرة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط مستوى الكوليسترول الكلي في الدم Total Cholesterol، والدهون الثلاثية Triglyceride، وتركيز LDL كان اعلى بشكل ملحوظ في دم مرضى داء السكري مقارنة بمجموعة السيطرة مع وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية ( $P \leq 0.01$ ) باستثناء Total Cholesterol اذ لم يسجل فرق معنوي ( $P > 0.05$ )، بينما تم تسجيل انخفاض في تركيز HDL في مصل الدم لمجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة السيطرة مع وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية ( $P \leq 0.05$ )، و كما موضح في الجدول (4-13).



جدول (4-13): مستويات مؤشرات تحاليل الدهون في مجاميع الدراسة

Parameters	Group study	Mean± SEM	P value
Total Cholesterol (mmol/L)	Patients	4.99± 0.14	0.664 <sup>NS</sup>
	Controls	4.24±0.22	
Triglyceride (mmol/L)	Patients	2.39±0.12	0.003**
	Controls	1.48±0.09	
HDL (mmol/L)	Patients	0.99±0.04	0.05 *
	Controls	1.34±0.10	
LDL (mmol/L)	Patients	3.15±0.12	0.01**
	Controls	2.69±0.29	

\*\*= يوجد فرق احصائي معنوي عالي  $P \leq 0.01$   
 \*= يوجد فرق احصائي معنوي  $P \leq 0.05$   
 NS = لا يوجد فرق احصائي معنوي  $P > 0.05$

جاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج (Feingold and Grunfeld, 2019) و (Alnidawi, 2015)، كما اتفقت مع الدراسات التي أجريت للمرضى العراقيين المصابين بداء السكري مثل (Alasady, 2014) و (Mohammed, 2016).

السمية الدهنية Lipotoxicity لمفهوم خلايا بيتا، هو ارتفاع تراكيز الأحماض الدهنية غير الأسترية في مرضى السكري نتيجة التحلل الدهني للخلايا الدهنية، وفي وجود الأوكسدة المفرطة للأحماض الدهنية في خلايا بيتا يتسبب في زيادة تراكم long-chain acyl CoA مما يؤدي إلى تثبيط وظيفة خلايا بيتا (Robertson *et al.*, 2004). يعاني الكثير من مرضى السكري من النمط الثاني إن لم يكن معظمهم من السمنة التي هي حالة مؤيدة للالتهابات بسبب البلاعم التي تتسلل إلى الأنسجة الدهنية، كما أن السابتوكينات التي تنتجها هذه البلاعم والأديبوكينات Adipokines التي تنتجها الخلايا الدهنية تغير أيضاً عملية التمثيل الغذائي للدهون، تعمل هذه التغيرات معاً على تقليل نشاط Lipoprotein Lipase (LPL) مما يؤخر تصفية البروتينات الدهنية الغنية بالدهون الثلاثية، بالإضافة إلى ذلك تحفز السابتوكينات المنشئة للالتهابات

تحلل الدهون في الخلايا الشحمية مما يزيد من مستويات الأحماض الدهنية الحرة المتداولة والتي ستوفر ركيزة لتركيب الدهون الثلاثية الكبدية hepatic triglyceride في الكبد، كما تحفز الساييتوكينات المؤيدة للالتهابات أيضاً الأحماض الدهنية الجديدة وتصنيع الدهون الثلاثية (TG) Triglyceride و ستؤدي هذه التعديلات إلى زيادة إنتاج وإفراز LDL في دم المرضى، كما تؤثر الساييتوكينات المنشئة للالتهابات أيضاً على استقلاب HDL فهي تقلل من إنتاج Apo A-I، المكون الرئيسي للبروتين من HDL مما يؤدي إلى انخفاض مستوى HDL في دم المرضى (Feingold and Grunfeld, 2010).

Tayde وآخرون (2013) أوضحوا أن Acetyl CoA الزائد من تحلل الدهون إلى الأحماض الدهنية الحرة FFA يتم تحويله إلى المزيد من الكوليسترول Cholesterol مما يؤدي إلى ازدياد تركيزه في الدم لدى مرضى T2DM، و يزداد Very Low-Density Lipoproteins (VLDL) و LDL إما بسبب زيادة الإنتاج الكبدية لـ VLDL أو انخفاض إزالة VLDL و LDL من التداول يرجع عيب الإزالة بشكل رئيسي إلى انخفاض نشاط LPL خاصة في الأنسجة الدهنية، بما أن الأنسولين منشط لـ LPL فإن نقص الأنسولين أو مقاومة الأنسولين يقلل من نشاط LPL و بالتالي زيادة تدفق الدهون إلى الكبد، أما تركيز TG فيمكن ان يزداد أيضاً بسبب انخفاض الإزالة من الدورة الدموية، كما ينخفض تركيز HDL في الدم بسبب التقويض المفرط، بينما تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج (Annema et al., 2016) حيث أفاد أنه لا يوجد ارتباط بين داء السكري والتغيير في نمط الملف الدهني.

#### 5-4-4: علاقة الهيموغلوبين المسكر HbA1c مع الجنس

عند مقارنة مستوى HbA1c مع الجنس بالنسبة للمصابين بداء السكري النمط الثاني أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان متوسط نسبة الهيموغلوبين المسكر HbA1c في الإناث أعلى من مستواه لدى الذكور مع

وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية إذ كانت ( $P < 0.05$ ) كما في الجدول رقم (4-14)، وجاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج كل من (Zafar *et al.*, 2017; Akesson *et al.*, 2015) بينما تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج Sukkarieh-Haraty و اخرون (2019) التي أجريت على المرضى اللبنانيين المصابين بداء السكري.

ارتفاع مستوى HbA1c في الإناث قد يُعزى إلى حقيقة الضغط والمشاكل النفسية تكون اكبر لدى الإناث اضافة إلى وجود اختلاف في التمثيل الغذائي بين الجنسين وايضاً انخفاض مستوى التعليم، وارتفاع مؤشر كتلة الجسم، وفرط كوليسترول الدم، وفرط ثلاثي غليسريد الدم، وضعف الالتزام بالنظم الغذائية الموصوفة ونقص النشاط البدني، كما بينت دراسة (Marchand *et al.*, 2018) ان ارتفاع HbA1c لدى الاناث قد يكون بسبب مستويات هرمون الاستروجين Estrogen hormone في الإناث و الذي يزيد من مقاومة الانسولين وبالتالي صعوبة تحقيق السيطرة الجيدة على مستوى HbA1c .

#### 4-4-6: علاقة الهيموغلوبين المسكر HbA1c مع العمر

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة بين مستوى HbA1c و العمر إذ أزداد تركيزه مع تقدم العمر حيث سجلت أعلى مستويات له في الفئة العمرية (60-69) كما في الجدول رقم (4-14)، جاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج كل من (Saeed, 2018 ; Mahmmod and Hussein, 2016) التي أجريت على المرضى العراقيين المصابين بداء السكري والتي أظهرت مستوى عال من HbA1c مع تقدم العمر كما اتفقت نتيجة هذه الدراسة مع نتائج Al-Alawi (2014) التي أجريت على المريض العماني إذ أظهرت مستوى عال من HbA1c لدى المرضى الذين تجاوزت اعمارهم عن (50 سنة)، بينما تختلف

نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج (Abdul Ghfoor, 2015) والتي أظهرت ان معظم المعايير الكيميائية تُظهر مستوى عالٍ في الفئة العمرية أقل من (40 سنة) للمرضى العراقيين الذين يعانون من T2DM. تسهم العوامل المتعددة لدى كبار السن في اختلال التوازن في تنظيم الجلوكوز فقد وجدت الأدلة الحالية أن التأثير المباشر للشيخوخة يؤدي إلى انخفاض إفراز الأنسولين وعندما يكون هناك خلل في افراز الانسولين وقابليته على امتصاص الجلوكوز المحفز في الأنسجة المستهدفة، و لا سيما العضلات الهيكلية مما يؤدي الى حدوث فرط سكر الدم وبالتالي ارتفاع مستوى HbA1c (Lee and Halter, 2017).

جدول (4-14): علاقة مستوى HbA1c مع جنس المرضى و الفئات العمرية

Parameters		Groups	P value
		Patients Mean ± SEM	
HbA1c %	Male	9.11±0.33	0.014*
	Female	11.28±0.44	
Age groups (years)		Patients Mean ± SEM	P value
HbA1c %	40-49	9.43±0.98	0.271 <sup>NS</sup>
	50-59	9.77±0.47	
	60-69	10.90±0.42	
	70-79	9.94±0.62	
* = يوجد فرق احصائي معنوي P≤0.05 NS = لا يوجد فرق إحصائي معنوي P>0.05			

4-4-7 : علاقة مؤشرات تحاليل الدهون Lipid Profile في مرضى السكري من النمط الثاني مع

الجنس و الفئات العمرية.

عند مقارنة مستوى تحاليل الدهون مع الجنس بالنسبة للمصابين بداء السكري النمط الثاني أظهرت

نتائج الدراسة الحالية ان تراكيز (Total Cholesterol, Triglyceride, HDL) في الإناث أعلى من

مستواه لدى الذكور مع وجود فرق معنوي ذي دلالة احصائية إذ كانت ( $P < 0.05$ ) بالنسبة لمستوى Total Cholesterol، وكما في الجدول (4-15)، و جاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج Majumder وآخرون (2019) و نتائج كل من (Charitha et al., 2013; VinodMahato et al., 2011)، بينما لم تتفق نتائجنا مع نتائج دراسة Sami (2019) و نتائج كل من (Kuhail, 2013; Bhutto, 2017) و التي أجريت على المرضى السعوديين المصابين بداء السكري حيث كان لدى المرضى السكري من الإناث مستوى HDL أقل بكثير من مرضى السكري من الذكور.

ترى الباحثة ان هذه النتيجة قد تعود الى نمط توزيع الدهون في الجسم اذ يختلف بين الجنسين، فتوزيع الدهون في الإناث يكون حول الوركين والفخذين والأرداف وعادة يتكون من الدهون تحت الجلد، وبالتالي يشكل مخاطر صحية أقل مقارنة بالدهون الحشوية، لكن تلاحظ العديد من النساء زيادة في دهون البطن مع تقدمهن في العمر و حتى إن كن لا يكتسبن الوزن، يحدث هذا في الغالب بسبب نقص مستويات هرمون الإستروجين والذي يؤثر بدوره على كيفية توزيع الدهون في الجسم، اذ يؤدي إلى تخزين الدهون في الأرداف والفخذين والوركين عند النساء وعندما تصل المرأة سن اليأس وتنخفض نسبة الاستروجين الذي ينتجه المبيض، يتم تخزين الدهون في البطن على شكل دهون حشوية بدلاً من تخزينها في الأرداف والوركين والفخذين و تساهم الدهون الحشوية هذه بمرض السكري، كما يساهم انخفاض مستويات هرمون الاستروجين في انخفاض حساسية الأنسولين و يلعب دوراً مهماً في زيادة مقاومة الأنسولين وتنظيم عملية التمثيل الغذائي للكبد التي تؤثر على الدهون المتدفقة ومستقبلات البروتين الدهني LDL في الكبد، اذ ترتفع تراكيز الأحماض الدهنية غير الأسترية نتيجة التحلل الدهني للخلايا الدهنية مما يؤدي الى زيادة مستوى الدهون الثلاثية لدى الاناث مقارنة بالذكور.

جدول (4-15): علاقة مؤشرات تحاليل الدهون Lipid Profile مع جنس المرضى و الفئات العمرية

Parameters	Total Cholesterol mmol/L Mean ± SEM	Triglyceride mmol/L Mean ± SEM	HDL mmol/L Mean ± SEM	LDL mmol/L Mean ± SEM
Male	4.84± 0.22	2.45±0.15	0.77±0.04	3.39±0.19
Female	5.13±0.17	3.34±0.19	1.20±0.06	2.91±0.14
P value	0.037*	0.137 <sup>NS</sup>	0.089 <sup>NS</sup>	0.130 <sup>NS</sup>
Age groups (years)	Total Cholesterol mmol/L Mean ± SEM	Triglyceride mmol/L Mean ± SEM	HDL mmol/L Mean ± SEM	LDL mmol/L Mean ± SEM
40-49	5.37±0.27	2.46±0.27	0.92±0.09	3.58±0.31
50-59	4.96±0.23	2.40±0.20	1.00±0.08	2.98±0.17
60-69	4.88±0.26	2.43±1.22	0.98±0.08	3.12±0.22
70-79	4.59±0.47	1.97±0.23	1.22±0.25	2.95±0.31
P value	0.568 <sup>NS</sup>	0.840 <sup>NS</sup>	0.622 <sup>NS</sup>	0.358 <sup>NS</sup>

\* = يوجد فرق احصائي معنوي P ≤ 0.05  
NS = لا يوجد فرق إحصائي معنوي P > 0.05

أظهرت نتائج مؤشرات تحاليل الدهون حسب الفئات العمرية لدى مرضى السكري عدم وجود اختلافات كبيرة بين الفئات العمرية لمجموعة المرضى، وسجلت الفئة العمرية (40-49) أعلى نسبة لمؤشرات تحاليل الدهون باستثناء HDL مع عدم وجود فرق معنوي ( $P > 0.05$ )، و كما في الجدول (4-15)، و جاءت هذه النتيجة متفقة مع نتائج Hussien وآخرون (2013)، حسب رأي الباحثة ان مع التقدم بالعمر تتغير الكثير من الامور في الجسم وفي مقدمتها عملية التمثيل الغذائي أو حرق الدهون وتحويلها إلى طاقة، فعند بلوغ العقد الرابع من العمر، تنخفض عملية التمثيل الغذائي بشكل كبير ويصبح معدل إزالة الدهون من الخلايا الدهنية ابطئ، كما أن فقدان كتلة العضلات و التقلبات الهرمونية من أسباب زيادة الوزن في الشيخوخة، فأنسجة العضلات هي أكبر مستهلك للكلوكوز في الجسم بأكمله وإذا لم يستطع الجسم احتواء كتلة العضلات

النحيلة مع التقدم في العمر، فان استهلاك الكلوکوز يصبح اقل وعليه يتحول الى دهون عالقة بالجسم ومن ثم زيادة فرص الاصابة بالسمنة، يثير تدفق الأحماض الدهنية الحرة الناجم عن السمنة وزيادة تعرض الكبد لها ، إلى ارتفاع في إفراز الكبد لـ LDL إلى جانب عيوب في إزالة لـ LDL، مما يساهم في زيادة الدهون الثلاثية وانخفاض HDL.

#### 4-4-8: العلاقات الترابطية Correlations

دُرست العلاقات الاحصائية بين المؤشرات الكيموحيوية بعضها مع بعض و مع العمر عن طريق استخدام البرنامج الحاسوبي الخاص، أظهرت الدراسة الحالية أن HbA1c، Glucose و Triglyceride ترتبط ارتباطاً ايجابياً عالي المعنوية مع بعضها البعض، و كما موضح في الجدول (4-16).

HbA1c هو العلامة الأكثر موثوقية و تمثل قيمته حالة سكر الدم للشخص لأن هذا الهيموغلوبين يزداد بالتوازي مع مستوى الجلوكوز في الدم لذا عندما تكون مستويات الكلوکوز في الدم مرتفعة ترتبط جزيئات الكلوکوز بالهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء، كلما زاد ارتفاع سكر الدم في الدم زاد ارتباط الكلوکوز بالهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء وزاد الهيموجلوبين السكري HbA1c ( Bang et al., 2014; ) (Nitin, 2010). كما ان ارتفاع مستوى السكر في الدم يحث على إفراز الأنسولين بوساطة البنكرياس لتنظيم مستويات السكر و زيادة إفراز الأنسولين قد يؤدي إلى ارتفاع الدهون التي يتم تخزينها في الجسم اذ أن تشوهات الدهون في مرض السكري هي المسؤولة عن زيادة الدهون الثلاثية (Taliyan et al., 2016). كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان HbA1c و Glucose يرتبط ارتباطاً عكسياً مع HDL، اذ يرتبط فرط سكر الدم وارتفاع HbA1c بسمات دهنية مشوهة وقد يؤدي ذلك الى اضطراب شحوم الدم، يشير مصطلح اضطراب شحوم الدم إلى تغير مستوى الدهون و يتضمن هذا ارتفاع TG و LDL ، وانخفاض HDL في

المصل بسبب حدوث سلسلة من الاضطرابات الايضية والتي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بمستويات الانسولين غير الطبيعية (Xu et al., 2020)، كما اظهرت النتائج ان HbA1c يرتبط بشكل ايجابي مع العمر، اذ قد يتسبب عامل العمر نفسه في ارتفاع في نسبة HbA1c بشكل مستقل عن العوامل الاخرى اضافة الى ذلك ، فإن مؤشر كتلة الجسم يؤثر على هذه الزيادة في مستويات HbA1c المعتمدة على العمر ، وعليه يشير الارتباط الايجابي بين HbA1c ومختلف معلمات الدهون الى زيادة شدة اضطراب دهون الدم في المرضى الذين لديهم قيمة HbA1c اعلى.

جدول (4-16): العلاقات الترابطية بين المؤشرات الكيموحيوية والعمر

Parameters	Correlation	Age	HbA1c	Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride	HDL	LDL	Creatinine
Age	R		0.41**	0.32	- 0.14	0.11	-0.10	-0.02	- 0.07
	P		0.000	0.002	0.19	0.30	0.34	0.84	0.51
HbA1c	R	0.41**		0.84**	- 0.02	0.50**	-0.32**	0.21	-0.01
	P	0.000		0.002	0.79	0.00	0.002	0.27	0.88
Glucose	R	0.32	0.84**		0.06	0.44**	-0.22*	0.11	0.03
	P	0.002	0.000		0.55	0.00	0.03	0.17	0.73
Total Cholesterol	R	- 0.14	-0.02	0.06		0.45**	0.05	0.68**	-0.03
	P	0.19	0.79	0.55		0.00	0.61	0.00	0.74
Triglyceride	R	0.11	0.50**	0.44**	0.45**		-0.31**	0.48**	-0.004
	P	0.30	0.000	0.00	0.000		0.002	0.00	0.97
HDL	R	-0.10	-0.32**	-0.22*	0.05	-0.31**		-0.39**	-0.09
	P	0.34	0.002	0.03	0.61	0.00		0.00	0.38
LDL	R	-0.02	0.21	0.11	0.68**	0.48**	-0.39**		-0.09
	P	0.84	0.27	0.17	0.000	0.00	0.000		0.40
Creatinine	R	- 0.07	-0.01	0.03	- 0.03	-0.004	-0.09	-0.09	
	P	0.51	0.88	0.73	0.74	0.97	0.38	0.40	

R=Pearson Correlation, P=Probability, \*=positive correlation.



كما وجد ارتباط معنوي موجب عالٍ بين Triglyceride و (LDL و Total cholesterol) وارتباط عكسي مع HDL، زيادة تدفق الدهون الحرة المشتقة من الانسجة الدهنية الى الكبد تزيد من مستويات Triglyceride الكبدي والتي بدورها تخفض من تحلل Apo B المكون الرئيسي لجسيمات LDL مما يسهل انتاج LDL.

كما أظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود ارتباط عكسي بين HDL و LDL، تؤثر الساييتوكينات المنشئة للالتهابات لدى مرضى السكري النمط الثاني على استقلاب HDL، فهي تقلل من إنتاج Apo A-I المكون الرئيسي للبروتين ل HDL، كما يقلل الالتهاب من الوظائف المهمة لـ HDL، مثل قدرته على منع أكسدة LDL و بالتالي يؤدي نقصان HDL الى زيادة LDL (Thambiah *et al.*, 2016)، كما اقترح Joshi (2014) أن امتصاص LDL بواسطة الخلايا الليفية قد يضعف في مرضى السكري مما قد يؤدي إلى زيادة مستويات LDL وانخفاض مستويات HDL، كما يوضح الجدول (4-16) الارتباطات الإيجابية و السلبية غير المهمة بين المؤشرات الكيموحيوية بعضها مع بعض كالارتباطات الإيجابية الضعيفة بين HbA1c ومستويات LDL، و الارتباطات السلبية الضعيفة غير المهمة بين HbA1c ومستويات Creatinine و الكوليسترول الكلي في الدم.

**4-4-9: علاقة المؤشرات المناعية، الهيموغلوبين المسكر و الكلوكوز مع المؤشرات الدموية و الكيموحيوية**

أظهرت الدراسة الحالية وجود ارتباط وعلاقة طردية بين مستوى (IL-22، Fas و Triglyceride) و (Glucose، HbA1c) مع وجود فرق معنوي ( $P \leq 0.01$ ) كما موضح في الجدول (4-17)، كما أظهرت

النتائج وجود ارتباط وعلاقة عكسية بين مستوى كل من ( FasL ، Hb ، HDL) مع ( HbA1c ، Glucose) مع فرق إحصائي عالي المعنوية ( $P \leq 0.01$ ).

أثبتت الدراسات علاقة إيجابية وارتباط كبير بين مستوى (HbA1c) والحركيات الخلوية المنشئة للإلتهاب (Mavridis *et al.*, 2008). أن الإلتهاب المزمن يزيد من مقاومة الانسولين وربما يضعف إفراز الانسولين في خلايا بيتا مما يؤدي إلى ضعف التحكم في الكلوكرز وفي النهاية إرتفاع مستوى HbA1c (King, 2008) أن IL-22 هو حركي خلوي بادئ للإلتهاب إذ أن حث وتطوير الحالة الإلتهابية تؤهب تطوير مقاومة الانسولين وقلة التحمل الكلوكرز وخاصة في الخلايا الشحمية والخلايا العضلية، وهذا يسبب تراكم الكلوكرز في الدورة الدموية وبالتالي فرط سكر الدم (Hooper and Hooper, 2009).

أما تأثير IL-22 على الكريات الدم الحمراء والهيموغلوبين، فقد أظهرت الدراسة الحالية أن هناك علاقة عكسية وبفروق معنوية ( $P \leq 0.05$ ) كما في الجدول (4-17). كما لوحظ في النماذج التجريبية أن الحركيات المنشئة للإلتهاب تثبط تكوين الكريات الحمر (Bugarski *et al.*, 2007)، وأن انخفاض توافر الحديد للكريات الحمر هو واحد من أهم أسباب فقر الدم إذ أن الإلتهاب الناتج عن الحركيات الخلوية دوره كعامل لتخفيض القابلية الحيوية للحديد (Ifudu *et al.*, 2002).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة طردية بين Fas و HbA1c ، Glucose وعلاقة عكسية بين FasL و HbA1c ، Glucose، يؤدي التعرض الشديد والمزمن للجلوكوز العالي والدهون إلى انخفاض وظيفة الخلية، تؤدي العديد من المسارات المتعلقة بالجلوكوز مثل الأكسدة التلقائية و الفسفرة المؤكسدة إلى تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية ROS في خلايا بيتا ونتيجة لذلك تتسبب جزيئات الأكسجين التفاعلية في إتلاف الحمض النووي في خلايا بيتا، إلى جانب سمية الجلوكوز هذه تؤدي سمية الدهون إلى انخفاض إفراز

الأنسولين الناجم عن الجلوكوز وضعف التعبير الجيني للأنسولين وزيادة معدلات موت الخلايا المبرمج ويؤدي إلى اختلال وظيفة خلايا بيتا (Robertson *et al.*, 2004)

كما يوضح الجدول (17-4) وجود علاقة عكسية بين (Fas و FasL) و (RBC و Hb)، يوجد جزء على الأقل من آلية موت الخلايا المبرمج النشطة في الخلايا الدم الحمراء ويلعب دورًا في تنظيم تصفية كرات الدم الحمراء من الدورة الدموية، أن شيخوخة كرات الدم الحمراء هي شكل من أشكال موت الخلايا المبرمج يتركز في غشاء الخلية وتظهر معظم أحداث "الشيخوخة" بشكل تدريجي والتي تشكل أجزاء من مسارات الإشارات التي تؤدي إلى تفعيل الكاسبسات، والربط الغشائي لـ Hb و IgG متبوعًا بالتعرف والبلعمة بشكل رئيسي بواسطة خلايا كوبر في الكبد (Kriebardis *et al.*, 2008). كما يوضح الجدول (17-4) الارتباطات السلبية غير المهمة بين المؤشرات المناعية والمؤشرات الدموية و الكيموحيوية.

جدول (17-4) علاقة المؤشرات المناعية، الهيموغلوبين المسكر والكلوكوز مع المؤشرات الدموية و الكيموحيوية

Parameters	Correlation	HbA1c	Glucose	RBC	HGB	WBC	Platelets	Total Cholesterol	Triglycerid	HDL	LDL	Creatinin
HbA1c	R		0.84**	-.201	-.321*	.001	-.190	.021	.501**	-.32*	-.21	-.014
	P		0.002	.123	.013	.993	.146	.79	.000	.002	.27	.88
Glucose	R	0.84**		-.185	-.278*	-.007	-.225	.06	.44**	-.228	-.11	.03
	P	0.000		.157	.032	.957	.083	.55	.000	.09	.17	.73
IL-22	R	.328*	.264*	-.32*	-.111	.009	-.115	-.125	-.192	.071	-.071	.070
	P	.011	.049	.012	.398	.945	.382	.340	.142	.589	.590	.596
IL-23	R	.244	.197	-.30*	-.050	-.031	-.137	-.153	-.214	-.010	-.089	.036
	P	.11	.130	.018	.705	.815	.296	.244	.101	.941	.500	.786
Fas	R	.78**	.64**	-.28*	-.102	-.069	-.170	-.113	-.168	-.032	-.046	.090
	P	.000	.000	.030	.439	.600	.195	.389	.198	.806	.730	.495
FasL	R	-.321*	-.137	-.34*	-.117	-.074	-.218	-.105	-.117	-.017	.063	.016
	P	.012	.296	.008	.373	.576	.095	.425	.373	.898	.635	.905

R=Pearson Correlation, P=Probability,\*=positive correlation.

الاستنتاجات و التوصيات

*Conclusion and  
Recommendation*

## الاستنتاجات Conclusions

توصلت الدراسة الحالية إلى مجموعة من الاستنتاجات يمكن اجمالها بالاتي :

1. لـ (IL-22) اثر فاعل في داء السكري، اذ قد يعمل كسيف ذي حدين اثناء التسبب في T2DM، حيث أظهرت الدراسة ارتفاعاً ملحوظاً في مستوى (IL-22) لدى مرضى السكري النمط الثاني مقارنة بمجموعة السيطرة.
2. اظهر البين الابيضاضي (IL-23) تراكيز منخفضة لدى المصابين بداء السكري النمط الثاني بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.
3. ارتفاع معنوي لعامل موت الخلايا المبرمج (Fas) في المرضى المصابين بداء السكري النمط الثاني مقارنة مع مجموعة السيطرة، بينما انخفض تركيز (Fas Ligand) في المرضى مقارنة بالمجموعة الضابطة، مما يشير الى دور الموت الخلوي المبرمج في امراضية داء السكري النمط الثاني.
4. وجود ارتباط إحصائي ذي دلالة معنوية بين المؤشرات المناعية بعضها مع بعض.
5. لداء السكري النمط الثاني تأثير على مستويات المؤشرات الدمية فبعض معلمات CBC يمكن أن تكون أداة مفيدة في متابعة T2DM والعلامات المحتملة لمضاعفاته، اذ ارتفعت بعض مستويات هذه المؤشرات (WBC, Platelets) وانخفاض البعض الاخر (RBC,Hb) في مرضى السكري النمط الثاني مقارنة بمجموعة السيطرة.
6. وجود علاقة موجبة (طردية) بين الهيموغلوبين و كريات الدم الحمراء وارتباط موجب بين كريات الدم البيضاء والعمر.

7. لداء السكري النمط الثاني تأثير على مستويات المؤشرات الكيموحيوية اذ ارتفعت بعض مستويات هذه المؤشرات وهي (HbA1c، Glucose) في مرضى السكري مقارنة بمجموعة السيطرة، بينما انخفض تركيز (Creatinine) انخفاض غير معنوي في مرضى السكري مقارنة بمجموعة السيطرة.
8. لمجموعة تحاليل الدهون تأثير وارتباط إيجابي بداء السكري النمط الثاني، اذ كانت مستويات بعض هذه المعلمات أعلى بشكل ملحوظ في مجموعات المرضى مقارنة مع المجموعة الضابطة.
9. للمؤشرات المناعية تأثيراً على بعض المؤشرات الدمية و الكيموحيوية من خلال وجود ارتباط احصائي ذو دلالة معنوية بين هذه المؤشرات.

## التوصيات Recommendations

1. اجراء دراسة جزيئية للجينات التي تشفر (IL-22) في مرضى داء السكري النمط الثاني.
2. اجراء دراسة وراثية مقارنة بين الطرز الوراثية Genotype والطرز المظهرية Phenotype لمرضى السكري النمط الثاني.
3. استخدام مؤشر نسبة الدهون في الدم لفحص المجموعات المعرضة للخطر مبكراً او التحكم في حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية والسكري ، وتقليل الضرر.
4. ان تطوير استراتيجيات علاجية جديدة ضد موت الخلايا المبرمج قد يؤدي دوراً مهماً في إدارة مرض السكري النمط الثاني، اذ قد يكون العلاج لتثبيط موت الخلايا المبرمج مهماً في علاج مرض السكري من النوع الثاني ، وخاصة مضاعفاته.
5. اجراء المزيد من الدراسات لدراسة تأثير الإجهاد التأكسدي في داء السكري من النوع الثاني.
6. دراسة بعض وسطاء الجهاز المناعي وتأثيرها على مرضى السكري المصابين بقرحة القدم.

A decorative rectangular border with intricate calligraphic flourishes at each corner and midpoints of the sides. The flourishes consist of overlapping loops and elegant curves, creating a sophisticated and artistic frame.

المصادر

*References*



## المصادر العربية

- راضي، وسن أبراهيم جابر (2016). تأثير الطفرات في جين *cd36* في احداث مرض السكري النمط الثاني. رسالة ماجستير، معهد الهندسة الوراثية\_ جامعة بغداد.
- محمد، شهرزاد أحمد خلف (2016). تقييم بعض الجوانب المناعية للمرضى المصابين بداء السكري في محافظة ديالى. رسالة ماجستير، كلية العلوم -جامعة ديالى.
- هادي، جنان عزيز (2019). الدور المناعي والوراثي للبين الابيضاضي السابع عشر (IL-17A) في عينة من مرضى السكري في محافظة ديالى. رسالة ماجستير، كلية العلوم -جامعة ديالى.

## المصادر الاجنبية

- Aarden , L.A.; Brunner , T.K.; Cerotini , J.C. and Dayer, J.M. (1979). Revised nomenclature for antigen-non-specific T cell proliferation and helper factors . *Journal of Immunology* ,103,2928-2929.
- Abadpour, S., Halvorsen, B., Sahraoui, A., Korsgren, O., Aukrust, P., & Scholz, H. (2018). Interleukin-22 reverses human islet dysfunction and apoptosis triggered by hyperglycemia and LIGHT. *Journal of molecular endocrinology*, 60(3), 171-183.
- Abbasi, F., Amiri, P., Sayahpour, F. A., Pirmoradi, S., Abolhalaj, M., Larijani, B., ... & Amoli, M. M. (2012). TGF- $\beta$  and IL-23 gene expression in unstimulated PBMCs of patients with diabetes. *Endocrine*, 41(3), 430-434.
- Abdul Ghfoor, Z.F. (2015). Studying the Association of ABO Blood Groups with IL-18BP $\alpha$  & IL-18R beta in the Iraqi Arab Females with Diabetes Mellitus Type 2. Mscthesis, to the Council of the College of Science for Women- Baghdad University.
- Abdullah, A., Wolfe, R., Mannan, H., Stoelwinder, J. U., Stevenson, C., & Peeters, A. (2012). Epidemiologic merit of obese-years, the combination of degree and duration of obesity. *American journal of epidemiology*, 176(2), 99-107.
- Abou-Ghali, M., & Stiban, J. (2015). Regulation of ceramide channel formation and disassembly: Insights on the initiation of apoptosis. *Saudi journal of biological sciences*, 22(6), 760-772.
- Agha Seyed Hosseini, M., Mansourabadi, A. H., Shams, A., & Hassanzadeh, M. (2015). The Role of Interleukin (IL-22) in immune response to human diseases. *International Journal of Epidemiologic Research*, 2(3).

- 
- Akash, M. S. H., Rehman, K., & Chen, S. (2013). Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry*, 114(3), 525-531.
  - Akram, A. (2013). Association of +45(T/G) Polymorphism in the Adiponectin Gene with Type 2 Diabetes Mellitus in Iraqi Patient. MSc Genetic Engineering and Biotechnology institute , University of Baghdad, Iraq.
  - Al-Alawi, S. A. (2014). Serum lipid profile and glycosylated hemoglobin status in Omani patients with type2 diabetes mellitus attending a primary care polyclinic. *Biomedical Research*,25(2).
  - Alasady, T. A. (2014). Study of some biochemical and immunological parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus, Iraq. University of Karbala.
  - Al-Badry, S. H. J. (2014). Physiological and Immunogenetic Study for Diabetic Nephropathy Patients in Thi-Qar Province, Iraq. University of Thi-Qar. University of Thi-Qar.
  - Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A. D., Lewis, J., Raff, M., ... & Walter, P. (2013). *Essential cell biology*. Garland Science.
  - AlDallal, S. M., & Jena, N. (2018). Prevalence of anemia in type 2 diabetic patients. *Journal of Hematology*, 7(2), 57
  - Ali, M. H., & Hassan, A. J. (2019). Assessment of the Alteration of Blood Indices in Patients with Type 2 Diabetic Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Mustansiriya Medical Journal*, 18(1), 24-29.
  - Al-mohaidi A. M. (2016). Evaluation of the association among P-selectin with ABO system and some risk factors in Iraqi female patients with Diabetes Mellitus type II. third women scientific entitled.

- 
- AL-Mukhtar, S.B.; Fadhil, N.N and Hanna, B.E. (2012). General and gender characteristics of type 2 DM Among the younger and older age groups. *Oman Medical Journal*, 27(5):375-382.
  - Alnidawi, B. F., & MB Ch B, C. A. B. M. (2015). Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: Glycatedhaemoglobin as a dual biomarker. *Al-Kindy College Medical Journal*, 11(2), 10-14.
  - Alsahli, M. and Gerich, J. (2010). Abnormalities of insulin secretion and B-cell defects in type 2 diabetes in *Textbook of Diabetes 4th Edition*. Editors: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B. Publishers Wiley-Blackwell. UK,. Chapter 10 :160-173.
  - Al-Tukmagi, H. F., & Moussa, M. A. (2014). Quality of Life of Patients with Type II Diabetes Mellitus in Al-Hilla City-Iraq. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(2):99-103.
  - American Diabetes Association (2016). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care Journal the Journal clinical and applied research and education*, 39(13).
  - American Diabetes Association (ADA). (2015).classification and diagnosis of diabetes *Diabetes Care*. 38 (1): 8-16.
  - American Diabetes Association Statement. (2017). Diagnosis and classification of diabetes mellitus .*Diabetes Care*.,36,67-74.
  - American Diabetes Association. (2008).Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*.31:S55-S60.
  - American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care Journal*, 33(1):62-69.

- 
- American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*, 36(Supplement 1), S11-S66.
  - American Diabetes Association. (2017). 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*, 40(Supplement 1): S11-S24.
  - Angelousi, A., & Larger, E. (2015). Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: a review. *Diabetes & Metabolism*, 41(1), 18-27.
  - Annema, W., Dijkers, A., De Boer, J. F., Van Greevenbroek, M. M., Van Der Kallen, C. J., Schalkwijk, C. G., ... & Tietge, U. J. (2016). Impaired HDL cholesterol efflux in metabolic syndrome is unrelated to glucose tolerance status: the CODAM study. *Scientific reports*, 6(1), 1-9.
  - Aspod, C., Rome, S., & Thivolet, C. (2004). Early events in islets and pancreatic lymph nodes in autoimmune diabetes. *Journal of autoimmunity*, 23(1), 27-35.
  - Audarya, S. D., Sanyal, A., Mohapatra, J. K., & Pattnaik, B. (2017). Identification of IL-1 $\alpha$  gene from bovine peripheral blood mononuclear cells by polymerase chain reaction. *Buffalo Bulletin*, 36(2), 323-326.
  - Baisakhiya, S., Garg, P., & Singh, S. (2017). Anemia in patients with type II diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 6(2), 303-306.
  - Bang, H., Kwak, J. H., Ahn, H. Y., Shin, D. Y., & Lee, J. H. (2014). Korean red ginseng improves glucose control in subjects with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicinal food*, 17(1), 128-134.

- Barr, R. G., Nathan, D. M., Meigs, J. B., & Singer, D. E. (2002). Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 137(4), 263-272.
- Basile, G., Paffumi, I., D'Angelo, A. G., Figliomeni, P., Cucinotta, M. D., Pace, E., ... & Gangemi, S. (2012). Healthy centenarians show high levels of circulating interleukin-22 (IL-22). *Archives of gerontology and geriatrics*, 54(3), 459-461.
- Berraondo, P., Sanmamed, M. F., Ochoa, M. C., Etxeberria, I., Aznar, M. A., Pérez-Gracia, J. L., ... & Melero, I. (2019). Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British journal of cancer*, 120(1), 6-15.
- Bertola, A., Ciucci, T., Rousseau, D., Bourlier, V., Duffaut, C., Bonnafous, S., ... & Tran, A. (2012). Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes*, 61(9), 2238-2247.
- Beutler, B., Greenwald, D. and Hulmes, J.D. (1985). Identity of tumor necrosis factor and the macrophage- secreted factor cachectin. *Nature*; 316: 552 – 554.
- Bhutto, M. G., Lokesh, M. R., Shah, S. K. D., Afroze, M. K. H., Ghouse, P., & Abhilash, D. (2017). Association between lipid profile and silent coronary artery disease in south indian patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Advances in Medicine*, 4(1), 1.
- Biadgo, B., Melku, M., Abebe, S. M., & Abebe, M. (2016). Hematological indices and their correlation with fasting blood glucose level and anthropometric measurements in type 2 diabetes mellitus patients in Gondar, Northwest Ethiopia. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 9, 91.

- Bitzur, R., Cohen, H., Kamari, Y., Shaish, A., & Harats, D. (2009). Triglycerides and HDL cholesterol: stars or second leads in diabetes?. *Diabetes care*, 32(suppl 2), S373-S377.
- Bloch, Y., Bouchareychas, L., Merceron, R., Składanowska, K., Van den Bossche, L., Detry, S., ... & Adamopoulos, I. E. (2018). Structural activation of pro-inflammatory human cytokine IL-23 by cognate IL-23 receptor enables recruitment of the shared receptor IL-12R $\beta$ 1. *Immunity*, 48(1), 45-58.
- Blüher, M., Klöting, N., Wueest, S., Schoenle, E. J., Schön, M. R., Dietrich, A., ... & Konrad, D. (2014). Fas and FasL expression in human adipose tissue is related to obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(1), E36-E44.
- Boland, B. B., Rhodes, C. J., & Grimsby, J. S. (2017). The dynamic plasticity of insulin production in  $\beta$ -cells. *Molecular metabolism*, 6(9), 958-973.
- Boussageon, R., Bejan-Angoulvant, T., Saadatian-Elahi, M., Lafont, S., Bergeonneau, C., Kassai, B., ... & Cornu, C. (2011). Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 343.
- Boutens, L., & Stienstra, R. (2016). Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*, 59(5), 879-894.
- Brand, J. S., Van Der Schouw, Y. T., Onland-Moret, N. C., Sharp, S. J., Ong, K. K., Khaw, K. T., ... & Clavel-Chapelon, F. (2013). Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes care*, 36(4), 1012-1019.

- Brocker, C., Thompson, D., Matsumoto, A., Nebert, D. W., & Vasiliou, V. (2010). Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Human genomics*, 5(1), 30.
- Bugarski, D., Krstić, A., Mojsilović, S., Vlaški, M., Petakov, M., Jovčić, G., ... & Milenković, P. (2007). Signaling pathways implicated in hematopoietic progenitor cell proliferation and differentiation. *Experimental Biology and Medicine*, 232(1), 156-163.
- Cawood, T. J., Buckley, U., Murray, A., Corbett, M., Dillon, D., Goodwin, B., & Sreenan, S. (2006). Prevalence of anaemia in patients with diabetes mellitus. *Irish journal of medical science*, 175(2), 25.
- Charitha, B., Senghor, A. R., Shivashekar, M., & William, E. (2013). Glycated hemoglobin as a dual marker: in control of glycemic status and diabetic dyslipidemia. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(3), 111-3.
- Chen, C., Shao, Y., Wu, X., Huang, C., & Lu, W. (2016). Elevated interleukin-17 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Biochemistry and Physiology*, 5(206), 2-10.
- Chen, H., Wen, F., Zhang, X., & Su, S. B. (2012). Expression of T-helper-associated cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with retinopathy. *Molecular vision*, 18, 219.
- Chen, L., Park, S. M., Tumanov, A. V., Hau, A., Sawada, K., Feig, C., ... & Peter, M. E. (2010). CD95 promotes tumour growth. *Nature*, 465(7297), 492-496.
- Chen, L., Strohmeier, V., He, Z., Deshpande, M., Catalan-Dibene, J., Durum, S. K., ... & Sodhi, C. P. (2019). Interleukin 22 disrupts pancreatic function in newborn mice expressing IL-23. *Nature communications*, 10(1), 1-13.



- Cho, N., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271-281.
- Cobleigh, M. A., & Robek, M. D. (2013). Protective and pathological properties of IL-22 in liver disease: implications for viral hepatitis. *The American journal of pathology*, 182(1), 21-28.
- Colpo, A. (2005). LDL Cholesterol: "Bad" Cholesterol or Bad Science?. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 10(3), 83.
- Commins, S. P., Borish, L., & Steinke, J. W. (2010). Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical immunology*, 125(2), S53-S72..
- Costa, V. S., Santos, A. S., Fukui, R. T., Mattana, T. C. C., Matioli, S. R., & Silva, M. E. R. (2013). Protective effect of interleukin-23A (IL23A) haplotype variants on type 1A diabetes mellitus in a Brazilian population. *Cytokine*, 62(2), 327-333.
- Cullen, S. P., Henry, C. M., Kearney, C. J., Logue, S. E., Feoktistova, M., Tynan, G. A., ... & Martin, S. J. (2013). Fas/CD95-induced chemokines can serve as "find-me" signals for apoptotic cells. *Molecular cell*, 49(6), 1034-1048.
- Da Silva Xavier, G. (2018). The cells of the islets of langerhans. *Journal of clinical medicine*, 7(3), 54.
- Dalmas, E., Venteclef, N., Caer, C., Poitou, C., Cremer, I., Aron-Wisnewsky, J., ... & André, S. (2014). T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 $\beta$ -driven inflammation in human adipose tissue: Relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 63(6), 1966-1977.

- Dalrymple, N.; Leyendecker, J. and Oliphant, M. (2009). Problem solving in abdominal imaging. Mosby Elsevier. Philadelphia .Pp.485.
- Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., ... & Rao, M. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2· 7 million participants. *The lancet*, 378(9785), 31-40.
- Demirtas, L., Guclu, A., Erdur, F. M., Akbas, E. M., Ozcicek, A., Onk, D., & Turkmen, K. (2016). Apoptosis, autophagy & endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *The Indian journal of medical research*, 144(4), 515.
- Deng, T., Lyon, C. J., Minze, L. J., Lin, J., Zou, J., Liu, J. Z., ... & Sherman, V. (2013). Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell metabolism*, 17(3), 411-422.
- Diabetes Atlas, (2019). Available online: [www.Idf.Org/diabetesatlas](http://www.Idf.Org/diabetesatlas) (accessed on 3 March 2020).
- Dinarello, C. A. (2011). Blocking interleukin-1 $\beta$  in acute and chronic autoinflammatory diseases. *Journal of internal medicine*, 269(1), 16-28.
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98-107.
- Dudakov, J. A., Hanash, A. M., & van den Brink, M. R. (2015). Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annual review of immunology*, 33, 747-785.
- Duvallet, E., Semerano, L., Assier, E., Falgarone, G., & Boissier, M. C. (2011). Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Annals of medicine*, 43(7), 503-511.

- 
- Eberl, G. (2016). Immunity by equilibrium. *Nature Reviews Immunology*, 16(8), 524.
  - Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495-516.
  - Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141-150.
  - Eyerich, K., Dimartino, V., & Cavani, A. (2017). IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology. *European journal of immunology*, 47(4), 607-614.
  - Fabbrini, E., Cella, M., McCartney, S. A., Fuchs, A., Abumrad, N. A., Pietka, T. A., ... & Conte, C. (2013). Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*, 145(2), 366-374.
  - Fatima, N., Faisal, S. M., Zubair, S., Siddiqui, S. S., Moin, S., & Owais, M. (2017). Emerging role of Interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of Type 2 Diabetes: Association with age and gender in human subjects. *International journal of biological macromolecules*, 105, 1279-1288.
  - Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2010). The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *Journal of lipid research*, 51(4), 682-684.
  - Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2019). Role of glucose and lipids in the cardiovascular disease of patients with diabetes. In *Endotext [Internet]*. MDText. com, Inc..
  - Floss, D. M., Mrotzek, S., Klöcker, T., Schröder, J., Grötzinger, J., Rose-John, S., & Scheller, J. (2013). Identification of canonical tyrosine-dependent

- and non-canonical tyrosine-independent STAT3 activation sites in the intracellular domain of the interleukin 23 receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 288(27), 19386-19400.
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47(1), 22-27.
  - Franco, R. S., Puchulu-Campanella, M. E., Barber, L. A., Palascak, M. B., Joiner, C. H., Low, P. S., & Cohen, R. M. (2013). Changes in the properties of normal human red blood cells during in vivo aging. *American journal of hematology*, 88(1), 44-51.
  - Fu, Z., R Gilbert, E., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25-53.
  - Gale, J. (2010). India's Diabetes Epidemic Cuts Down Millions Who Escape Poverty. Bloomberg. <http://www.bloomberg.com/news/2010-11-07/india-s-deadly-diabetes-scurge-cuts-down-millions-rising-to-middle-class.html>
  - Gaw, A., Cowan, R., Reilly, D., Stewart, M. and Shepherd, J. (1999). *Clinical biochemistry*. (2<sup>nd</sup>). New York. Pp 120-22.
  - Gerber, P. A., & Rutter, G. A. (2017). The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxidants & redox signaling*, 26(10), 501-518.
  - Gong, F., Wu, J., Zhou, P., Zhang, M., Liu, J., Liu, Y., ... & Liu, Z. (2016). Interleukin-22 might act as a double-edged sword in type 2 diabetes and coronary artery disease. *Mediators of inflammation*, 2016.
  - Goyal, P., Mahajan, S., & Parmar, C. (2020). Evaluation of platelet function in subjects with type-2 diabetes mellitus: A case-control study. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 10(8), 0-0.

- 
- Grilo, A. L., & Mantalaris, A. (2019). Apoptosis: A mammalian cell bioprocessing perspective. *Biotechnology advances*, 37(3), 459-475.
  - Groop, L., & Pociot, F. (2014). Genetics of diabetes—are we missing the genes or the disease?. *Molecular and cellular endocrinology*, 382(1), 726-739.
  - Gu, Y., Hu, K., Huang, Y., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., ... & Wang, H. (2018). White blood cells count as an indicator to identify whether obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 141, 140-147.
  - Guo, F., Moellering, D. R., & Garvey, W. T. (2014). Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race, and age. *Metabolic syndrome and related disorders*, 12(5), 258-268.
  - Guo, H., Xu, B. C., Yang, X. G., Peng, D., Wang, Y., Liu, X. B., ... & Jiang, Y. F. (2016). A High Frequency of Peripheral Blood IL-22+ CD4+ T Cells in Patients With New Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical laboratory analysis*, 30(2), 95-102.
  - Gupta, I., Singh, K., Varshney, N. K., & Khan, S. (2018). Delineating crosstalk mechanisms of the ubiquitin proteasome system that regulate apoptosis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 6, 11.
  - Gupta, S., Maratha, A., Siednienko, J., Natarajan, A., Gajanayake, T., Hoashi, S., & Miggin, S. (2017). Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.

- Hamid, S. M., & Shani, W. S. (2018). Association of sFas and sFas ligand with progression of type 2 diabetes mellitus in Basrah province. *Medical Journal of Babylon*, 15(2), 135.
- Hasegawa, H., Mizoguchi, I., Chiba, Y., Ohashi, M., Xu, M., & Yoshimoto, T. (2016). Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family. *Frontiers in immunology*, 7, 479.
- Hasnain, S. Z., Borg, D. J., Harcourt, B. E., Tong, H., Sheng, Y. H., Ng, C. P., ... & Kay, T. W. (2014). Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress. *Nature medicine*, 20(12), 1417-1426.
- Hassen, S., Ali, N., & Chowdhury, P. (2012). Molecular signaling mechanisms of apoptosis in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 3(3), 71.
- Henning, R. J. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future cardiology*, 14(6), 491-509.
- Hirahara, K., & Nakayama, T. (2016). CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the T<sub>H</sub> 1/T<sub>H</sub> 2 paradigm. *International immunology*, 28(4), 163-171.
- Hooper, P. L., & Hooper, P. L. (2009). Inflammation, heat shock proteins, and type 2 diabetes. *Cell Stress and Chaperones*, 14(2), 113-115.
- Hu, H., Nakagawa, T., Honda, T., Yamamoto, S., Okazaki, H., Yamamoto, M., ... & Murakami, T. (2019). Low serum creatinine and risk of diabetes: the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Journal of diabetes investigation*, 10(5), 1209-1214.

- Huan, C., Kim, D., Ou, P., Alfonso, A., & Stanek, A. (2016). Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 7(1), 108.
- Hussien, Z. M., Nassir, Y. S., & Al-Azzawi, D. S. (2013). Study of Lipids Disorder in sera of Patients with Type II Diabetes Mellitus in Diyala. *Journal of Madenat Alelem University College*, 5(2), 73-80.
- Ifudu, O., Uribarri, J., Rajwani, I., VLACICH, V., & Reydel, K. (2002). Low hematocrit may connote a malnutrition/inflammation syndrome in hemodialysis patients. *Dialysis & transplantation*, 31(12), 845-847.
- International Diabetes Federation (IDF). (2011). *Diabetes Atlas, International Diabetes Federation*", Brussels, Belgium, 5<sup>th</sup> Ed .Technology Ministry of Health/Kurdistan.
- International Diabetes Federation (IDF). (2015). *International diabetes federationm*. Lancet, 100: 13-136.
- Ip, B. C., Hogan, A. E., & Nikolajczyk, B. S. (2015). Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(2), 91-100.
- Itoh, N., Imagawa, A., Hanafusa, T., Waguri, M., Yamamoto, K., Iwahashi, H., ... & Makino, S. (1997). Requirement of Fas for the development of autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *The Journal of experimental medicine*, 186(4), 613-618.
- Iwakura, Y., & Ishigame, H. (2006). The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 116(5), 1218-1222.
- Jansson, S. P. (2014). *A Longitudinal Study of Diabetes Mellitus: With Special Reference to Incidence and Prevalence, and to Determinants of*

- Macrovascular Complications and Mortality (Doctoral dissertation, Acta Universitatis Upsaliensis).
- Jasim , M. (2015).The association of some cytokine genes polymorphisms with type2 diabetes mellitus incidence in Iraq, MSc Genetic Engineering and Biotechnology inistitute ,University of Baghdad, Iraq.
  - Johnston, R., Uthman, O., Cummins, E., Clar, C., Royle, P., Colquitt, J., ... & McGrane, D. (2017). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 21(2), 1-218.
  - Joshi, K. R., Bhattacharya, K. O. U. S. H. I. K., Kar, S. K., Yadav, P. K., Sah, S. K., & Pokhrel, S. (2014). Correlation of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia among Nepalese. *Asian J Pharm Clin Res*, 7(5), 295-299.
  - Kaminitz, A., Yolcu, E. S., Stein, J., Yaniv, I., Shirwan, H., & Askenasy, N. (2011). Killer Treg restore immune homeostasis and suppress autoimmune diabetes in prediabetic NOD mice. *Journal of autoimmunity*, 37(1), 39-47.
  - Kay, T. W., Darwiche, R., Irawaty, W., Chong, M. M., Pennington, H. L., & Thomas, H. E. (2003). The role of cytokines as effectors of tissue destruction in autoimmunity. *Advances in experimental medicine and biology*, 520, 73-86.
  - KC, H. Y., & Rao, V. (2013). Pharmacogenomics in diabetes mellitus: Pathway to personalized medicine. *Helix-The Scientific Explorer*, 2(6), 215-220.
  - Keating, B. J. (2015). Advances in risk prediction of type 2 diabetes: integrating genetic scores with Framingham risk models. *Diabetes*, 64(5), 1495-1497.



- Khanam, A., Akter, Q. S., Sultana, N., Karim, F., Akhter, T., & Sultana, T. A. (2017). Anemia in Male with Type 2 Diabetes Mellitus. *Bangladesh Medical Journal*, 46(3), 80-84.
- Kharroubi, A. T., Darwish, H. M., Al-Halaweh, A. I. A., & Khammash, U. M. (2014). Evaluation of glycated hemoglobin (HbA1c) for diagnosing type 2 diabetes and prediabetes among Palestinian Arab population. *PLoS one*, 9(2), e88123.
- Kim, C., Newton, K. M., & Knopp, R. H. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care*, 25(10), 1862-1868.
- King, G. L. (2008). The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of periodontology*, 79, 1527-1534.
- Kornete, M., Beauchemin, H., Polychronakos, C., & Piccirillo, C. A. (2013). Pancreatic islet cell phenotype and endocrine function throughout diabetes development in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*, 46(4), 259-268.
- Kriebardis, A. G., Antonelou, M. H., Stamoulis, K. E., Economou-Petersen, E., Margaritis, L. H., & Papassideri, I. S. (2008). RBC-derived vesicles during storage: ultrastructure, protein composition, oxidation, and signaling components. *Transfusion*, 48(9), 1943-1953.
- Kuhail, M. E. (2013) Assessment of Dietary Habits on Risk Profiles and Complications among Type 2 Diabetic Patients at Al-Remal Clinic in Gaza Strip Al-Azhar University Deanship of postgraduate Studies and scientific Research Pharmacy College.
- Kumar, H., Mishra, M., Bajpai, S., Pokhria, D., Arya, A. K., Singh, R. K., & Tripathi, K. (2013). Correlation of insulin resistance, beta cell function and

- insulin sensitivity with serum sFas and sFasL in newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta diabetologica*, 50(4), 511-518.
- Lars, R., Anker, S. D., Christian, B., Francesco, C., Nicolas, D., Christi, D., ... & Nikolaus, M. (2013). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal.*, 34(39): 3035-3087.
  - Laybutt, D. R., Glandt, M., Xu, G., Ahn, Y. B., Trivedi, N., Bonner-Weir, S., & Weir, G. C. (2003). Critical reduction in  $\beta$ -cell mass results in two distinct outcomes over time adaptation with impaired glucose tolerance or decompensated diabetes. *Journal of biological chemistry*, 278(5), 2997-3005.
  - Leahy, J. L., Hirsch, I. B., Peterson, K. A., & Schneider, D. (2010). Targeting  $\beta$ -cell function early in the course of therapy for type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4206-4216.
  - Lee, H., Oh, J. Y., Sung, Y. A., Kim, D. J., Kim, S. H., Kim, S. G., ... & Kim, B. J. (2013). Optimal hemoglobin A1C cutoff value for diagnosing type 2 diabetes mellitus in Korean adults. *Diabetes research and clinical practice*, 99(2), 231-236.
  - Lee, P. G., & Halter, J. B. (2017). The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: clinical considerations. *Diabetes Care*, 40(4), 444-452.
  - Lessene, G., Czabotar, P. E., & Colman, P. M. (2008). BCL-2 family antagonists for cancer therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 7(12), 989-1000.
  - Levesque, R. (2007). *SPSS Programming and Data Management: A Guide for SPSS and SAS Users* (4th ed.). Chicago, Illinois: SPSS Inc

- Liang, T., Xu, X., Ye, D., Chen, W., Gao, B., & Huang, Y. (2019). Caspase/AIF/apoptosis pathway: a new target of puerarin for diabetes mellitus therapy. *Molecular biology reports*, 46(5), 4787-4797.
- Liu, D., Yu, L., Li, S., Zhang, Q., Zhu, L., Liu, Q., ... & Zhang, J. (2019). Association between serum magnesium and blood count: Influence of type 2 diabetes and central obesity. *The British journal of nutrition*, 121(11), 1287-1293.
- Lizcano, F., & Guzmán, G. (2014). Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *BioMed research international*, 2014.
- Lu, B., Chen, H. D., & Hong-Guang, H. G. (2012). The relationship between apoptosis and aging. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3(06), 705.
- Maboudi, A., Eghbalian-Nouzanizadeh, A., Seifi, H., Bahar, A., Mohadese, M., Mohammadpour, R. A., ... & Sepehrimanesh, M. (2019). Serum levels of interleukin-23 and 35 in patients with and without type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 10(3), 295.
- Maedler, K., Fontana, A., Ris, F., Sergeev, P., Toso, C., Oberholzer, J., ... & Halban, P. A. (2002). FLIP switches Fas-mediated glucose signaling in human pancreatic  $\beta$  cells from apoptosis to cell replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(12), 8236-8241.
- Magliano, D. J., Barr, E. L., Zimmet, P. Z., Cameron, A. J., Dunstan, D. W., Colagiuri, S., ... & Welborn, T. A. (2008). Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes care*, 31(2), 267-272.
- Mahjoob, F. K., Al Jwadi, A. A., & Al Ameen, M. I. (2018). Dermatological Manifestations among Diabetic Patients Attending Diabetes Centers in Mosul City. *Iraqi Medical Journal*, 64(2), 106-113.

- Mahmmod, O. K., & Hussein, E. M. (2017). Comparative Biochemical Study of Insulin like Growth Factor-1 (IGF-1) in Sera of Controlled and Uncontrolled Dyslipidemia in Type2 Diabetic Iraqi Patients and Healthy Control. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Science*, 29(1).
- Majumder, M., Mollah, F. H., & Ferdous, S. A. (2019). Association of HbA1c Level with Lipid Profiles among Type 2 Diabetic Patients attended at Medical University of Bangladesh. *Journal of National Institute of Neurosciences Bangladesh*, 5(1), 72-75.
- Marchand, G. B., Carreau, A. M., Weisnagel, S. J., Bergeron, J., Labrie, F., Lemieux, S., & Tchernof, A. (2018). Increased body fat mass explains the positive association between circulating estradiol and insulin resistance in postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 314(5), E448-E456.
- Margaryan, S., Witkowicz, A., Arakelyan, A., Partyka, A., Karabon, L., & Manukyan, G. (2018). sFasL-mediated induction of neutrophil activation in patients with type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, 13(7).
- Martinvalet, D., Zhu, P., & Lieberman, J. (2005). Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*, 22(3), 355-370.
- Mattisson, I. Y., Björkbacka, H., Wigren, M., Edsfeldt, A., Melander, O., Fredrikson, G. N., ... & Almgren, P. (2017). Elevated markers of death receptor-activated apoptosis are associated with increased risk for development of diabetes and cardiovascular disease. *EBioMedicine*, 26, 187-197.
- Mavridis, G., Souliou, E., Diza, E., Symeonidis, G., Pastore, F., Vassiliou, A. M., & Karamitsos, D. (2008). Inflammatory cytokines in insulin-treated

- patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(7), 471-476.
- Mbata, C. A., Adegoke, A., Nwagu, C., & Nyeso, W. A. (2015). Some Haematological parameters in diabetic patients in Port Harcourt Nigeria. *American Journal The Medical Sciences*, 3(2), 2348-7186.
  - McKenzie, B. S., Kastelein, R. A., & Cua, D. J. (2006). Understanding the IL-23–IL-17 immune pathway. *Trends in immunology*, 27(1), 17-23.
  - Meikle, P. J., Wong, G., Tsorotes, D., Barlow, C. K., Weir, J. M., Christopher, M. J., ... & Haviv, I. (2011). Plasma lipidomic analysis of stable and unstable coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(11), 2723-2732.
  - Menachem-Zidon, O. B., Avital, A., Ben-Menahem, Y., Goshen, I., Kreisel, T., Shmueli, E. M., ... & Yirmiya, R. (2011). Astrocytes support hippocampal-dependent memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling. *Brain, behavior, and immunity*, 25(5), 1008-1016.
  - Meo, S. A., Usmani, A. M., & Qalbani, E. (2017). Prevalence of type 2 diabetes in the Arab world: impact of GDP and energy consumption. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(6), 1303-1312.
  - Miceli, V., & Conaldi, P. G. (2020). Carnosine, pancreatic protection, and oxidative stress in type 1 diabetes. In *Diabetes* (pp. 203-211). Academic Press.
  - Milosevic, D., & Panin, V. L. (2019). Relationship between hematological parameters and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Medical Biochemistry*, 38(2), 164-171.

- Miyawaki, A., Toyokawa, S., Inoue, K., Miyoshi, Y., & Kobayashi, Y. (2016). Self-reported periodontitis and incident type 2 diabetes among male workers from a 5-year follow-up to MY health up study. *PloS one*, *11*(4), e0153464.
- Mohammed, H. Y. (2016). Study of some physiological and biochemical parameters in diabetic patients type-2, College of Science/ University of Baghdad.
- Moulani, M. R., and Gawali, P. S. (2016). Effect of Iron deficiency on glycation of hemoglobin in non-diabetics. *Annals of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *2*(2), 4-7.
- Moullé, V. S., Ghislain, J., & Poitout, V. (2017). Nutrient regulation of pancreatic  $\beta$ -cell proliferation. *Biochimie*, *143*, 10-17.
- Mühl, H. (2013). Pro-inflammatory signaling by IL-10 and IL-22: bad habit stirred up by interferons?. *Frontiers in immunology*, *4*, 18.
- Nagata, S. (2004). Early work on the function of CD95, an interview with Shige Nagata. *Cell Death & Differentiation*, *11*(1), S23-S27.
- Natarajan, S. K., & Becker, D. F. (2012). Role of apoptosis-inducing factor, proline dehydrogenase, and NADPH oxidase in apoptosis and oxidative stress. *Cell health and cytoskeleton*, *2012*(4), 11.
- National Institutes of Health (NIH). (2005). Your Guide To Lowering Your Cholesterol With TLC.06-5235.
- Nitin, S. (2010). HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J*, *51*(8), 616-622.
- Norberg, E., Gogvadze, V., Ott, M., Horn, M., Uhlen, P., Orrenius, S., & Zhivotovsky, B. (2008). An increase in intracellular Ca<sup>2+</sup> is required for the

- activation of mitochondrial calpain to release AIF during cell death. *Cell Death & Differentiation*, 15(12), 1857-1864.
- Nordmann, T. M., Dror, E., Schulze, F., Traub, S., Berishvili, E., Barbieux, C., ... & Donath, M. Y. (2017). The Role of Inflammation in  $\beta$ -cell Dedifferentiation. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.
  - Oh, Y. S., Bae, G. D., Baek, D. J., Park, E. Y., & Jun, H. S. (2018). Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 9, 384.
  - Okur, M. E., Karantas, I. D., & Siafaka, P. I. (2017). Diabetes Mellitus: a review on pathophysiology, current status of oral pathophysiology, current status of oral medications and future perspectives. *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 55(1).
  - Oppmann, B., Lesley, R., Blom, B., Timans, J. C., Xu, Y., Hunte, B., ... & Zonin, F. (2000). Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 13(5), 715-725.
  - O'Shea, J. J., Gadina, M., & Siegel, R. M. (2019). Cytokines and cytokine receptors. In *Clinical immunology* (pp. 127-155). Content Repository Only!.
  - Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46-57.
  - Pagidipati, N. J., Zheng, Y., Green, J. B., McGuire, D. K., Mentz, R. J., Shah, S., ... & Holman, R. R. (2020). Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. *American heart journal*, 219, 47-57.

- Pan, H. Z., Zhang, L., Guo, M. Y., Sui, H., Li, H., Wu, W. H., ... & Chang, D. (2010). The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Acta diabetologica*, 47(1), 71-76.
- Parham, C., Chirica, M., Timans, J., Vaisberg, E., Travis, M., Cheung, J., ... & To, W. (2002). A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R $\beta$ 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *The Journal of Immunology*, 168(11), 5699-5708.
- Park, Y. J., & Woo, M. (2019). Pancreatic  $\beta$  cells: Gatekeepers of type 2 diabetes. *Journal of Cell Biology*, 218(4), 1094-1095.
- Park, Y. W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M. R., & Heymsfield, S. B. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*, 163(4), 427-436.
- Rahmoun, M. N., Ghembaza, C. E., & Ghembaza, M. E. A. (2019). Lipid profile in type 2 patients with diabetes from Tlemcen: a Western Algerian population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1347-1351.
- Rajeswari, S., & Swaminathan, S. (2016). Role of interleukins in renal, cardiac and liver diseases: an update. *The Pharma Innovation*, 3(9, Part A).
- Randow, F., MacMicking, J. D., & James, L. C. (2013). Cellular self-defense: how cell-autonomous immunity protects against pathogens. *Science*, 340(6133), 701-706.
- Raphael, I., Nalawade, S., Eagar, T. N., & Forsthuber, T. G. (2015). T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*, 74(1), 5-17.



- Rathod, S. G., Ade, A. K., & Shekokar, P. P. (2014). A study of haematological changes in chronic renal failure. *Medical Sciences — Open Access Journal*, 2(4A), 1232-1234.
- Rawshani, A., Eliasson, B., Rawshani, A., Henninger, J., Mardinoglu, A., Carlsson, Å., ... & Smith, U. (2020). Adipose tissue morphology, imaging and metabolomics predicting cardiometabolic risk and family history of type 2 diabetes in non-obese men. *Scientific reports*, 10(1), 1-13.
- Redza-Dutordoir, M., & Averill-Bates, D. A. (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863(12), 2977-2992.
- Reinehr, T. (2013). type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J diabetes.*, 4: 270-281
- Ripsin, C. M., Kang, H., & Urban, R. J. (2009). Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *American family physician*, 79(1), 29-36.
- Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O. T., & Poitout, V. (2004).  $\beta$ -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(suppl 1), S119-S124.
- Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O. T., & Poitout, V. (2004).  $\beta$ -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(suppl 1), S119-S124.
- Roohi, A., Tabrizi, M., Abbasi, F., Ataie-Jafari, A., Nikbin, B., Larijani, B., ... & Bajouri, A. (2014). Serum IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$  levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls. *BioMed research international*, 2014.
- Rother, K. I. (2007). Diabetes treatment—bridging the divide. *The New England journal of medicine*, 356(15), 1499.

- Rutz, S., Eidenschenk, C., & Ouyang, W. (2013). IL-22, not simply a Th17 cytokine. *Immunological reviews*, 252(1), 116-132.
- Saeed , K. A. and Al-mohaidi, A. M. S. (2017). Polymorphism Variation Of L-Selectin The Pro213ser (Rs2229569) In Iraqi Arab Patient With Diabetes Mellitus Type 2 (DMT2). *Iraqi Journal Biotechnology*, 16( 3), 46-56.
- Saeed, K. A. (2018). Association between Serum Levels of L-Selectin and P213S Polymorphism in Iraqi Arab Patients with Diabetes Mellitus Type-II. College of Education for Pure Science Ibn Al-HaithAmerican / University of Baghdad
- Sami, W., & Ab Hamid, M. R. (2019). Lipid profile of type 2 diabetics in Almajmaah, Saudi Arabia. In *Journal of Physics: Conference Series* , 1366(1), 012131.
- Samuel, T. R., Tejaswi, N., Kumar, P., Prudhvi, K., Sravani, N. S., Govardhini, B., ... & Rajagopalan, B. (2018). Clinical significance of screening for anaemia in diabetic patients. *Artic Int J Pharm Sci Rev Res*, 48(2), 20-24.
- Sari, M. I., Tala, Z. Z., & Wahyuni, D. D. (2019). Association between Glycated Hemoglobin with the Levels of Serum proinflammatory Cytokines and Antioxidants in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Universitas Sumatera Utara Hospital. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(5), 715.
- Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S. Boekholdt, MS., Khaw, KT. and Gudnason, V. (2007). Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease. *Epidemiol.* 115:-450 458.

- Saudek, C. D., Herman, W. H., Sacks, D. B., Bergenstal, R. M., Edelman, D., & Davidson, M. B. (2008). A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2447-2453.
- Schumann, D. M., Maedler, K., Franklin, I., Konrad, D., Størling, J., Böni-Schnetzler, M., ... & Andres, A. (2007). The Fas pathway is involved in pancreatic  $\beta$  cell secretory function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(8), 2861-2866.
- Shaw, A. C., Joshi, S., Greenwood, H., Panda, A., & Lord, J. M. (2010). Aging of the innate immune system. *Current opinion in immunology*, 22(4), 507-513.
- Shen, J., Fang, Y., Zhu, H., & Ge, W. (2018). Plasma interleukin-22 levels are associated with prediabetes and type 2 diabetes in the Han Chinese population. *Journal of diabetes investigation*, 9(1), 33-38.
- Shi, Y. and Hu, B. (2014). The global implications of diabetes and cancer. *The Lancet* .383 (9933): 1947–8.
- Shin, G., Jang, K., Kim, M., Lee, J. H., & Yoo, H. J. (2020). Inflammatory Markers and Plasma Fatty Acids in Predicting WBC Level Alterations in Association With Glucose-Related Markers: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Immunology*, 11.
- Signore, A., Annovazzi, A., Procaccini, E., Beales, P. E., Spencer, J., Testi, R., & Ruberti, G. (1997). CD95 and CD95-ligand expression in endocrine pancreas of NOD, NOR and BALB/c mice. *Diabetologia*, 40(12), 1476-1479.
- Silk, A. W., & Margolin, K. (2019). Cytokine therapy. *Hematology/Oncology Clinics*, 33(2), 261-274.

- Sonnenberg, G. F., Fouser, L. A., & Artis, D. (2010). Functional biology of the IL-22-IL-22R pathway in regulating immunity and inflammation at barrier surfaces. In *Advances in immunology*, 107, 1-29.
- Sonnenberg, G. F., Nair, M. G., Kirn, T. J., Zaph, C., Fouser, L. A., & Artis, D. (2010). Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *Journal of Experimental Medicine*, 207(6), 1293-1305.
- Stamler, J., Daviglius, M. L., Garside, D. B., Dyer, A. R., Greenland, P., & Neaton, J. D. (2000). Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *Jama*, 284(3), 311-318.
- Stoynev, N., Kalinov, K., Kirilov, G., & Tankova, T. (2014). Serum levels of sFas and sFasL in subjects with type 2 diabetes—the impact of arterial hypertension. *Central European Journal of Medicine*, 9(5), 704-708.
- Sukkarieh-Haraty, O., Egede, L. E., Abi Kharma, J., & Bassil, M. (2019). Diabetes fatalism and its emotional distress subscale are independent predictors of glycemic control among Lebanese patients with type 2 diabetes. *Ethnicity & Health*, 24(7), 767-778.
- Taderegew, M. M., Gebremariam, T., Tareke, A. A., & Woldeamanuel, G. G. (2020). Anemia and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending Debre Berhan Referral Hospital, North-East Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Journal of Blood Medicine*, 11, 47.
- Tajima, R., Kodama, S., Hirata, M., Horikawa, C., Fujihara, K., Yachi, Y., ... & Sone, H. (2014). High cholesterol intake is associated with elevated risk of type 2 diabetes mellitus—A meta-analysis. *Clinical nutrition*, 33(6), 946-950.

- Taliyan, S., Nagtilak, S., Parashar, P., & Rastogi, A. (2016). Correlation between Glycated hemoglobin and Lipid profile in Type 2 Diabetic population of district Meerut, UP. *Int. J. Biomed. Adv. Res*, 7, 534-536.
- Tang, C., Chen, S., Qian, H., & Huang, W. (2012). Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*, 135(2), 112-124.
- Tankova, T. (2012). *Assessment of overall individual risk of diabetes* (Doctoral dissertation, Dissertation).
- Tayde, P., Borle, A., Zanwar, Y., Rode, M., & Phatak, M. (2013). Glycated hemoglobin pattern and its correlation with lipid profile in type-2 diabetic males in central India. *National J of Community Medicine*, 4(4), 564-568.
- Teng, M. W., Bowman, E. P., McElwee, J. J., Smyth, M. J., Casanova, J. L., Cooper, A. M., & Cua, D. J. (2015). IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nature medicine*, 21(7), 719.
- Thambiah, S. C., Intan Nureslyna Samsudin MBBCh BAO, M., Elizabeth George, M. B. B. S., Siti Yazmin Zahari Sham MD, M., Lee, H. M., Muhamad, M. A., & Hussein, Z. (2016). Relationship between dyslipidaemia and glycaemic status in patients with Type 2 diabetes mellitus. *The Malaysian journal of pathology*, 38(2), 123.
- Tomita, T. (2016). Apoptosis in pancreatic  $\beta$ -islet cells in Type 2 diabetes. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 16(3), 162.
- Trivedi, P. M., Fynch, S., Kennedy, L. M., Chee, J., Krishnamurthy, B., O'Reilly, L. A., ... & Thomas, H. E. (2019). Soluble FAS ligand is not required for pancreatic islet inflammation or beta-cell destruction in non-obese diabetic mice. *Cell death discovery*, 5(1), 1-5.

- Uko, E. K., Erhabor, O., Isaac, I. Z., Abdulrahaman, Y., Adias, T. C., Sani, Y., ... & Mainastra, A. S. (2013). Some haematological parameters in patients with type-1 diabetes in Sokoto, North Western Nigeria. *J Blood Lymph*, 3(110), 2165-7831.
- Valencia, W. M., & Florez, H. (2017). How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *Bmj*, 356, i6505.
- Vieira Ribeiro, F., de Mendonça, A. C., Santos, V. R., Bastos, M. F., Figueiredo, L. C., & Duarte, P. M. (2011). Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 82(8), 1187-1196.
- VinodMahato, R., Gyawali, P., Raut, P. P., Regmi, P., Singh, K. P., Pandeya, D. R., & Gyawali, P. (2011). Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: Glycated haemoglobin as a dual biomarker.
- Voskuhl, R. (2011). Sex differences in autoimmune diseases. *Biology of sex differences*, 2(1), 1-21.
- Vozarova, B., Weyer, C., Lindsay, R. S., Pratley, R. E., Bogardus, C., & Tataranni, P. A. (2002). High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(2), 455-461.
- Wagner, W., Bork, S., Horn, P., Krunic, D., Walenda, T., Diehlmann, A., ... & Boukamp, P. (2009). Aging and replicative senescence have related effects on human stem and progenitor cells. *PloS one*, 4(6), e5846.

- 
- Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 94(3), 311-321.
  - Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., Sabat, R., & Wolk, K. (2010). Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection. *Cytokine & growth factor reviews*, 21(5), 365-379.
  - Wolk, K., & Sabat, R. (2006). Interleukin-22: a novel T-and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine & growth factor reviews*, 17(5), 367-380.
  - Wolk, K., Kunz, S., Witte, E., Friedrich, M., Asadullah, K., & Sabat, R. (2004). IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*, 21(2), 241-254.
  - Wolk, K., Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., & Sabat, R. (2010). Biology of interleukin-22. In *Seminars in immunopathology*, 32(1), 17-31.
  - World Health Organization .(2020) .(Diabetes .<http://www.who.int/en/> .
  - World Health Organization (2011). Use of glycated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva .
  - World Health organization. (2007). Prevention of cardiovascular disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva.
  - World Health Organization . (2009). Diabetes Fact Sheet. 312, Geneva.
  - World Health Organization . (2014). Definition diabetes mellitus.
  - World Health Organization . (2016). World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. World Health Organization.

- World Health Organization .(2013). "Diabetes Fact sheet N°312". Retrieved 25 March 2014.
- World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus.
- World Health Organization.(2014). "About diabetes". Retrieved 4 April 2014.
- Wueest, S., Rapold, R. A., Schumann, D. M., Rytka, J. M., Schildknecht, A., Nov, O., ... & Konrad, D. (2010). Deletion of Fas in adipocytes relieves adipose tissue inflammation and hepatic manifestations of obesity in mice. *The Journal of clinical investigation*, 120(1), 191-202.
- Xiangyu, C. H. E. N., Le, F. A. N. G., Hongbo, L. I. N., Peng, S. H. E. N., Tao ZHANG, H. L., Xiaoyong, L. I., ... & Ruying, H. U. (2017). The relationship between type 2 diabetes and platelet indicators. *Iranian Journal of Public Health*, 46(9), 1211.
- Xiao, L., Yang, X., Lin, Y., Li, S., Jiang, J., Qian, S., ... & Li, X. (2016). Large adipocytes function as antigen-presenting cells to activate CD4+ T cells via upregulating MHCII in obesity. *International journal of obesity*, 40(1), 112-120.
- Xu, J., Hu, Y., Wei, Q., Wu, Q., Jin, Z., Zhou, Y., ... & Zhu, Y. (2020). Associations of LDL-C-to-HDL-C and TG-to-HDL-C Ratios with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study with 6 years' Follow-Up.
- Yamada, A., Arakaki, R., Saito, M., Kudo, Y., & Ishimaru, N. (2017). Dual role of Fas/FasL-mediated signal in peripheral immune tolerance. *Frontiers in immunology*, 8, 403.
- Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8152-8161.



- Yolcu, E. S., Shirwan, H., & Askenasy, N. (2017). Fas/Fas-ligand interaction as a mechanism of immune homeostasis and  $\beta$ -cell cytotoxicity: enforcement rather than neutralization for treatment of type 1 diabetes. *Frontiers in immunology*, 8, 342.
- Zafar, U., Ayub, R., Ahsan, J., & Salman, H. (2017). Gender Differences in Pulse Pressure of Type II Diabetics with Raised HBA1C. *The Journal of Middle East and North Africa Sciences*, 10(5394), 1-4.
- Zenewicz, L. A., & Flavell, R. A. (2011). Recent advances in IL-22 biology. *International immunology*, 23(3), 159-163.
- Zhang, H., Yang, Z., Zhang, W., Niu, Y., Li, X., Qin, L., & Su, Q. (2017). White blood cell subtypes and risk of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(1), 31-37.
- Zhao, M., Li, Y., & Xiao, W. (2017). Anti-apoptotic effect of interleukin-22 on fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis is mediated via the signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway. *International journal of rheumatic diseases*, 20(2), 214-224.
- Zhao, R., Tang, D., Yi, S., Li, W., Wu, C., Lu, Y., ... & Sun, L. (2014). Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes. *PloS one*, 9(1).
- Zhao, Y., Jiang, Z., & Guo, C. (2011). New hope for type 2 diabetics: Targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells. *Autoimmunity reviews*, 11(2), 137-142.
- Zheng, Y., & Li, T. (2018). Interleukin-22, a potent target for treatment of non-autoimmune diseases. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 14(12), 2811-2819.

A decorative rectangular border with intricate calligraphic flourishes at each corner and midpoints of the sides. The border is composed of thick black lines with elegant, flowing curves and loops.

الملاحق

*Appendices*

## الملحق 1:

استمارة التطوع والموافقات الأخلاقيةاستمارة الموافقة على المشاركة بالبحث

تحية طيبة.....سيديا سيدتي مدعو امدعوة للمشاركة ببحث علمي سريري في مستشفى بغداد التعليمي في موضوع (الاصابة بداء السكري ) يرجى أن تأخذاً تاخذي الوقت المناسب لقراءة المعلومات الآتية بتأن قبل أن تقرراً تقرري إذا ما كنت راغب ا راغبة بالمشاركة أم لا. وبإمكانك طلب مزيداً من الإيضاحات أو المعلومات الإضافية عن أي أمر مذكور بالاستمارة أو عن الدراسة من طبيبك.

أسم الباحث/ طالبة الماجستير شيماء محمد جاسم /كلية العلوم -قسم علوم الحياة /جامعة ديالى

عنوان البحث: تقييم البين ابيضاض 22 و23 والموت الخلوي المبرمج في مرضى السكري النوع الثاني في مدينة بعقوبة

مكان إجراء البحث/ العيادة الاستشارية ا مستشفى بعقوبة التعليمي

هدف البحث:

- 1- تحديد وتقييم دور الحركي الخلوي انترلوكين 22 (IL-22) في حدوث الاصابة بداء السكري النمط الثاني.
- 2- تحديد وتقييم دور الحركي الخلوي انترلوكين 23 (IL-23) في حدوث الاصابة بداء السكري النمط الثاني.
- 3- التحري عن دور (Fas , Fas-ligand) في استحثات الموت الخلوي المبرمج.

متطلبات البحث :

- 1- عينة دم وريدي (5ml) من المصابين بداء السكري النمط الثاني.
- 2- معلومات من التقرير الطبي للمريض لفحوصات الدم والفحوصات الكيموحيوية
- 3- قياس تركيز كلا من ( IL-22 , IL-23 , Fas , Fas-ligand ) في عينة الدم الوريدي بعد فصلها باستخدام جهاز الطرد المركزي .

وفي حال موافقتك على المشاركة في هذه الدراسة سيبقى أسمك قيد الكتمان. ولا يسمح لأي شخص "ما لم ينص عليه القانون" حق الاطلاع على الملف الطبي الخاص بك باستثناء الطبيب المسؤول عن الدراسة ومعاونيه ولجان الأخلاق المهنية المستقلة. وإذا حصل أي عارض سلبي من جراء المشاركة لن يكون هناك أي تعويض مالي إذا لم يذكر في البحث.

وثيقة الموافقة التحريرية للباحث

لقد أوضحت للمشاركة ( ) بالتفصيل البحث وطبيعته ومجرباته وفوائده المحتملة وسلبياته المحتملة أيضاً. وأجبت عن كل استفساراته وأسئلته بوضوح على أفضل ما استطيع. وسأعلم المشارك بأي تغييرات في مجربات البحث أو فوائده أو سلبياته حال حصولها في أثناء البحث.

أسم الباحث شيماء محمد جاسم التوقيع التاريخ / /

#### نموذج الموافقة التحريرية للمشارك

لقد اطلعت على استمارة الموافقة وأدركت مضمونها وتمت الإجابة عن جميع الأسئلة التي تجول في ذهني. وبناءً عليه فأني حرة ومختارة وأوافق على المشاركة بالبحث. وفهمت أن الباحثة / ( شيماء محمد جاسم ) وزملاؤه ومساعديه سيكونون مستعدين للإجابة عن أسئلتني المستقبلية. وباستطاعتي الاتصال بهم على رقم الهاتف ( 07707762131 ) طالبة الماجستير شيماء محمد جاسم ( ). وإذا شعرت لاحقاً أن الأجوبة تحتاج إلى مزيد من الإيضاح فسوف اتصل بأحد أعضاء اللجنة الأخلاقية بالهاتف ( 07707654670 ) د منثى عبد القادر المهداوي / قسم علوم الحياة - كلية العلوم ( ). كما أعلم تماماً بأنني حرة في الانسحاب من هذا البحث متى شئت ولو بعد الموافقة التحريرية ومصادقتها من دون أن يؤثر ذلك على العناية الطبية المقدمة لي. وسيزودني الباحث بنسخة من هذه الموافقة الخطية.

أسم المشارك التاريخ / / التوقيع

#### موافقة المشاركة بالاستبيان:

بعد أن قام الباحث (طالبة الماجستير شيماء محمد جاسم /كلية العلوم -قسم علوم الحياة ) بشرح مشروع البحث بتفصيل وأجاب عن كل استفساراتي المتعلقة بمشاركتي بالبحث: (تقييم البين ابيضاض 22و23 والموت الخلوي المبرمج في مرضى السكري النوع الثاني في مدينة بعقوبة) وأطلعني الباحث عن فوائد بحثه وأهميته العلمية والعملية. كما أوضح بأن مشاركتي فيه تطوع مني وبمحض إرادتي وأن باستطاعتي رفض المشاركة كما أن بإمكانني سحب مشاركتي من الدراسة متى شئت ولأي سبب أو أن لا أجيب على أي سؤال لا ارغب في إجابته، كما تم إعلامي بأن مشاركتي بالبحث لن تحملني أي نفقات أو مسائلة من شأنها الضرر بمهنتي أو شخصي. وإن المعلومات الناتجة عن مشاركتي سوف تعامل بسرية تامة ولن يطلع عليها أي شخص غير معني بالبحث وأن هذه المعلومات ونتائجها هي للأغراض العلمية فقط ولن تكون هناك أية إشارة إلى شخصي أو عائلتي في أي منشور عن هذه الدراسة.

ولأجل هذا فأني أصادق على مشاركتي في هذا البحث

أسم المشارك

توقيع المشارك .....

توقيع الباحث .....

التاريخ / / التاريخ / /

## ملحق (2) استمارة استبيان

استمارة المعلومات الخاصة بجمع المعلومات من عينة المرضى المصابين بداء السكري والعينة القياسية

Date: / /20

الأسم:

 ♀

 ♂

الجنس:

العمر:

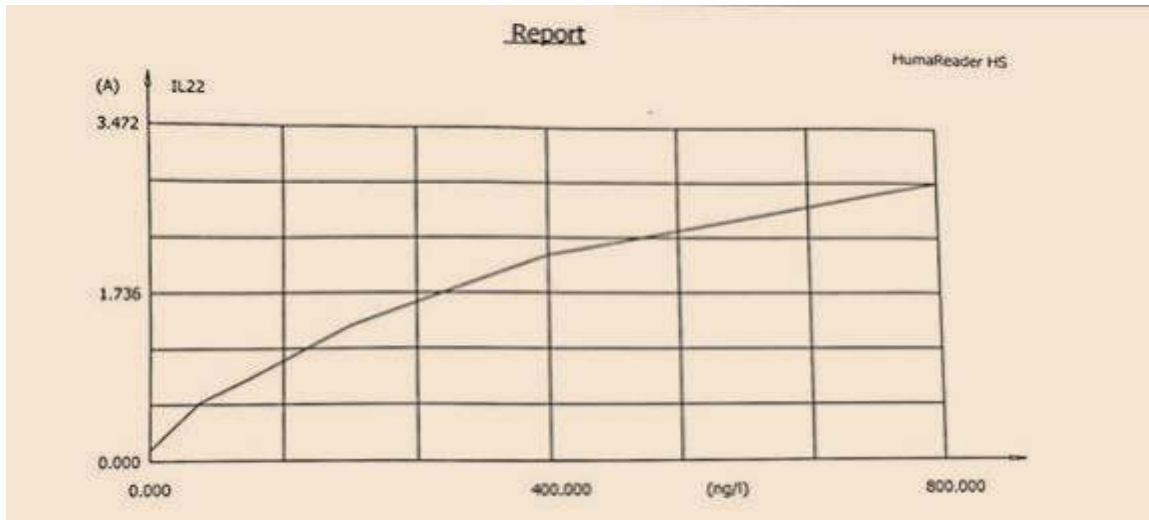
مدة الاصابة:

كلا

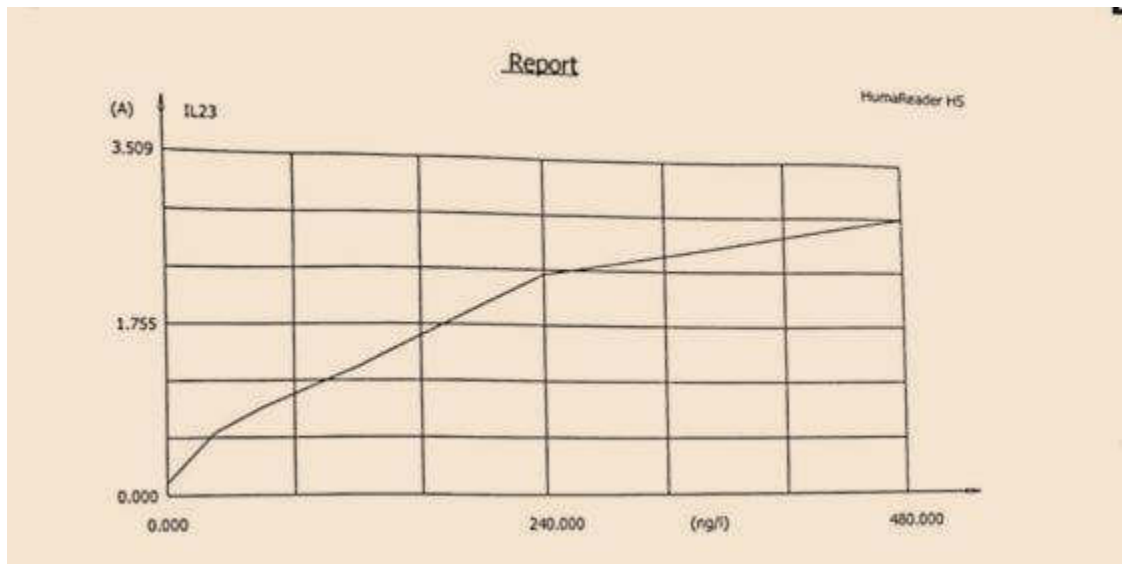
نعم

وجود أمراض أخرى

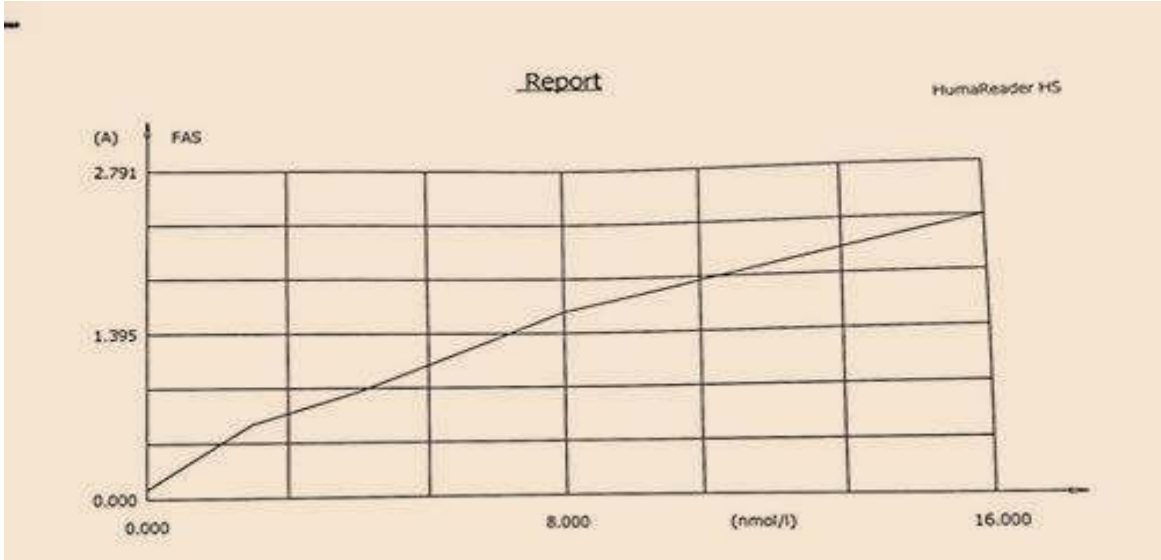
الملاحظات



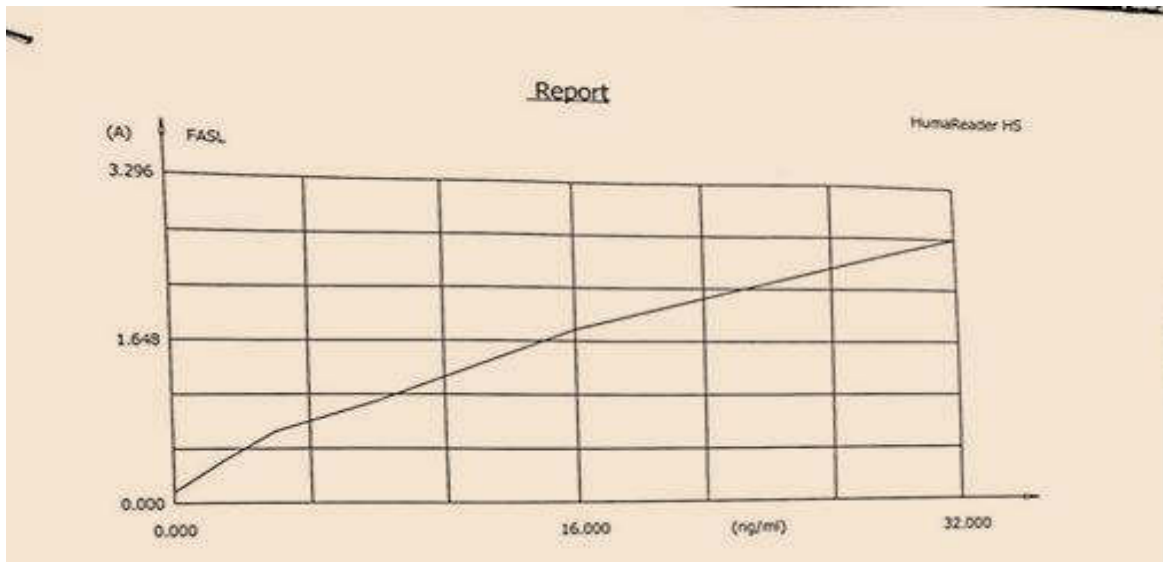
الملحق (3) المنحنى القياسي للبين الابيضاضي الثاني والعشرون (IL-22).



الملحق (4) المنحنى القياسي - للبين الابيضاضي الثالث والعشرون (IL-23).



الملحق (5) المنحنى القياسي لـ (Fas).



الملحق (6) المنحنى القياسي لـ (FasL).

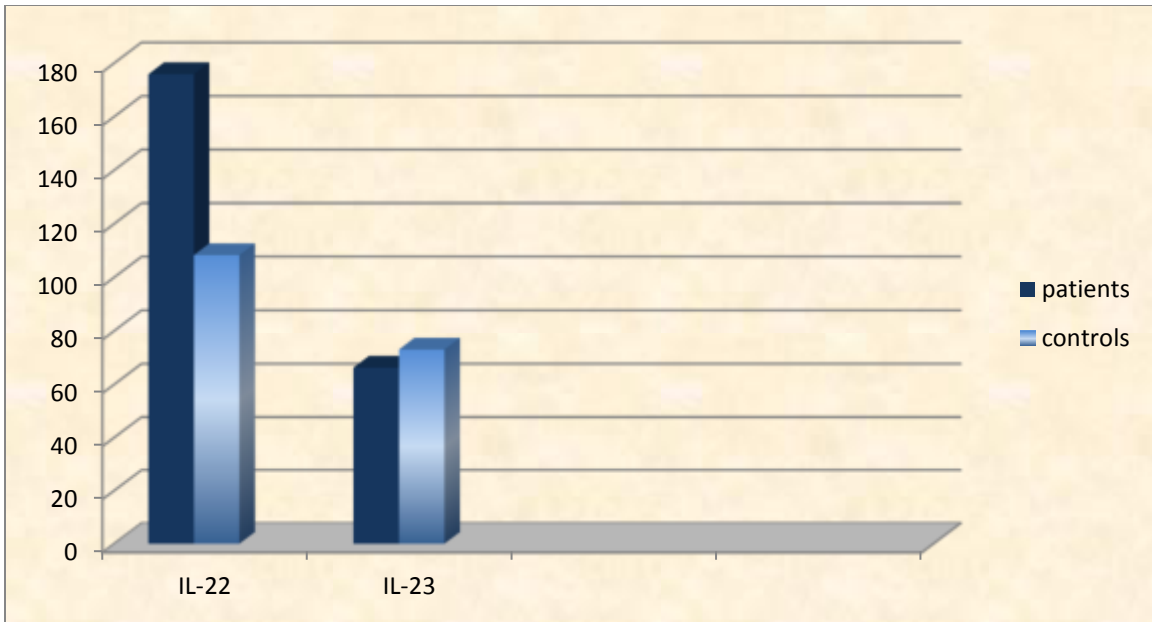


ملحق (7) جهاز ABX Pentra DX 120

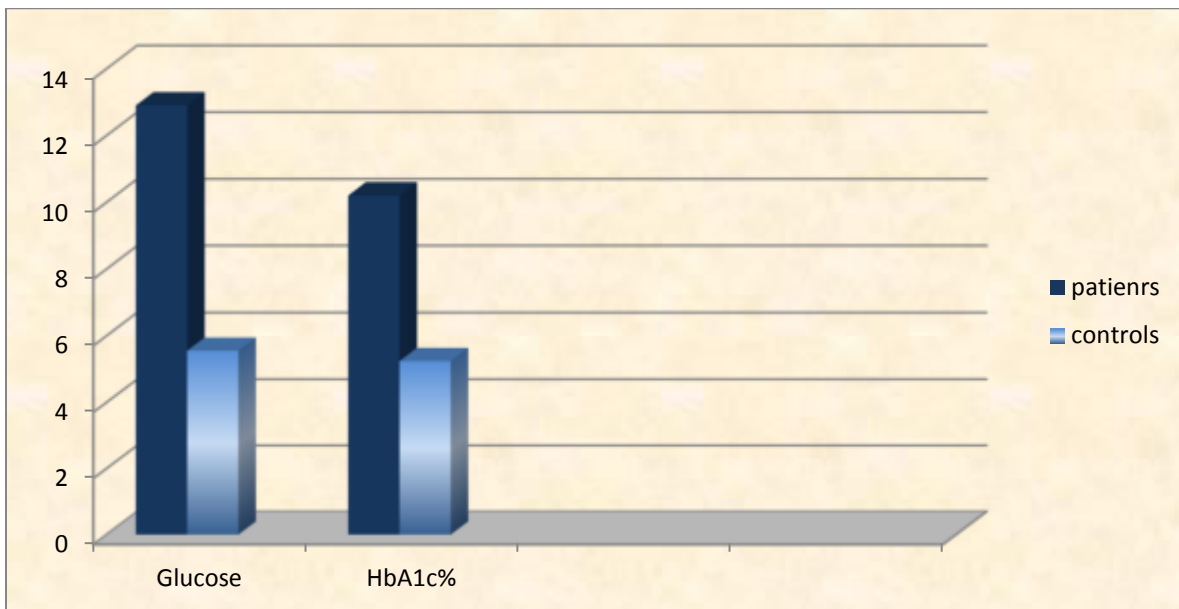


ملحق (8) جهاز Cobas integra 400 plus





ملحق (9) مستوى (IL-22,IL-23) في مجاميع الدراسة



ملحق (10) مستوى سكر الصيام وهيموغلوبين السكري في مجاميع الدراسة

## Summary

The study was conducted at Baquba city \ Diyala Governorate –Iraq for patients with type 2 diabetes and continued for the period from October 2019 to July 2020, the study was aimed to evaluate the role some of pro-inflammatory cytokines and programmed cell death in pathogenesis in Type 2 diabetes by measuring the level of the (IL-22), and (IL-23), and the level of (Fas) was also measured as well as (Fas Ligand) to evaluate the process of apoptosis in patients with type 2 diabetes, they were detected by using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) technique, and we measured the hematological parameters that including (hemoglobin, white blood cells count, red blood cells, and platelets), and biochemical parameters that including (fasting blood sugar, HbA1c, creatinine and lipid profile).

The study included the collection of 60 blood samples for patients with type 2 diabetes after diagnosis by the diabetes specialist in advisory clinic in Baquba Teaching Hospital, according to the criteria approved by the World Health Organization to diagnose diabetes, the study samples were divided into (30 male and 30 female) with age range between (40-79) and (28) samples were taken from apparently healthy people as a control group and included (14 male and 14 female).

The results of the study showed the mean age of patients with type 2 diabetes (T2DM) is  $(56.01 \pm 1.08)$  years for the range (40-79) years, while the average age for the control group is  $(45.39 \pm 1.76)$  years for the range (33-62) years, and the results of the study showed a difference in the incidence of diabetes in different age groups, where the highest percentage of patients is in the age groups of (50-59) years and (60-69) years (36.66%) for each while the lowest percentage of patients was in the (40-49) years and (70-79) years age

groups (20.00% and 6.66%) respectively, The differences were significant at ( $P \leq 0.01$ ).

The results of the study indicated increasing levels of IL-22 and Fas in the patients group ( $175.85 \pm 23.72$  ng/L) and ( $1.71 \pm 0.58$  nmol/L), respectively, compared with control group ( $108.31 \pm 15.49$  ng/L) and ( $0.81 \pm 0.27$  nmol/L) and the differences were significant at ( $P \leq 0.05$ ).

Also the results of study showed decreasing levels of IL-23 in the patients group ( $66.28 \pm 13.26$  ng/L) compared to the control group ( $73.04 \pm 19.63$  ng/L) with no significant differences, and the results recorded decrease level of FasL in the patients group ( $8.07 \pm 1.01$  ng/ml) compared to the control group ( $10.41 \pm 1.81$  ng/ml) and the differences were significant at ( $P \leq 0.05$ ), the results of correlation analysis showed there were significant positive correlation between immunological parameters.

In terms of hematological parameters the study showed a decrease in the level of hemoglobin and erythrocytes in patients compared to the control group with a significant difference at ( $P < 0.05$ ) and very close to the statistically significant difference for red blood cells ( $p = 0.06$ ), and the results was recorded increase level of (white blood cells and platelets) and the differences were not significant, as it was found that there were a significant positive correlation between hemoglobin and red blood cells and a significant positive correlation between white blood cells and age, while biochemical parameters showed high levels of (fasting blood sugar and HbA1c) in the patients group compared with the control group and there was high a significant difference of statistical significance  $p < 0.001$ , while the levels of creatinine decreased in patients compared to the control group and the differences were not significant ( $P > 0.05$ ).

The results of the study also showed increasing levels of triglycerides and LDL-cholesterol in the patients group compared with the control group and

the differences were significant at ( $P \leq 0.01$ ), and the results recorded decrease level of HDL-cholesterol in the patients group compared with the control group and the differences were significant at ( $P \leq 0.05$ ), the results of correlation analysis showed there were correlation between HbA1c and some lipid parameters, which indicates that lipid profile contributes to the development of type 2 diabetes.

Also the results of the study showed that positive correlation between Immunological parameters and some hematological and biochemical parameters.



Republic of Iraq  
Ministry of Higher Education  
& Scientific Research  
Diyala University  
College of Science  
Biology Department



# **Estimation of Interleukins 22 , 23 and programmed cell death in type 2 diabetes patients in Baqupa city**

A Thesis

Submitted to the Department of Biology, College of Science, Diyala University,  
in Partial Fulfillment of Requirements for the Degree of Master of Science in  
Biology

By

**Shaemaa Mohammed Jasim Al Bayati**

**B. SC. Biology (2005-2006)**

Supervised by

**Professor Dr.**

**Mohammed Abdul Diam Saleh**

**Professor Dr.**

**Ibrahim H. Mohammed**

**1442 A.H**

**2020 A.M**