جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ذي قار/ كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

دراسة العلاقة بين فقدان الموروثتين *GSTT1,GSTM1* كعوامل خطورة للإصابة بداء السكري من النوع الثاني في محافظة ذي قار

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ذي قار

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الحياة

(علوم الحياة)

من الطالب

نصرالله شمخي فياض

بكالوريوس علوم الحياة- جامعة ذي قار

(2009-2008)

بأشراف

أ. د حسن ريسان الركابي

١٤٣٨ هـ ٢٠١٧م

قائمة المحتويات

الموضوع	الصفحة
الفصل الأول **المقدمة Introduction**	
المقدمة	**1- 4**
الفصل الثاني **استعراض المراجع Literature review**	
1.2 نبذة تاريخية عن داء السكري	**5**
2-2 تشخيص داء السكري	**7**
2-3 داء السكري من النوع الأول	**8**
2-4 داء السكري من النوع الثاني	**9**
2- 5 داء سكري الحمل	**11**
2-6 داء سكري حديثي الولادة	**13**
2-7 العلامات ولأعراض	**13**
2-8 مضاعفات داء السكري	**14**
2-9 العوامل المسببة لداء السكري	**15**
2-10 الاستعداد الوراثي لداء السكري	**18**

الموضوع	الصفحة
11-2 هرمون الأنسولين	20
12-2 مقاومة الأنسولين	21
13-2 الإجهاد التأكسدي	23
14-2 جينات *GSTs*	24
15-2 الجين *GSTM1*	26
16-2 الجين *GSTT1*	27
17-2 الحركيات الخلوية Cytokines	27
الفصل الثالث **المواد وطرائق العمل Materials and Methods**	31-39
1.1. 3 الأجهزة المستخدمة	31
2.1.3 المواد الكيميائية	32
1-3.3 جمع العينات	33
2-3.3 استخلاص ال DNA	33
3-3.3الكشف عن الحامض النووي منقوص الأوكسجين DNA	35
الموضوع	**الصفحة**

4-3-3 طريقة عمل تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)	37
5-4-3 الكشف عن نواتج تقنية (PCR)	39
3-4 التحليل الإحصائي	40
الفصل الرابع: النتائج Results	
1.4 العلاقة بين داء السكري من النوع الثاني وعوامل الخطورة المساهمة في حدوث المرض	41
1.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى حسب المناطق السكنية لكلا الجنسين	41
2.1.4 توزيع لمجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الجنس	42
3.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى بحسب العمر	43
4.1.4 توزيع مجموعتي المرضى والسيطرة بحسب حالة التدخين ولكلا الجنسين	44
5.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى بحسب التاريخ العائلي للإصابة ولكلا الجنسين	45
6.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى على اساس الإصابة بالضغط	46

الفصل الخامس المناقشة	**77-67**

78	Conclusion الاستنتاجات
79	Recommendations التوصيات
80	References المصادر
	Appendixes الملاحق

The Introduction المقدمة

داء السكـري(Diabetes Mellitus (DM هــو ارتفاع مستـوى السكــر فــي الدم (Hyperglycemia) الذي ينتج عن خلل في انتاج الأنسولين (Zia *et al*.,2012;Shaikh *et,* 2012 *al*,) والذي يؤثر على ايض البروتينات والدهون والكربوهيدرات والتأثير على توازن الماء, وقد تؤدي الاضطرابات المستمرة الى تغيرات وظيفية في خلايا الجسم وخاصة الأوعية الدموية مسببة ظهور مضاعفات داء السكري التي تؤثر على العينين والكليتين والجهاز العصبي وقد تؤدي هذه الاضطرابات الى الوفاة(Frier, *et al*.,1999).

فضلا عن ارتفاع مستوى السكر في الدم هنالك أعراض سريريه أخرى مثل العطش, وزيادة التبول , والحامض الكيتوني , وارتفاع نسبة الكولسترول في الدم وزيادة نسبة الدهون الثلاثية والضعف العام (Smith &Beckett,2000). ويصنف مرض السكري الى نوعين, مرض السكري من النوع الأول كان يعرف سابقا باسم مرض السكري المعتمد على الأنسولين IDDM (Dahan & Mcafee ,2009) . ويحدث عن طريق تدمير خلايا بيتا في البنكرياس بواسطة خلاياT- cell مما الى نقص في الأنسـولين وعــادة مــا يحـدث في بداية الطفولة (Daneman;2009). ويشكل حوالي النوع الأول من 5 – 10% من مرضى السكري (Taplin & Barker.,2008).

وإما مرض السكري من النوع الثاني فيعرف بداء السكري غير المعتمد على الأنسولين او داء السكري لدى البالغين NIDDM (Moore, *et al*,. 2003). ويشكل حوالي 85- 90% من مرضى السكري(Adeghat, *et al* .,2006) ويتميز بزيادة الدهون الثلاثية, وانخفاض الكولسترول الدهني عالي الكثافة (HDL-C) وكذلك زيادة عالية جدا في البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة VLDL- s(Thernod,. 2009 ;Elnasri & Ahmed,. 2008) وقد

وأصبح داء السكري من النوع الثاني (T2DM) وباء في القرن 21 , وهو مرض استقلابي غير مناعي الذاتية ينطوي على تفاعل معقد بين جينات متعددة ومسارات وعوامل بيئية و ويتميز بمستويـــات غـير كافيـة مـــن انتاج الأنسولين والتـوازن غير المنتـظم للجـلوكوز(Gupta, *et al*.,2008) .واصبح تحديد ووصف المشهد الجيني T2DM امرا" مهما" لتطوير العلاجات المستهدفة والتدابير الوقائية (Jamil*et al* .,2014). ان DiabetessMellitus ينتج عند استخدام الجسم غير الفعال للأنسولين , الذي تم تحديده من قبل عوامل بيئية وعدة جينات مختلفة ان اسباب داء السكري هي مختلفة ومعقدة على حدّ سواء ومن هذه الأسباب هو الأكسدة التي تنشأ نتيجة عدم التوازن بين الدفاعات المضادة للأكسدة والجذور الحرة (West,. 2000). وقد ذكر إن الأنماط الجينية *GSTM1* null و *GSTT1* مرتبطة مع خطر تطوير T2D في شمال الهند (Bid , *et al* ,. 2010) . إذ إن الأكسدة الناتجة عن عدم التوازن بين الجذور الحرة والدفاعات المضادة للأكسدة التي ترتبط مع الأضرار التي لحقت بالدهون والبروتينات والأحماض النووية والتي يمكن أن تسهم في الاختلافات الخلوية والتي تؤدي إلى الفيزيولوجيا المرضية لمختلف الأمراض بما في ذلك تصلب الشرايين والسرطان وداء السكري(West , 2000)

وفي عام 1960s تم اكتشاف *GSTs* لأول مره في الدراسات الحيوانية وتم الاعتراف بأهميتها في التمثيل الغذائي وإزالة السموم والمخدرات (Wilce and Parker, 1994). وهنالك أدلة تجريبية أثبتت إن زيادة أنتاج مركبات (Reactive Oxygen Species) في كلا النوعين من داء السكري وان بداية المرض ترتبط ارتباطا" وثيقا بالإجهاد ألتأكسدي (Rosen, *et al* ,. 2001 ; Johansen, *et al* ,. 2005) . وتشير البيانات إن *GSTs* توافر الحماية ضد مرض السكري وان ألجين الذي يعبر عن إنزيمات *GST* هو متعدد الأشكال ومن الممكن إن الاختلافات الفردية في الأنشطة الأيضية لكل إنزيم إزالة السمية من الحمض النووي والتي يمكن أن تكون مسئولة فرديا" لتلف خلايا بيتا نتيجة الأكسدة (Yildirim, *et al* ,. 2005) .

إن Glutathione- *S*-Transferees هي عائلة من الجينات تشفر لأنزيمات الطور الثاني Phase II المسئولة عن إزالة السموم ولاسيما في دخان التبغ ونواتج الإجـهاد ألتأكسدي Oxidative Stressوالهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات(PAHs) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons والمواد المسببة للسرطان مثل Benzopyrene(Li *et al* ., 2000) فضلا"عن ذلك دورها في إنتاج أنزيمات الطور الثاني المسئولة عن إزالة السموم وذلك لأن جينات *GSTs* تلعب دورا مهما" في تنظيم تحفيز الأنزيمات الأخرى للوظائف الخلوية مثل إصـلاح DNA (Hayes and pulford., 1995). إذ يقع ألجين *GSTM1* على

الكروموسوم 1P 13.3 في حين موقع *GSTT1* يقع على الكروموسوم 22q11.2 (Guengerich ,.1992).

وفي الإنسان يعدSuper Gene عائلة glutathione –S-transfereesوقد تم وصف ثمانية أصناف منفصلة (alpha, pi, kappa , omega, mu, sigma, zeta and theta) والتي يشفر لها من قبل الجينات (GSTS, GSTP, GSTO, GSTK, GSTM, GSTA, GSTT and GSTZ,) على التوالي (.Hayes and Strange, 2000) .

إن تعدد الأشكال الوظيفية للجينات الثلاثة *GSTP1 , GSTT1 , GSTM1* موجود في عامة السكان وان التعبير عن *GST* alpha and mu , pi ,theta) في البنكرياس يختلف بحسب نوع الخلية وقد تم التعبير عن *GST* mu و *GST* alpha في الإنسان في البنكرياس إما تعدد الأشكال الجيني ل *GSTM1* فقد اقترن مع التهاب البنكرياس المزمن (2005 .,Berkis *et al*) وقد وجد إن النمط الجيني ل *GSTT1* null أو كل من *GSTM1 , GSTT1* عامل خطر وراثي نتيجة التفاعل مع التدخين وتطوير (T2DM) والمضاعفات القلبية الوعائية . (Doney *et al*., 2005; Hori, *et al*., 2007)

وفي النظام الخلوي يحدث الإجهاد ألتأكسدي عندما يتجاوز أنتاج الجذور الحرة لهذا النظام القدرة المضادة للأكسدة . وفي حالة عدم إمكانية المواد المضادة للأكسدة الخلوية على إزالة الجذور الحرة فأن هذه الهجمات تضر بالبروتينات , والدهون والأحماض النووية , مما يؤدي إلى إعراض مختلفة مثل السكري ومضاعفاته , تصلب الشرايين , السرطان . إن هذه التغيرات تؤدي إلى فقدان الطاقة الأيضية , وخفض إشارات النقل للخلية . إن تراكم هذه الإصابات يؤدي في النهاية إلى موت الخلايا المبرمج (2013,. pitocco , *et al*). ولزيادة نسبة الإصابات بداء السكري في السنوات الأخيرة ومعرفة دور جينات GSTs في المرض تم اجراء الدراسة الحالية والتي تهدف الى ما يلي :

أهداف الدراسة

1-دراسة العلاقة بين فقدان جينات ال (*GSTM1,GSTT1*) وخطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني .

2-الكشف عن أشهر عوامل الخطورة الأخرى وتداخلها مع فقدان الجينات وحدوث الإصابة ب T2DM(كالجنس والتدخين والتاريخ العائلي ومنطقة السكن والعمر والضغط والسمنة)

1.2نبذة تاريخية عن داء السكري Diabetes mellitus

هو اضطراب في أيض الكربوهيدرات والدهون والبروتينات نتيجة لنقص الأنسولين او حدوث خلل في افرازه وهذا يؤدي الى ارتفاع مستوى السكر في الدم (Holt , *et al* .,2010). ويعد داء السكري (DM) واحداً" من اقدم الأمراض المعروفة لدى الرجال وقد تم ذكر ذلك في المخطوطات المصرية قبل حوالي 3000 عام (Ahmed.,2002) وأكتسب المرض اسم Diabetes في القرن الأول الميلادي وتعني هذه الكلمة الرومانية Siphon إذ تدل على طرح كميات كبيرة من البول بينما كلمة (Mellitus) تعني عسل (Honey- Sweet) وتدل الى وجود الحلاوة التي تعود الى تواجد السكر في البول(Ganong,.1993).

وقد تم التميز بين النوع الأول والنوع الثاني في عام 1936 ووصف النوع الثاني لأول مرة كعنصر في متلازمة التمثيل الغذائي عام 1988 (Patlak , *et al* .,2002). ان انتشار المرض يكون اعلى نسبيا في الفتيات من الأولاد كما يكون اعلى في النساء من الرجال (Rosenbloom , *et al*.,1999) . وهنالك نوع اخر من مرض السكري هو مرض السكري المناعي الذاتي الكامن لدى البالغين (LADA) وترتبط هذه المتلازمة مع المناعة

الذاتية , وغالبا" ما يتم تشخيص المرض كداء السكري من النوع الثاني (Tuomi , *et al* ,. 1993) . ويعد داء السكري من النوعين الأول والثاني الشكلين الرئيسين لداء السكري وهي امراض معقدة متعددة العوامل وناتجة عن مزيج من العوامل البيئية , ونمط الحياة , وعوامل الخطر الوراثية ,وبعض الأشكال النادرة من داء السكري هي احادية المنشأ وناجمة عن عيب في جين واحد ويشكل حوالي من 1-3% من جميع حالات مرضى السكري (Ledermann , 1995;Eide , *et al,*.2008)

ويمثل داء السكري من النوع الثاني حوالي من (90-95%) من حالات المرض وان معظم المرضى الذين يعانون من داء السكري يعانون من السمنة المفرطة وزيادة في نسبة الدهون في الجسم. ويقدر الاتحاد الدولي للسكري(International Diabetes Federation) إن حوالي 382 مليون شخص لديهم T2DM ويمثل 8.3% من مجموع السكان البالغين في العالم ومن المتوقع ان يصل العدد الى 592 مليون شخص بحلول عام 2035 (Ludvigsson ,2011 *et al*,) . وتم تسجيل اعلى نسبة من المصابين بداء السكري من النوع الثاني T2DMفي البلدان التالية الهند(31.7 مليون في عام 2000: و79.4 مليون في عام 2030)والصين(20.8 مليون في عام 2000: و 42.3 مليون في عام 2030) والولايات المتحدة (17.7 مليون في عام 2000 : و 30.3 مليون في عام 2003)(Gupta ,*et al* 2008.,). وتمكن الباحثون من تحديد عدد من العوامل الوراثية التي تكون مسؤولة عن الإصابة بداء الكري. تبين ان الخلل في الدفاعات المضادة للأكسدة ضد الإجهاد التأكسدي تلعب دورا" مهما في التسبب بمرض السكري ومضاعفاته (Opara ,.2002: Friedly& ,2005., Philipson)

ويعد الإجهاد التأكسدي سببا" محتملا" للخلل الوظيفي الذي يكون ذات صلة في الفسيولوجيا المرضية في مختلف الأمراض بما في ذألك السرطانات , وتصلب الشرايين وداء السكري (West ,.2000). وفي داء السكري قد تؤدي التعديلات في اليات الدفاع الجرافيكي للجذور الحرة الذاتية الى افراز غير فعال لأنواع الأوكسجين التفاعلية مما يؤدي الى الأكسدة والضرر واصابة الأنسجة ويقترح الإجهاد التأكسدي حاليا كألية كامنة وراء مرض السكري ومضاعفاته (Halliwell &Gutteridge 2007).

ويصنف داء السكري الى اربعة اصناف(Anjali, *et al* .,2008) :

1- داء السكري من النوع الأول(Type 1) ويعرف بداء السكري المعتمد على الأنسولين Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) الذي يحدث بسبب العدوى

الفـيروسية , او لأسباب وراثية , او نتيجة هجوم مناعي ذاتي ويتـميز بنقص عالي جدا" للأنسولين نتيجة تحطم خلايا بيتا فـي البنكرياس (Harvey and Champe , 2009; Pugliese and Eisenbarth , 2007).

2- داء السـكري من النـوع الثـاني (Type 2) ويسمى بداء السـكري غير المعتـمد على الأنسولين (NIDDM) Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus والذي يحدث نتيجة ضعف فـي مقاومة الأنسولين (Insulin resistance) (Atkinson and Maclaren , 1990).

3- داء سكري الحمل Gestational Diabetes Mellitus (GDM) هو ارتفاع مستوى السـكر فـي الدم خلال مدة الحمل نتيجة عدم تحمل الكربوهيدرات (Vander,2000).

4- انواع نادرة اخرى من داء السـكري نادرة مثل مرض السـكري حديثي الولادة والسـكري الخلقي, والتليف الكيسي ذات الصلة بالسـكري وسكري الستيرويد .(Malecki., 2005).

2-2 تشخيص داء السـكري Diagnosis of Diabetes Mellitus

يستند تشخيص داء السـكري من النـوع الثـاني على عرض الأعراض التقليدية التي تشمل البول والتعب والعطاش وفقدان الوزن والأعراض والعلامات الأخرى التي توضح ارتفاع نسبة السـكر فـي الدم التي تشمل عدم وضوح الرؤية والتهابات لدى الرجال (Freeman,.2006) . ويمكن ان يرافق T2DM ارتفاع فـي ضغط الدم ولتشخيص المـرض يتـم تطبيق الاختبارات البايوكيميائية والتشخيصية وان الاختبارات المتاحة حاليا هي قياس الجـلوكوز فـي الدم او قياس الجـلوكوز فـي الدم والبول (HbA1c) او قياسات (Fructosamine) الدم فـي حين تشمل الاختبارات التشخيصية ما يأتي (WHO,2003) .

1.2.2 اختبار الجـلوكوز بعد الصيام (FBG) Fasting Blood Glucose

تؤخذ عينة من دم الشخص المصاب بعد الصـيام عن تناول الطعـام من (12-8 ساعة) ويقاس مستوى الجـلوكوز فاذا كان أكثر او يسـاوي (126ملي غرام / دسي لتر) اي ما يـعادل (7 ملي مول / لتر) فهذا يدل على ان الشخص مصاب بداء السـكري . اما اذا كان مستوى الجـلوكوز (125-100 ملي غرام / دسي لتر) أي مـا يعـادل (6.4 -5.6 ملي مول/ لتر) فهذا يدل على ان الشخص لدية بداية اصابة بالمـرض (ADA, 2012) .

2.2.2 اختبار الجـلوكوز العشوائي Random Glucose Test (RGT)

تؤخذ عينة من دم الشخص المصاب فـــي اي وقـــت , فاذا كان مستوى الجـلوكوز أكثر او يســاوي (200 ملي غرام / دسي لتر) اي ما يســاوي (11.1 ملي مول/ لتر) فهذا يثبت ان الشخص مصـــاب بداء الســـكري (ADA, 2012).

3.2.2 اختبار تحمل الجـلوكوز عن طريق الفم (Oral Glucose Tolerance (OGTT Test

بعد الصيام يقاس مستوى الجـلوكوز , يعطى الشخص مادة سكرية ويقاس مستوى الجـلوكوز خلال ساعتـــين او كل نصف ساعة . فاذا وجد مســـتوى الجـلوكوز أكثر او يســـاوي (200 ملي غرام/ دسي لتر) اي ما يعادل (11.1 ملي مول/لتر) فهذا يثبت ان الشخص مصاب بداء الســـكري على ان يجرى الاختبار فـــي أيام مختلفة (ADA, 2012).

3-2 داء الســـكري من النوع الأول Diabetes Mellitus Type 1

وهو داء الســـكري المعتـــمد على الأنسولين Insulin Dependent Diabetes Mellitus او سكري المراهقين او الصغار وهو احد امراض المناعة الذاتية ويحدث نتيجة تدمير خلايا بيتا فـــي البنكرياس وتختلف سرعة التدمير فتكون سريعة فـــي بعض الأشخاص وبطيئة فـــي اخرين (Gulary , *et al* ., 2007) . ويمـــثل حوالي من 5-10% من حالات الســـكري وهو يصيب الصغار فـــي الغالب (Vinay , *et al* . , 2003).وقـــد وجد تلازم مرض الســـكري النوع الأول والـــعديد مـــن امـــراض المناعة الذاتية مثل امراض الدرقية والروماتويد وغيرها (Karavanaki , *et al*.,2009).

ويعد T1DM واحدا" من أكثر أمراض الغدد الصماء شيوعا فـــي مرحلة الطفولة وهو ثالث أكثر الأمراض شيوعا بعد الشلل الدماغي والربو فـــي شمال أوربا وأمريكا (Mark , 2000) . ولهذا المـــرض بداية مبكرة مع ذروته فـــي السنه 12 من العمر حيث ان المـــرضى يعتـمدون بشكل كامل على الأنسولين الخارجي التي يؤخذ عن طريق الحقن (Jones &Gill, 1997).

إن النوع الأول هو المـــرض الأيض الأكثر شيوعا" فـــي مرحلة الطفولة كذلـــك وجد ان معدل الإصابة يختلف اختلافا كبيرا بين البلدان, وكذلـــك بين مختلف الأعراق , وقـــد ازدادت حالات الإصابة بالنوع الأول من داء الســـكري فـــي العقود الأخيرة من القرن العشرين فـــي

جميع انحاء العالم وقــد تــم تسجيل مؤخرا" زيادات حادة فــي الفئة العمــرية الأقل من 5 سنوات . (Gale ,*et al*.,2002) . وجد ان انتشار السكري فــي بعض بلدان شرق البحر المتوسط من بين اعلى معدلات فــي العالم . واعلى المعدلات وجدت فــي مصر ,الكويت ,لبنان ,عمان وقطر حيث تبين ان داء الســكري من النوع الأول يوجد بين كل 8-10 لكــل 100000من السكان سنويا فــي الأطفال الذين تقل اعمارهم عن 15سنة (Ghali & Dayem ,. 1990) .ويمنع الأنسولين عمليات التقويض فــي الأجهزة الرئيسية ويعزز عمليات البناء وان الهدف الرئيسي لمرض الســكري هو البنكرياس ,والكبد , العضلات ,الهيكل العظمي , الأنسجة الدهنية والأمعاء عندما يرتفع مستوى الســكر فــي الدم عن الحد الأدنى (~5 m Mole) (Thorens,.2001; Nolan , *et al*,.2008) ويرتبط داء الســكري مع اي خلل وظيفــي فــي الجهاز الهضمي وبما ان امتصاص الدهون والجـلوكوز يحدث فــي الأمعاء الدقيقة وقــد وجد ان هنالك زيادة فــي مستوى الســكري فــي الأمعاء الدقيقة للحيوانات (Olsen , *et al*,. 1970). اذ ان الأمعاء تعمل كمنظم لمستوى الكوليسترول فــي الدم (Tomkin, , 2008).

وان خلايا Beta-cell أكثر حساسية للإجهاد السام من عدة خلايا أخرى لأنها تحتوي على مستويات منخفضة جدا من الأنزيمات المضادة للأكسدة (Eizirik, *et al*,. 1996: Kajimoto & Kaneto ,. 2004) . ويقسم T1DM ألي قسمين , الأول هو احد امراض المناعة الذاتية وتتوسط فــيه الخلايا التائية (T - Lymphocyte) حيث تعمل المناعة الذاتية على تدمير خلايا بيتا فــي البنكرياس والمسؤولة عن أفرزا الأنسولين وينتج عن ذالك انخفاض فــي نسبة الأنسولين او عدم افرازه (Notkins &Learnmark , 2001).

وتعد المحفزات البيئية والكيميائية أو الفــيروسية هي المسؤول الرئيس عن تدمير خلايا بيتا فــي البنكرياس , لكن عملية التدمير عادة ما تستــمر اشهر او سنوات قبل ظهور الأعراض السريرية (Skyler , *et al*,. 2005;Verge, *et al*,. 1996) . أما النــوع الثــاني فهو مجهول الأسباب (Idiopathic diabetes) ويتشابه مع النوع الأول بعدم انتاج الأنسولين وهو يصيب بعض الأفراد واغلبهم من اصول افريقية واسيوية وله ارتباط قوي بالعوامل الوراثية ولم يتــم تشخيص اسبابه بصورة كاملة (Pinero &Raskin, 2001) .

4-2 داء الســكري من النــوع الثــاني Diabetes Mellitus Type 2

هو اضطراب ناتج عن عجز الجسم عن تقديم ما يكفـــي من الأنسولين (Droumaguet *et al* , 2006) . تحدث الاصابة بهذا المـــرض فـــي مختلف الأعمار لكنه أكثر شيوعا بعد سن الأربعين ويدعى بسكري البالغين (Adult- Onset diabetes) وهو النوع الأكثر شيوعا أذ يشكل من 90-95% (Walter, *et al* . 1996). وقـــد كان يشار اليه منذ مدة طويلة بكابوس علم الوراثة (Neel, 1976) ان DMT2 متعدد العوامل المـــرضية ومن اكثر العوامل خطورة تأثير الأكسدة التي يمكن المشاركة فـــي نشأة الســـكري (Ho &Bray,. 1999) .

وهو يتطور عندما تكون خلايا بيتا فـــي البنكرياس غير قادرة على تعويض النقص الحاصل في افراز الأنسولين نتيجة المقاومة التي تفرضها زيادة السمية (Lyssenko , *et al* ,. 2008) وقـــد اكد كل من (Doney , *et al* ,. 2005 ;1997 , *et al* ,.Tiedge) ان الإجهاد التأكسدي يزداد فـــي حالات الســـكري وان الاختلال فـــي خلايا Beta-Cell فـــي البنكرياس التي وجدت فـــي T2DM جنبا الى جنب مع المضاعفات ذات الصلة . ويزداد خطر الإصابة بداء الســـكري من النـــوع الثـــاني مع تقدم العمر وقلة النشاط البدني وارتفاع ضغط الدم (Zimmet, *et al* ,1995 ; Harris, *et al* ,. 1995.)وقـــد وجد تأثير الإجهاد التأكسدي على اكثر من 100 مرض وأكثر (Halliwell &Gutteridge , 2007). وبينت الأدلة المتراكمة ارتباط *GSTM1, GSTT1* متـــعدد الأشـــكال مـــع زيـــادة مخـــاطر الإصـــابة ب T2D (Tang , *et al.,* 2013). أن Glutathione- S- Transferees وهي فصيلة متعددة الجينات من انزيمات ازالة السموم التي تنشط على ازالتها من مجموعة واسعة من المواد السامة والمسرطنة عن طريق الاقتران مع الجلوتوثايون (Pemble , *et al*,. 1994) . إذ وجد ان ارتفاع مستوى الجـــلوكوز فـــي الدم يؤدي الى زيادة فـــي توليد الجذور الحرة ومركبات الأوكسجين الفعالة (ROS) مما يؤدي الى زيادة الإجهاد التأكسدي فـــي مرضى الســـكري (Fowler, 2008). وتحدث الأكسدة نتيجة لعدم التوازن بين كمية أنواع الأوكسجين التفاعلية (Reaction Oxygen Species) وقـــدرة انظمة الدفاع المضادة للأكسدة (Allen & Tresini 2000) .

زيادة الأكسدة بدورها تؤثر على الأحماض النووية والدهون والبروتينات , مما يسبب خلل فـــي الخلية والذي يساهم فـــي التسبب بداء السكري عن طريق تدمير خلايا Beta-Cell المنتجة للأنسولين والتي تكون غير قادرة على مكافحة الإجهاد المتزايد بسبب انخفاض مستويات التعبير للأنزيمات المضادة للأكسدة (Eizirik *et al*, 1996; Tiedge *et al*, 1997; Delaney *et al*., 1997; Wang *et al*, 2006.).

وان الجينات الثلاثة *GSTM1, GSTT1 and GSTP1* متعددة الأشكال موجودة فـــي عامة السكان التي تكون ذات ارتباط قوي ب T2DM (Amer *et al*,.2011) . واشارات بعض الدراسات ان الاختلافات الوراثية ل *GSTT1* هي المرتبطة بتطور مرض الفشل الكلوي فـــي نهاية مرحلة (T2DM) (Yang, *et al*,. 2004) ولشيخوخة ارتباط قوي فـــي الاضطرابات الأيضية *GST* (Liu , *et al* 2004 :Rebrin & Sohal , 2008) .

ان انزيمات (*GST*) هي المسؤولة عن ازالة السموم الموجودة فـــي المايتوكوندريا والسايتوسول التي تلعب دورا" في الاقتران المركبات الألكتروليتيه (Xenobiotic and endogenously) التي تنتج من الإجهاد التأكسدي (Li *et al* ,. 2000 ; Hayes *et al*, 2005). إذ ان التعرض الزائد للإجهاد يمكن ان يؤدي الى انخفاض نشاط هذه الأنزيمات وزيادة القابلية للإصابة بالأمراض الالتهابية (Dony *et al* ,. 2005 ;Bonomini *et al* ,. 2008 ; Turkanoglu *et al* ,. 2010) .

ان انزيم *GSTM1* يزيل منتجات الأكسدة والهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات والمركبات التفاعلية الأخرى (Seidegard, *et al* ., 1988) . ان T2DM يتكون من مزيج من القصور فـي خلايا Beta-Cell ومقاومة الأنسولين (Robertson *et al* ,. 2004 ; Andreassi ,2009) ويعتقد ان الضعف فـــي خلايا بيتا البنكرياس يكون لأسباب وراثية او اضطراب جيني او اسباب كثيرة اخرى (Khan , 2000) . إذ ان الخلل فـــي خلايا بيتا البنكرياس هو الية الأمراض الأساسية لمرضى الســكري وان T2DM يتطور عندما يكون هنالك ضعف فـــي وظائف الخلايا (Defronzo, *et al* ., 2013) . وقـــد وجد ان كتلة خلايا بيتا انخفضت بنسبة 80% فـــي المـــرضى الذين يعانون من ضعف تحمل الجـلوكوز (IGT) وان انخفاض كتلة خلايا بيتا هي السمة المـــرضية المشتركة بين النوع الأول والثاني من داء الســكري (Defronzo , *et al* 2009) .

2- 5 داء ســكري الحمل Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

هو ارتفاع كلوكوز الدم الذي يظهر لأول مره اثناء مدة الحمل وتشير التقديرات ان نسبة الإصابة بداء سكري الحمل هو بين (2.4 %- 22.3%) فـــي العالم بين النساء الحوامل (Metzger, *et al.*, 2007 ; Schmidt, *et al* ,. 2001) ولم يتـــم التعرف على المسببات بشكل جيد وهو يحدث نتيجة الكثير من العوامل البيئية المعقدة مثل نمط الحياة وزيادة الوزن قبل الحمل , والحمل فـــي سن متأخر , ومؤشر كتلة الجسم (BMI) (Kühl, 1991; Damm, 1998; Kopp, 2005; Anna, *et al*, 2008; Savitz, *et al*, 2008; Sella, *et al*,

2013; Moon, *et al*, 2015).ان الهرمونات المنتجة اثناء فترة الحمل تقلل من حساسية المرأة للأنسولين , مما يسبب ارتفاع مستويات السـكر فـي الدم (Seshiah , *et al*,. 2009)

ويعتقد أنه ليس كل حالات الحمل من شأنها ان تطور سكري الحمل حتى عندما تتعرض لنفس عوامل الخطورة من داء سكري الحمل , مما يشير أن العوامل الوراثية تسهم فـي تطويره وقـد ذكرت الكثير من الدراسات ان هنالك دور" مهما" للعوامل الوراثية فـي تطوير مرض سكري الحملي مثل KCNQ1, MTHFR , FVL, G22A Calpain 10 and TCF7L2 (Shi X, *et al*,. 2014).

ويصنف (GDM) الى فئتين A1 & A2 (Am J Med. 1949) إذ الصنف A1 مع عدم تحمل الكربوهيدرات اثناء اختبار تحمل الجـلوكوز عن طريق الفم (OGTT) اما مستويات الجـلوكوز بعد الأكل ويتـم المحافظة عليها ضمن النطاق الفسيولوجي باستخدام النظام الغذائي اما الصنف A2 فـيشمل النساء الاتي يحتجن للأنسولين المصابات بالسـكري الحملي إذ هذا التـمايز مهم جدا" لأن النساء المصابات فـي خطر اكبر من النساء اللاتي يمكن السيطرة على السـكري من قبل النظام الغذائي وحده (Sendag, *et al,*. 2001) .

ان (GDM) واحد من المشاكل الرئيسية التي تؤثر على الأم والجنين خلال مدة الحمل وقـد تبين ان 1-14% من كل حالة من حالات الحمل فـي حين ان نسبة الإصابة ما قبل الولادة بالسكري 0.5% (Vargas, 2010) وعادة ما يواجه مرضى (GDM) بعد الأسبوع ال 24 من الحمل نتيجة تأثير هرمونات المشيمة على استقلاب الجـلوكوز إذ ان التشخيص الخطأ والتقليل من تشخيص المـرض اثناء الحمل يسبب زيادة فـي معدلات الوفـيات والاعتلال فـي مدة الحمل (Carr &Gabbe , 1998) .

ومن المهم جدا تحديد النساء المعرضين لخطر تطوير(GDM) لكي يتم الحفاظ على القدرة المضادة للأكسدة لاستـمرارية الاستقرار الخلوي وحيويته .لأن الإجهاد التأكسدي يساهم فـي العمليات الفسيولوجية للشيخوخة والعديد من الأمراض مثل داء السـكري وتصلب الشرايين (Cullen, *et al,*. 2011; Sotgia , *et al* ,. 2011) .

ان ما يقارب نصف النساء المصابات بداء سكري الحمل يحدث تطوير في وقت لاحق الى داء السكري من النوع الثاني مع اعلى معدل حدوث فـي السنوات الخمسة الأولى بعد الحمل (Bellamy, *et al* ,. 2009). إذ ان مرض السـكري اثناء الحمل يعرض الجنين لارتفاع نسبة السـكر فـي الدم مما يؤدي الى زيادة مستويات الأنسولين لدى الجنين التي تعزز خزن الطاقة الزائدة والدهون التي تكون بمثابة عامل النمو . ويؤدي سكري الحمل في وقت مبكر الى

عيوب خلقية, اما التعرض فـــي وقت لاحق فـــيرتبط مع ارتفاع وزن الولادة, وزيادة مخاطر الإصابة بالنـــوع الثـــاني من الســـكر (Pettitt,. *et al*,1998 ; 1980 ., Freinkel, *et al*). و يمكن السيطرة على خطر الإصابة بداء T2D من خلال النظام الغذائي ونمط الحياة والتدخلات العلاجية مثل الميتوفورمين (Knowler , *et al* ,. 2002)

ان الأطفال المعرضون فـــي الرحم لمرض سكري الأمهات هم اكثر عرضة للإصابة بالســـكري والسمنة مقارنة بأشقائهم مما يشير الى ان الخطـــر المتزايد على النسل ليس جنينيا حصريا (Pettitt, *et al* 1988 ; 1995 ,.Hanson, *et al*) . ان لتشخيص (GDM) قد يكون اعتراف الأول للإصابة (T2DM) الموجود سابقا والتي تكون غير متناظرة الأسباب مثل ارتفاع نسبة الســـكر فـــي دم فـــي الثلث الثالث من (GDM) والمرتبط معه نتائج سلبية للأمهات والجنين وحديثي الولادة بما فـــي ذألك الضائقة المحيطة بالولادة وارتفاع نسبة الســـكر فـــي دم الأم يزيد من مخاطر بعض التشوهات الخلقية كذلـــك فأن التشخيص والعلاج الفعال ضروريان (Metzger , *et al* ,. 2008) .

6-2 داء الســـكري حديثي الولادة Newborn diabetes

وهو نادر جدا" يصيب(1/ 100000) مولود جديد ويعدّ نوعا" فرعيا" من (T1D) ويظهر فـــي الأشهر الستة الأولى من حياة المولود ويمكن ان يكون مؤقتا (Transient Neonatal Diabetes Mellitus) أو دائما (Permanent Neonatal Diabetes Mellitus) (2004 Polak &Shield).

7-2 العلامات ولأعراض Signs and symptoms

الجـلوكوز هو المصدر الرئيسي للطاقة فـــي الخلية وهو ضروري للحياة. وان الأمداد الكافـــي من الجـلوكوز ضروري على سبيل المثال لوظائف الدماغ الطبيعية . وبالتالي فأن انخفاض مستوى الســـكر فـــي الدم (hypoglycemia) يرتبط مع فقدان الوعي , وفـــي الحالات الشديدة الموت ,بينمـــا ارتفاع الســـكر المزمن فـــي الدم يعدّ العنصر الرئيس لداء الســـكري .مما يسبب خللا" فـــي الأجهزة مثل نظام القلب والأوعية الدموية والعينين والكليتين , وعادة يختلف تركـــيز الجـلوكوز ويكون فـــي نطاق فسيولوجي ضيق (4-8 mmol/l) . ويتـــمركز هذا التركـــيز الثابت من قبل اليـــات التـــماثل المنسق التي تـــمثل البنكرياس والغدد الصماء (الأنسولين والجلوكاجون) والكبد (مخازن الجـلوكوز) والأنسجة الطرفـــية (مخازن الجـلوكوز ونفقات الطاقة) فضلا عن افراز متوازن من التأثيرات الهرمونية الأخرى (Matschinsky, *et al* ,. 1972) . وتشمل الأعراض الكلاسيكية كثرة التبول , عطاش (

زيادة العطش) جفاف الفم , زيادة الجوع والتعب (Cooke &PIotnick, 2008 ; David, *et al* ,. 2008) .

8-2 مضاعفات داء السـكري Complications of Diabetes Mellitus

يسهم داء السـكري فـي تسارع أمراض القلب والأوعية الدموية (Tryggestad &Willi ,.2015 ; paneni *et al* ,. 2014) ومن أكثر المضاعفات تشخيصا" ترتبط بدوران الأوعية الدقيقة مثل تقرحات القدم (Yazdanpanah, *et al* ,. 2015) وأن أكثر اجزاء الجسم تأثرا" بداء السـكري هي الأوعية الدموية الناتجة عن داء السـكري كالشريان التاجي والأوعية الطرفـية و الدماغية وترتبط هذه الأمراض مع ارتفاع ضغط الدم ومع التغيرات الحاصلة فـي أيض الدهون إذ ان المـرضى المصابين تكون لديهم زيادة ملحوظة فـي مضاعفات القلب والأوعية الدموية وان مقاومة الأنسولين هي احد الأسباب الرئيسية لهذا الخطـر (Jayagopal, *et al* ., 2003).

وتعزى مضاعفات داء السكري من النوع الثاني للزيادة فـي معدلات الاعتلال والأعاقه والوفـيات وتشكل تهديد لاقتصادات البلدان النامية (Naslafkih &Sestier, 2003) ويعد اعتلال الشبكية من أكثر المضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة المشتركة مع داء السـكري وهي مسؤولة عن 10000 حالة جديدة من العمى فـي كل عام فـي الولايات المتحدة وحدها (Fong ,*et al* ,. 2004) .

ان خطر تطوير اعتلال الشبكية او مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة فـي مرضى السـكري يعتـمد على كل من مدة وشدة ارتفاع السـكر فـي الدم .وقـد تبين أن تطور اعتلال الشبكية السـكري فـي المـرضى الذين يعانون من (T2DM) مرتبط بكل من شدة ارتفاع السـكر فـي الدم وارتفاع ضغط الدم . وفـي الدراسات البريطانية المحتـملة لداء السكري (UKPDS) تبين ان معظم المـرضى الذين يعانون من (T1DM) يطورون فـي 20 سنة بعد التشخيص ادلة على اعتلال الشبكية (Keenan, *et al* ,.2007) .

ان ارتفاع معدلات المـرض والوفـيات يؤدي الى ارتفاع فـي التكـاليف اللازمـة للسيطرة علـى داء السـكري وعـلاج المضـاعفات المزمنـة والحـادة ويضـر كذلـك بنوعيـة الحيـاة (Bertoldi, *et al*, 2013). وما يقارب 50-80% من الأفراد المصابين ب T2DM يموتون

من امراض الأوعية الدموية والقلب ولأمراض الوعائية الدماغية ومن الأسباب الرائدة للوفيات بالفشل الكلوي (Linda, *et al*, 1995, :International Diabetes Federation, 2003) . وكذلك يجب التحقيق في مرض السكري فيما يخص المضاعفات المزمنة الحادة وارتباطها بالتشخيص وتشمل المضاعفات الحادة نقص السكر في الدم , وحالة فرط السكر في الدم والحامض الكيتوني ومن ناحية اخرى تشمل المضاعفات المزمنة اعتلال الكلية , واعتلال الشبكية , وأمراض القلب الدماغية , والاعتلال العصبي الامراض الدماغية الوعائية والأوعية الدموية الطرفية اما الأمراض التنكسية الأكثر شيوعا" هي احتشاء عضلة القلب الحاد , اعتلال الشرايين والسكتة الدماغية واعتلال الأوعية الدموية الدقيقة (American Diabetes Association , 2013 : Ginter & Simko, 2012) .

ويعد داء السكري السبب الأكثر شيوعا" في المرضى الذين يحتاجون للغسيل الكلوي , لأن أمراض الأوعية الدقيقة في الكليتين مرتبطة بطرح البروتينات , والفشل الكلوي التدريجي والسبب وجود كميات من الزلال في البول مرتبط مع خطر زيادة الإصابة التدريجية بأمراض الكلى (Osterby, 1993) . وقد وجد ان الهدف المهم للإصابة الناتجة عن فرط السكر في الدم , هي الخلايا البطانية الوعائية ولكن الاليات التي تكمن وراء هذه الإصابات ليست مفهومة تماما" و في مرض السكري يلعب الإجهاد التأكسدي دورا" مهما" في التسبب في مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة في مرضى السكري حيث ان ارتفاع السكر في الدم المزمن يسبب الأكسدة في الأنسجة (Ceriello , 2003 ; Stirban , 2014) .

ويرتبط كذلك الإجهاد التأكسدي في مرض السكري مع موت الخلايا المبرمج مما يسبب تلف الجهاز العصبي , وكذلك فقدان الخلايا العصبية القدرة على التجديد وخاصة في الألياف التي قطرها صغير في المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب (Vincent, *et al*,. 2004) . وقد اثبتت الكثير من الدراسات ان الإجهاد التأكسدي الناتج عن فرط السكر في الدم يسهم في تطور مرض السكري والمضاعفات ذات الصلة لذألك اصبح من الضروري تحسين الأكسدة من خلال العلاجات مع مضادات الأكسدة قد تكون استراتيجية فعالة للحد من مضاعفات السكري (Giugliano, *et al* , 1996 ; Ceriello &Motz ,. 2004)

9-2 العوامل المسببة لداء السكري Etiology of T2DM

ان داء T2D هو الشكل الأكثر شيوعا" ومتعدد العوامل ويحدث نتيجة تفاعل بين عوامل الخطر البيئية والأنماط الوراثي المهيأة (مزيج من المتغيرات الوراثية) إذ ان مقاومة

الأنسولين فـــي الأنسجة الطرفـــية مثل العضلات الى جانب اثار الشيخوخة وانخفاض النشاط البدني والسمنة (Saltiel &Kahn, 2001). ويتعرض الأفراد لثلاثة أنواع رئيسيه من العوامل البيئية هي البيئة المادية , البيئة المبنية والبيئة الغذائية وتشمل البيئة المادية التعرض للمواد الكيميائية والفـــيزيائية والتي ترتبط مع تنظيم الهرمونات وتطوير السمنة والســـكري اما انماط السلوك البشري فتشير الى البيئة المبنية مثل (استخدام الأراضي , التصميم الحضري ونظم النقل) (Ershow , 2009) .

و يعد داء السمنة هو نتيجة بيولوجية غير مقصودة للقوى الاقتصادية القوية مما يؤدي الى خلل واسع الانتشار بين الأنفاق على الطاقة واستهلاك الطاقة فالعمل والوقت لهما نسبة عالية نسبيا" حيث ان انخفاض النشاط البدني انخفاضا" مطردا" منذ عام 1960 مما يعكس تراجع النشاط المتصل بالعمل , وزيادة النشاط المستقر (مثل زيادة فـــي الوقت الذي يقضيه باستخدام اجهزة الكمبيوتر أو مشاهدة التلفزيون) وزيادة استخدام السيارات مقابل المشي أو النقل العام (Brownson, *et al* ,. 2005)

وللنشاط البدني اهمية كبيرة إذ يقلل النشاط الزائد من الدهون في منطقة البطن وهي عامل خطر معروف في مقاومة الأنسولين وقد وجد في بعض الدراسات ان النشاط البدني يرتبط عكسيا مع توزيع الدهون وكذلك يمكن ان يقلل من الدهون داخل الجسم (Cole , *et al* ,. 1998) ان ارتفاع استهلاك الطاقة أو انخفاض الأنفاق يؤدي الى استقلاب غير طبيعي للمغذيات الذي يؤدي الى تراكم الدهون داخل وخارج الخلايا والمساهمة فـــي السمية الشحمية وهي ذات علاقة بي T2D (Volcik , *et al* ,.2006) وأن العوامل البيئية ونمط الحياة هي الأسباب فـــي الزيادة القصوى فـــي حدوث T2D (Danaei , *et al* ,. 2011) .

وتشير الدراسات الحالية ان التدخين يسهم فـــي تطوير اصابة التأكسد التي تساعد فـــي ارتفاع بيروكسيد الدهون(Morrow , *et al*,. 1995) . وهنالك تقارير تفـــيد بأن هنالك علاقة محتـــملة بين الســـكري والكيمياويات البيئية اثناء التعرض المستـــمر لتلك المواد وفـــي عام 1970sلاحظ الباحثون ان التعرض المستـمر لثاني كبريتيد الكاربون مرتبط بنسبة انخفاض تحمل الجلوكوز(مرض السكري الكامن) بين العاملين (Kujalovl, *et al*, 1979) .

وهنالك الكثير من العوامل الخطـر الأخرى للسكري من النـوع الثـاني , بما في ذلك التاريخ العائلي , والعمر , والجنس , وتاريخ المرض , والسكري الحملي , والسمنة , وانخفاض النشاط البدني , والتدخين , والنظام الغذائي والعرق , وارتفاع ضغط الدم , واضطراب شحوم الدم , والمخدرات , ومختلف العلاجات , والإجهاد , وكذلك العوامل الوراثية تلعب دورا مهما" في

تطور جزء من T2D (Waterfield &Gloyn 2008; McCarthy &Hattersley ,2008) .

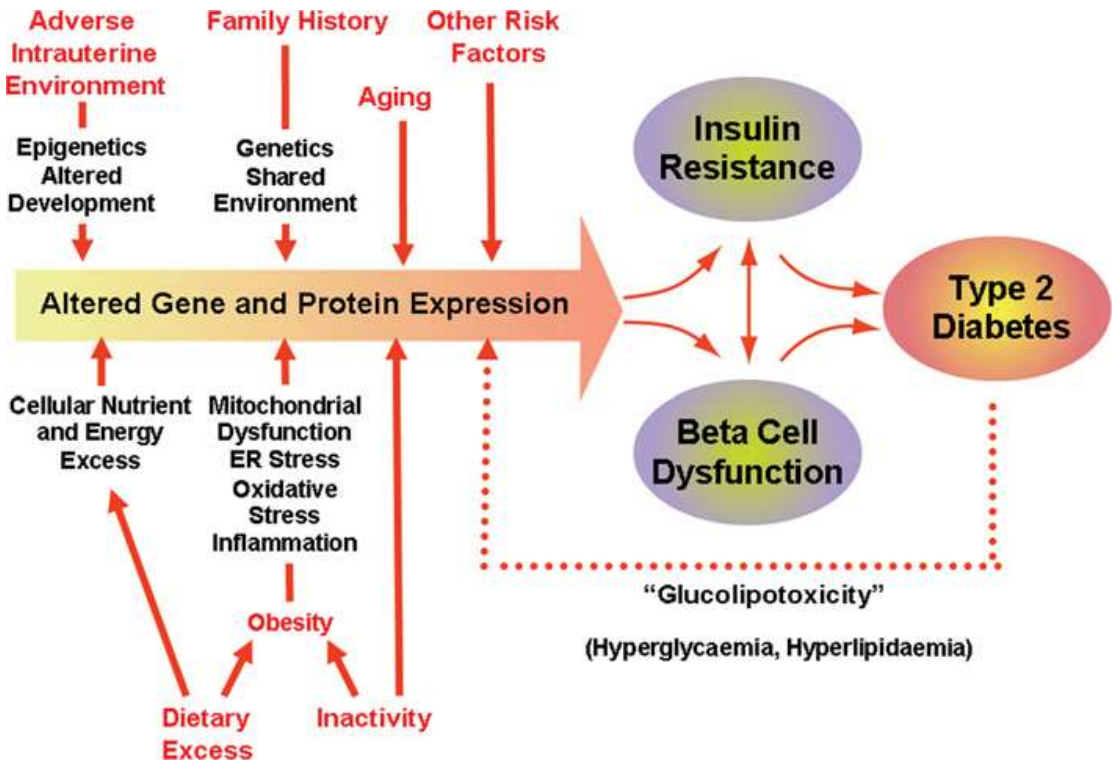
ومن العوامل التي تـــم مناقشتها مؤخرا" هو التلوث وتشير البيانات الوبائية ان التعرض المزمن للملوثات العضوية (مبيدات الأعشاب والمبيدات العضوية) يؤثر فـــي عملية التـــمثيل الغذائي للجلوكوز , ويحث على مقاومة الأنسولين وقـــد اثبت وجود علاقة قوية بين تراكيز مصل المبيدات العضوية وانتشار مرض الســـكري (Lee, *et al* ,. 2006) .

وان خطر تطوير T2D يعتـــمد على العوامل البيئية والوراثية , وقـــد تراوحت تقديرات التوريث بين 25% -80% وان هذه التقديرات من خلال اطول فترات المتابعة وان خطر الإصابة هو 40% للأفراد الذين لديهم احد الآباء مصاب و 70% تقريبا" اذا كان كلا الوالدين مصاب (kobberling ,& Tillil 1982) وعلى العكس من T1D تكون نسبة خطر الإصابة ب T2D اعلى اذا كانت الأم مصابة بدلا" من الأب (Groop, *et al* ,. 1996).

وتتوافر اسباب عدة محتـــملة لهذا بما فـــي ذلك دور البيئة داخل الرحم فـــي احداث البرمجة في وقت لاحق في الحياة وكذلك ان معدل التوافق في T2Dفي التوائم ثنائية الزايجوت توجد من 20-30% اما في التوائم احادية الزايكوت هو 70% (Kaprio, *et al* ,. 1992) . وتعدّ العوامل البيئية ذات اهمية حاسمة فـــي تطوير السمنة والنـــوع الثـــاني من داء الســـكري وان عوامل الخطـــر الهامة للبدانة هي الأفراط فـــي استهلاك الطاقة , الخمول البدني , الاكتئاب ,وانخفاض فـــي الوضع الاقتصادي والاجتـــماعي اما عوامل الخطـــر الرئيسية لداء الســـكري من النوع الثاني تشمل السمنة , وترسب الدهون, الخمول البدني والتدخين, وتقدم السن والنوم والحرمان ,والتحضر ,والعرق(Speakman & Rahilly , 2012;Park, *et al*,. 2003) . وان العوامل البيئية الأكثر اهمية تشمل انخفاض النشاط البدني على خلفـــية الاستعداد الجيني والأفراط فـــي استهلاك الطاقة (Lieberman ,. 2003). كما يوضح الشكل (1.2) عوامل الخطر التي تسهم فـــي التسبب بداء السكري من النوع الثاني(Jin,Patti ,2009; Lazar, 2005; Manson, 1991)

ان مقاومة الأنسولين المركزية والمحيطية وضعف وظائف خلايا بيتا فـــي البنكرياس هي السمات الرئيسية للفـــيزيولوجيا المـــرضية لداء الســـكر من النـــوع الثـــاني (Kahn ,2003) . ان وباء T1D و T2D يعود فقط الى 50 عاما" ومن الواضح تـــماما" ان خلال هذه الفترة التغيرات الحاصلة فـــي البيئة وليس الجينات قد تغيرت ومن الأمثلة على التفاعل بين الجينات والبيئة الطفرة فـــي جين اللأكتازLCT (Enattah, *et al* ,. 2008) . وقـــد اثبت كذلـــك ان

T2D او ضعف تحمل الجـلوكوز كان اكبر فـــي ذرية الأمهات المصابات فـــي وقت مبكر قبل سن ال 50 مما يشير الى ان هنالك دور للبيئية الجنينية داخل الرحم (Meigs, *et al* ,. 2000) وان توافر المغذيات خلال الحياة المبكرة والحياة الجنينية هو محدد مهم لصحة الكبار (Saenger, *et al* ,. 2007) . ان (*GSTs*) Glutathione – S- transferees تعد مضادات الأكسدة الرئيسية التي تحمي من السموم البيئية , وكذألك انواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) (Bekris , *et al* ,. 2005) .



شكل (1.2) يوضح عوامل الخطـــر المتعددة التي تشارك فـــي التسبب ب T2DM . (Jin and patti 2009; Lazar, 2005; Manson, *et al*,. 1991)

10-2 الاستعداد الوراثي Genetic Predisposition

يعد داء الســـكري متلازمة وراثية متعددة العوامل المشتركة التي يتـــم تحديدها من قبل عدة جينات عدة مختلفة والعوامل البيئية (Poulton, *et al* ,. 2002 ; Bene,r *et al* ,. 2004) . وتتعرض الكائنات الحية للكثير من المواد السامة ومبيدات الأعشاب والآفات وملوثات الهواء والمستحضرات الصيدلانية والكثير من المواد الطبية التي يمكن ان يكون لها تأثير ضار على صحة الأنسان هذه المتعرضات البيئية يمكن ان تحدث تغيرات فـــي تنظيم الجينات المرتبطة بالأمراض البشرية (Sturchio , *et al* ,.2008).

بما ان نمط الحياة والأفراط فـــي تناول الطعام والسمنة تعدّ من العوامل المسببة لداء الســـكري . تشارك العناصر الوراثية فـــي التسبب فـــي داء الســـكري من النـــوع الثـــاني وان التاريخ العائلي الإيجابي يمنح 2-4 اضعاف زيادة الخطـــر للمرض وكذألك من 15-25% للأقـــارب من الدرجة الأولى إذ يسببون ضعف تحمل الجـلوكوز او داء الســـكري (Pierce ,*et al*,. 1995)

ومن العوامل التي تسهم فـــي تطوير هذا النوع من المـــرض هو التفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية , لأنها تؤثر على حساسية الأنسولين المحيطية وعلى وظائف خلايا بيتا فـــي البنكرياس (Ampudia ,. 2003) . وأشار (Keku ,*et al* ,. 2003) الى ان هنالك علاقة بين التاريخ العائلي والقابلية الوراثية للإصابة بالمرض. ولهذا يعد التاريخ العائلي اداة مفـــيدة لتحديد الأفراد الذين فـــي خطر متزايد للإصابة بداء الســـكري واجراء التعديلات التي من المحتـــمل ان تؤخر ظهور المـــرض وتبين ان العديد من الاضطرابات الوراثية الخلقية والتشوهات تكون اكثر تكرارا فـــي زواج الأقارب (Bittles , *et al* . 1991) .

على سبيل المثال يمكن تشجيع الأفراد الذين يعانون من ضعف تحمل الجـلوكوز على اجراء تغيرات فـــي نمط الحياة بالنظر الى نتائج التجارب التي تشير الى فقدان الوزن وزيادة النشاط البدني والحد من تناول الدهون يمكن ان تؤدي الى انخفاض بنسبة 58 % للإصابة بداء الســـكري (Tuomilehto ,*et al* ,. 2001) واشار (Ramprasath ,*et al* ,. 2011) بأن هنالك ارتباطات مهمة بين الأنماط الجينية لكل من *GSTM1,GSTT1*null ومخاطر داء الســـكري .

11-2 هرمون الأنسولين Insulin Hormone

وهو بروتين كروي ذو وزن جزيئي 5800KD ويتكون من 51 حامضا" امينيا" ينظم فـــي سلسلتين (A,B) مرتبطتان بأواصر ثنائية الكبريت وتتكون السلسلة A من 21 حامض اميني والسلسلة B تتكون من 30 حامض اميني وتـــم تحقيق توليف كاملة بين جزئي الأنسولين البشري عام 1966 (Katsoyannis ,. 1964). ويتـــم تصنيع هذا الهرمون داخل خلايا بيتا فـــي البنكرياس فـــي جزر لانجرهانز ويكون الشكل النشط لهذا الهرمون من اثنان من السلاسل الببتيد (Dunning,*et al*,. 2006) الأنسولين هو احد الهرمونات ذات التأثير الكبير فـــي جسم الأنسان اذ يؤدي نقصه الى ارتفاع نسبة الســـكر فـــي الدم (Guyton &Hall , 1996) وتـــم اكتشاف الأنسولين لأول مره كمنتج مشتق من الأبقار 1920s (Teuscher,. 2007).

ويقدر ان الأشخاص الأصحاء غير المصابين بالسـكر يفرزون من الأنسولين ما يقدر من 1.0 – 0.4 وحدة من الأنسولين /كجم من وزن الجسم يوميا (Polonsky , *et al* ,. 1988). ويعد الأنسولين الهرمون الرئيسي للنمو , والتخزين فـي الأنسجة الأخرى ويسهل امتصاص المواد الغذائية كذلـك يساعد الخلايا على امتصاص الجـلوكوز , وللأنسولين دور رئيسي فـي تجنب الارتفاعات غير الطبيعية فـي تركـيز الجـلوكوز , ويمنع الأنسولين انخفاض تركـيز الكلوكوز فـي الخلايا (Unger , *et al* ,. 1963) .

وقـد تـم الحصول على الأنسولين لأول مره من بنكرياس البقر او الخنازير وقـد بدأ الإنتاج التجاري للأنسولين البشري عام 1982 وبما انه من المستحيل الحصول على الأنسولين من الجثث تـم تطوير تقنيات انزيمية للحصول عليه حيث يعمل انزيم التربسين على استبدال الحامض الأميني الألنين فـي موقف B30 من الأنسولين للخنازير , ويتحد مع الحامض الأميني الثريونين مما ينتج نفس تسلسل الأحماض الأمينية فـي الأنسان (Morihara, *et al*,.1979) ويتـميز T2DM بمزيج من الاضطرابات فـي افراز الأنسولين من قبل خلايا بيتا فـي البنكرياس ومقاومة الأنسولين الطرفـية والتي غالبا ما ترتبط بالبدانة (Boden , 1996) .

وقـد وضح كل من (Straub &Sharp ,. 2002) ان تنظيم افراز الأنسولين يتـم من خلال اثنين من المحفزات الخليطة المختلفة التي تنشط المسارات الجزيئية ذات الصلة داخل خلايا البنكرياس وان اهمهما هو الجـلوكوز لان الجـلوكوز يؤدي الى اطلاق الأنسولين عن طريق سلسلة معقدة من الأحداث الخلوية . ان خلايا Beta- cell هي اكثر الأنسجة الأيضية النشطة التي تعتـمد اعتـمادا كبيرا على الفسفرة التأكسدية لتوليد ATP لذلك يعتبر ارتفاع استهلاك الأوكسجين عامل رئيسي لإفراز الأنسولين للاستجابة للارتفاع مستويات السـكر فـي الدم (Gerber &Rutter , 2017) . مما يجعل من خلايا بيتا اعلى خطرا للإنتاج (ROS) والإجهاد التأكسدي لأنها لا تحتوي على الأنزيمات المضادة للأكسدة مما يزيد من ضعف قدرة خلايا Beta-Cell ضد الإجهاد التأكسدي .

12-2 مقاومة الأنسولين Insulin Resistance

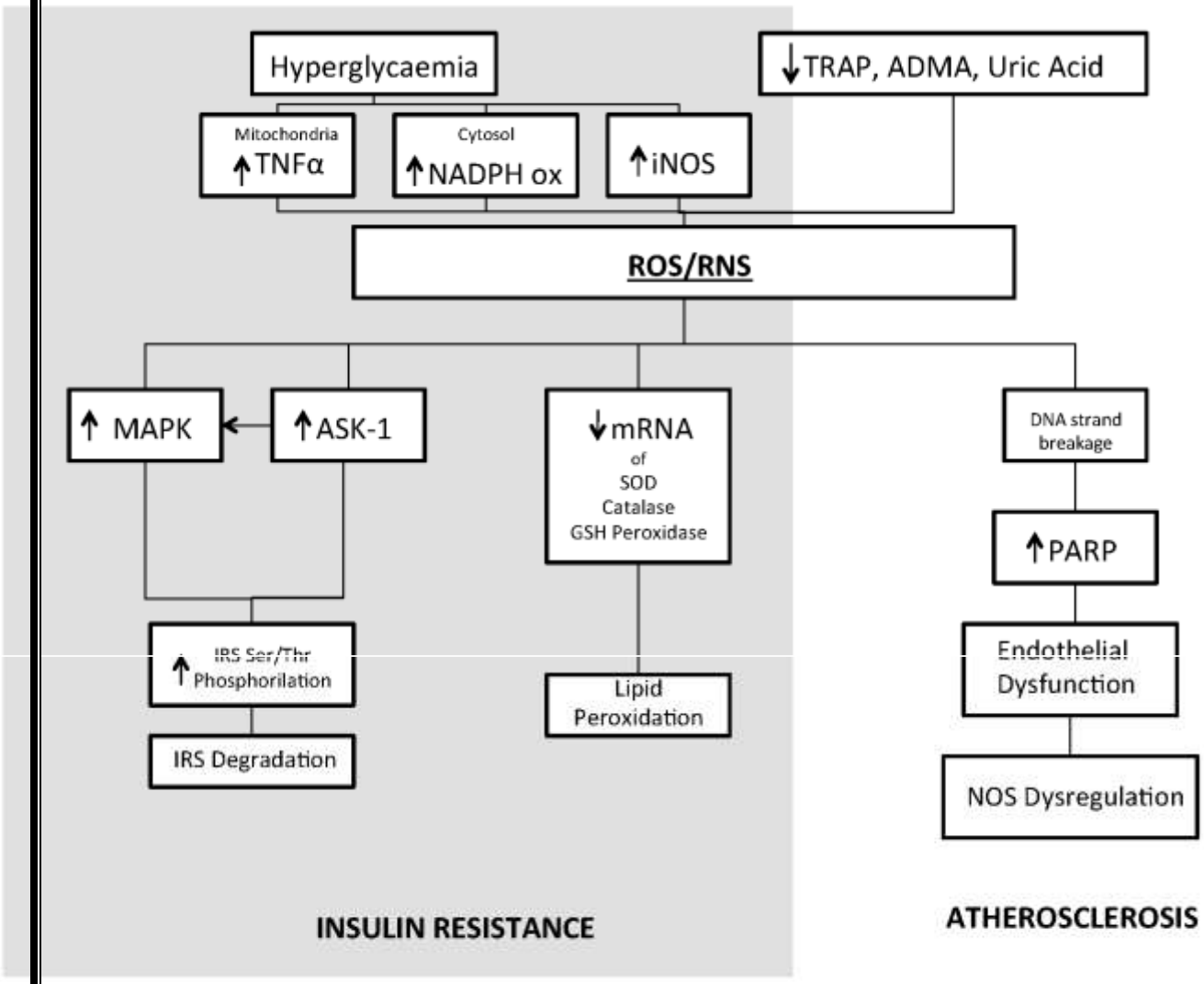
هي استجابة بايلوجيه غير طبيعية لتركيز معين من الأنسولين (Moller &Flier, 1991) وان مقاومة الأنسولين هي العامل الحاسم في التسبب في T2D وترتبط مع العوامل الفيزيولوجية المرضية لمتلازمة التمثيل الغذائي (ارتفاع ضغط الدم , واضطراب شحوم الدم , والبدانة المركزية)(Reaven, 1995).

ان داء السكري من النوع الثاني هو مزيج بين الإنتاج غير المنتظم للأنسولين ومقاومة الأنسولين في الأنسجة الطرفية (Wang *e t al* ,.2015). ان مقاومة الأنسولين في داء السكري من النوع الأول اخذت بالازدياد على الرغم من انها كانت ترتبط تقليديا بداء السكري من النوع الثاني (Cleland *et al*,. 2013; Ndisang & Jadhav, 2009)

وترتبط مقاومة الأنسولين مع طفرات في مستقبلات الأنسولين (Insulin Rceptor) وتحدث الطفرات في واحد او اثنين من الأليلات نتيجة التعرض للأشعة فوق البنفسجية والتي تكون مسؤولة عن الشكل الأحادي من T2D ونادرا ما تحدث الطفرات على عدة مستويات وظيفية مثل ضعف في نقل الأشعة تحت الحمراء على سطح الخلية او انخفاض قدرة الارتباط مع الأنسولين او تشوهات في مستقبلات الأنسولين او انخفاض نشاط Phosphatase الفوسفاتيز التيروزين (Freeman, 2006)

وهناك علاقة قوية بين مقاومة الأنسولين والإجهاد التأكسدي مثل السمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي (Stadler , 2012 ; Schaffer, *et al* ,.2012) ويعد العامل هام في مقاومة الأنسولين هو الأفراط في انتاج انواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) وتطوير داء السكري من النوع الثاني كما في الشكل (2,2) (Houstis *et al*,.2006) . كذلك ان العيوب في مسار اشارات الأنسولين بسبب الطفرات في جينات مستقبلات الأنسولين ووجود اجسام مضادة لمستقبلات الأنسولين او الأنسولين نفسه تعتبر من الأسباب النادرة لمقاومة الأنسولين . (Kahn, *et al* , 1976)

واشار كل من (Unger,.1995 ; Biden & Chisholm,.1999) ان السمنة والعوامل الوراثية تساهم في مقاومة الأنسولين و كذألك الالتهابات, واستخدام المخدرات . وقد وضح كل من (Kroder, *et al* ,. 1997) ان الحركيات الخلوية المحفزة للالتهابات , وعامل نخر الورم الفا تنتج من الأنسجة الدهنية التي يمكن ان تمنع اشارات الأنسولين عن طريق تثبيط الفسفرة من مستقبلات الأنسولين . وان مقاومة الأنسولين تكون موجودة عندما تكون الأثار البيولوجية اقل من المتوقع للتخلص من الجلوكوز في العضلات الهيكلية وقمع انتاج الجلوكوز الداخلي وخاصة في الكبد (Dinneen, *et al* ,. 1992) .



شكل (2.2) الاليـــات المقترحة التي من خلالها زيادة الإجهاد التأكسدي فـــي مرضى الســـكري قد يؤدي الى مقاومة الأنسولين وتصلب الشرايين ↑ ويشير الى مستويات متزايدة ↓ ويشير الى مستويات منخفضة (Houstis *et al*,.2006)

13-2 الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress

هو زيادة فـــي تكوين جزيئات عالية التفاعل او ازالة غير كافـــية لهذه الجزيئات مثل لأنواع الأوكســـجين التـــفاعـــلية (Reactive Oxygen Species) وانـواع النـــتروجـــين التفاعلية

(Turko, *et al*,.2001;Maritim , *et al*,.2003) (Reactive Nitrogen Species) وتتولد هذه الجزيئات الكيميائية غير المستقرة نتيجة الكثير من العمليات الفسيولوجية البشرية وتتكون هذه الشوائب نتيجة الجزيئات غير المتكافئ للأوكسجين فـــي المايتوكوندريا إذ يتشكل الجذر الفائق (2- O) يليه بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) وتشكيل الهيدروكسيد الحر (OH) اما الأنواع الأخرى التفاعلية التي تحتوي على خصائص مؤكسدة تشمل اوكسيد النتريك الحر (NO) وبيروكسيد النتريك (ONOO-) وببروكسيل الدهون الحر(LOO) عندما يتـــم انتاج هذه الجزيئات ذات الخصائص المؤكسدة يحـدث الإجهاد التأكسـدي الـــذي يؤدي الـــى تلـف الأنسجة (Sinha &Dabla, 2015) . تصنف المركبات المضادة للأكسدة التي تشمل انواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) ومضادات الأكسدة التي تنتج اما داخليا اوتستمد من مصادر غذائية وتصنف الى مجموعتين انزيمية وغير انزيمية (Esteghamati *et al*,. 2008).

وتستند الأدلة المباشرة للإجهاد التـأكسدي فـــي مرض الســـكري على الدراسات التي تركز على قياس علامات الإجهاد التأكسدي مثل البلازما البولية وكذألك مستويات البلازما والأنسجة من نتر تيروسين والأوكسجين-O2.(Oberg ,*et al*,.2004; Ceriello , *et al*,.2001) وتشمل الأمثلة على انواع (ROS) انواع مشحونة مثل الجذور الهيد ر وكسيلية والبيروكسيد والأنواع غير المشحونة مثل بيروكسيد الهيدروجين وان المصادر المحتـــملة لداء الســـكري وتشمل التحولات فـــي تركـــيز الأكسدة وانخفاض الوزن الجزيئي لمضادات الأكسدة مثل انخفاض الكلوتوثايون(GSH) وفـــيتامين E وضعف انشطة انزيمات الدفاع المضادة للأكسدة مثل الكاتالاز (CAT) وتشمل كذلك الأكسدة وصناعة الجـلوكوز والتحولات فـــي ارصدة الأكسدة والانخفاض فـــي تركـــيز الأنسجة (Haskins, *et al* ,.2003)

و يمكن ان تعمل ROS كذلك كجزيئات اشارة لتفعيل عدد من المسارات الحساسة للإجهاد الخلوي المسبب لتلف الخلايا وهي المسؤولة فـــي النهاية المطاف عن المضاعفات المتأخرة لمرض الســـكري وترتبط نفس هذه المسارات بمقاومة الأنسولين وانخفاض افراز الأنسولين (Wolff , *et al*,. 1991) وتشمل الأثار الضارة المحتـــملة لزيادة انواع الأوكسجين والنتروجين التفاعلية الضرر للبروتينات والحامض النووي الرايبوزي والدهون بواسطة اليـــات النترجة وكذألك الكربونات والبيروكسيد وبالتالي يؤثر كل من (ROS) و (RNS) على الوظيفة والبقاء على قيد الحياة لخلايا بيتا من خلال مجموعة واسعة من الاليـــات بما فـــي ذألك التغـــيرات نشـــاط الأنـــزيم والتعبـــير الجيـــني ومـــوت الخـــلايا المبـــرمج (Keane, *et al* ,. 2015;Newsholme, *et al*,.2012).

ان خلايا بيتا فـــي البنكرياس تحتوي على نسبة منخفضة جدا من الأنزيمات المضادة للأكسدة لذألك تكون حساسة جدا للإجهاد السام للخلايا الذي يؤدي الى ارتفاع خطر الأكسدة والضرر (Tiedge, ,.*et al*1997;Robertson , *et al* ,.2003) وهنالك اليـــات عدة لتوليد ROS فـــي الخلايا منها ارتفاع الســـكر فـــي الدم وفرط شحميات الدم , وإجهاد الشبكة الأندوبلازميه (ER) ونقص الأكسدة . وان ارتفاع نسبة الســـكر فـــي الدم وتحديد مرض الســـكري يمكن ان ترتبط مع توليد ROS من خلال مجموعة متنوعة من الاليـــات (Robertson , *et al*,. 2003) وان المصدر الرئيسي لأنواع الأوكسجين التفاعلية هي المايتوكوندريا التي تنتجها بشكل مستـــمر حيث تعمل اساسا كمنتج للطاقة وتقوم بتخفـــيض الأكسجين من خلال خطوات عدة وانتاج الماء (Pollack &Leeuwenburgh . 1999).

14-2 جينات *GST* (Glutathione – S - Transferase)

هي فصيلة متعددة الجينات من الأنزيمات ازالة السموم الضرورية لحماية الخلايا من الأكسدة والضرر فضلا عن التحول الأحيائي من (Xenobiotic) التي تعمل على مجموعة واسعة من الركائز والتي تؤدي الى انخـفاض المـواد السامـة و تـعد عائلة جينية متعددة (Multigenes family) تضم عدة عوائل ثانوية منها (Zeta, Kappa ,Sigma Theta ,Alpha ,Pi ,Mu , Omega) (Hayes & Strange 2000; Wang ,*et al* ,. 2006) ويعبر عنها بشدة فـــي الكبد والخلايا العظمية (Liu , *et al* ,. 2005) وقـــد تـــم تحديد مالا يقل 20 شكل من (Iso enzymatic) من جينات *GST* التي تظهر التقلب وراثيا فـــي نشاط الأنزيم والجينات *GSTT1,GSTM1* (Seidegard , *et al* ,. 1988; Pemble,*et al* . 1994)

وتنقسم جينات GST البشرية الى اربعة فصائل فرعية رئيسية وتسمى *GST* Alpha او A GST Mu او GST Theta , M او GST Pi , T او P(Mannervick, *et al* , 1992) (وتضم كل عائلة من هذه العوائل جينات عدة فتضم مثلا GSTA اربعة جينات *GSTA1* , *GSTA2* , *GSTA3* , *GSTA4* اما *GSTM1* فتضم خمس جينات هي *GSTM1,GSTM2, GSTM3,GSTM4,GSTM5* اما *GSTT* فأنها تضم جينين *GSTT1,GSTT2* اما *GSTP* فـــيضم جين واحدا (Nacol , *et al* ,.1999) .

ان الجين *GST* Pi موجود في البشر كجين وظيفي واحد في حين ان الأصناف الأخرى (Alpha, Mu, Theta) تحتوي على جينات متعددة ومتميزة وتقاس من 55 ,65 و 50% من التماثل على التوالي (Hayes & Pulford , 1995; Ali – Osman *et al* ,.1997) وتشفر هذه الجينات الى انزيمات المرحلة الثانية Glutathione-S- Transferase والتي تؤدي دورا" مهما في عمليات التحول الأحيائي في العمليات الأيضية (Metabolism or Biotransformation) (Nan *et al*.,2001) وان هذه الأنزيمات متعددة الوظائف وموجودة في جميع المماليك(Deponte , 2013;Xie , *et al*, 2015) وهي تتوافر في جميع الكائنات الحية من بدائية النواة الى الثدييات وتكون ذائبة في العصارة الخلوية ويطلق عليها (Cytosolic Enzyme) وتحث هذه الأنزيمات ال Glutathione المتكون من ثلاث احماض امينية هي (Glutamic , Cysteine , Glycine) بالارتباط بالمركبات الخطرة وتجعلها مواد أكثر ذوبانا" من المادة الأساسية التي نشأت منها مما يسهل على الخلية التخلص منها (Bababbitt,2000) . ويجري العثور عليها كذلك في الكائنات الحية المختلفة بما في ذلك الحشرات والكائنات الحية الدقيقة والنباتات والطيور والثدييات(Hayes & McLellan , 1999) .

وان اثنان من انزيمات *GSTs* وهما كلا من *GSTM1,GSTT1* تلعب دورا هاما في الحماية الخلوية من خلال الاقتران مع المواد المسببة للسرطان والمركبات الذاتية مثل الدهون والبيروكسيديز والمركبات غير النشطة التي تشكلت اثناء الإجهاد التأكسدي لتسهيل لإفراز (Mcllwain *et al* , 2006 ;Nakajima & Aoyama ,. 2000) وتم تعين موقع *GSTM1* على الكروموسوم 1p13.3 في حين ان موقع *GSTT1* يقع على الكروموسوم 22q11.2 (Guengerich ,1992). وان النمطين الجينين لكل من *GSTM1,GSTT1* null تتفاعل مع التدخين ويعتبر عامل خطر وراثي لتطوير مضاعفات القلب والأوعية الدموية و داء السكري من النوع الثاني (Doney, *et al* . 2005; Hori , *et al* . 2007) وتتوافر في الأنسان اربعة عوائل اضافية هي (*GSTA , GSTP , GSTM , GSTT*)

ان كل من (*GST- mu*) *GSTM1* و (*GST- theta*) *GSTT1* هما انزيمان متعددان الوظائف ويشاركان في ازالة السموم من المواد المسرطنة والمركبات السامة (Armstrong, 1997; Jakoby& Ziegler, 1990) ويشارك Glutathione و *GSTs* في اليات الدفاع المضادة للأكسدة ضد مجموعة واسعة من الجذور الحرة التي تشكلت اثناء الإجهاد التأكسدي في مرض السكري (Kowluru & chan , 2007) .

1-14 الجين *GSTM1*

ويتوافر على الكروموسوم 1p13.3 ويتكون من (8) اكسونات بطول (4.2 kb) واربعة متغيرات أليلية هي (Zero) 0, A,B,C ويعد *GSTM1-0* هو الشكل الأكثر شيوعا لتعدد الأشكال (Hayes, *et al* ,. 2005 ; Bolt & Their,.2006; Oliveira, *et al*,.2010) وينتـــمي هذا الجين إلى العائلة الثانوية Mu التي تضم خمسة جينات تكون مرتبطة على الذراع القصير للكروموسوم الأول فـــي الأنسان وهي تشغل حجم مقداره (20kb) من ال DNA .(Rossin, *et al* , 2007)

ويعتبر الأليل *GSTM1-0* غير فعال اما الأليلان *GSTM1-B, GSTM1-A* فعالان وان اختلاف الأليل A عن B يتكون عن احلال القاعدة النيتروجينية (السايتوسين C) محل القاعدة النيتروجينية (الكوانين G) بسبب الطفرات منتجة الحامض الأميني اللايسين(Lys) بدل الحامـض الأمينـي سبـاراجيـن (Asp) عـند مـوقـع الحـامـض الأمـيـني (172) .(Roman, *et al*.,1997)

وتتوافر اربعة اشكال متعددة Polymorphism لجين *GSTM1* هي *GSTM2 , GSTM3* *GSTM4 ,GSTM5* , (Pearson, *et al* 1993) وقـد وصفت الخريطة المادية المفصلة للكتلة التي تبين الجين *GSTM1* التي تقع فـــي اتجاه الخريطة التركيبية للجين *GSTM2* و *GSTM4* ومنبع الجين *GSTM5* ومن المتوقع ان يكون حذف *GSTM1*0* ناجم عن عبور غير متكافئ بين المتواليـــات ما يقارب Kb5 من المصب *GSTM1* و *GSTM2* . (Xu, & pearson, 1996)

2-14 الجين *GSTT1*

ويعود الى العائلة الثانوية (Theta) ويوجد على الذراع الطويل للكروموسوم 22 فـــي الأنسان عند الحزمة 11 (22q11.2) ويشفر هذا الأنزيم لأزاله السمية (Rossini , *et al* ,. 2007) ويمتلك هذا الجين نوعين هما *GSTT1* و *GSTT2* و *GSTT2P* الجينات الكاذبة ان هذا الجين متعدد الأشكال فـــي الأنسان ونتيجة التركيب null genotype الذي يؤدي الى غياب وظيفة الأنزيم والتي تؤثر على الاستجابة لتعديلات (Xenobiotic) الذي يوضح بأن هنالك ارتباط قوي بين تعدد الأشكال لهذا الجين وداء الســكري من النـوع الثـاني (Afarnd , *et al* ,. 2015) .

17-2 الحركيات الخلوية Cytokines

هي بروتينات سكرية صغيره تنتجها الكثير من انواع الخلايا , وفـــي الغالب كريات الدم البيض إذ تنظم الكثير من الوظائف الفسيولوجية والمـــرضية بما فـــي ذألك المناعة الفطرية المكتسبة وعدد كبير من الاستجابات الالتهابية وغالبا ما يكون لها اثار متعددة على الخلية المستهدفة نفسها ويمكن ان تحفز او تـــمنع تخليق وتحفـــيز الحركيات الخلوية الأخرى (Khan , 2008) ويرجع اكتشافها الى القرن الماضي عندما اكتشف الأنترفيرون لأول مره وتعد بروتينات متعددة النوى ذات وزن جزيئي اقل من kDa30 (Deverman &Patterso , 2009) وتلعب دورا اساسيا فـــي تنظيم نضج الجهاز المناعي الطبيعي وفـــي تنظيم الدفاع ضد الأمراض المعدية (Fresno , *et al* , 1997).

وقـــد تـــم التعرف على حوالي 200 من الحركيات الخلوية حتى الآن لديهم درجة عالية من هيكل الفا الحلزوني ويتـــم تصنيفها على اساس الخلايا التي يتـــم انتاجها منها الى خلايا Th1, Th2 وفـــي الآونة الأخيرة تـــم تصنيف مجموعة فرعيه ثالثة هي خلايا (Th17) والخلايا التنظيمية (Terg) التي تظهر شخصية الحركيات الخلوية مختلفة من خلايا Th2 , Th1 (Zidek , *et al* ,2009) واخذت اسمها من اختصار الكلمة الإغريقية السايتوكينيتك (Cytokinetic) والتي تعني الحراك الخلوي (TO set Cells in Motion) وهي مرشدات كيميائية قوية للمناعة إذ تتبعها خلايا الجهاز المناعي لكي تصل الى موقع الإصابة (Fields , 2009).

وتعدّ بروتينات صغيرة توجد خارج الخلية وعادة ما تكون اقل من kd80 فـــي الحجم (Chung &Barnes , 1999) وغالبا ما تـــمتلك انشطة بايلوجيه متداخلة تـــمارس اثار مختلفة فـــي تركـــيزات مختلفة يمكن ان تساند او تخالف اثار الحركيات الخلوية الأخرى (Kunkel, *et al* ,. 2000) وتسمى معظم الحركيات الخلوية (Interleukin) ويتـــم تصنيفها الى عدة انواع هي (Lymphokines , Interferons , Chemokines , interleukin etc) اعتـــمادا على وظيفتها والخلية التي تفرزها او الهدف من العمل (Paul ,.*et al* ,.1992) .

وتعد Lymphokines (الحركيات الخلوية التي تفرزها خلايا T-cell وتنظم الاستجابة المناعية) اما Pro-inflammatory cytokines (فهي التي تضخم وتديم العملية الالتهابية اما anti- inflammatory cytokines (فهي الحركيات الخلوية التي تعدل سلبا الاستجابة الالتهابية) (Barnes, 2008). والحركيات الخلوية نوعان (Pro-inflammatory and

anti- inflammatory) إذ تسيطر الحركيات الخلوية المضادة للالتهابات على اليـــات التغذية الراجعة المعقدة (Zimmer , *et al*,. 1996 ;Taniguchi , *et al* ,. 1999).

اما Pro-inflammatory فهي المسؤولة فـي المقام الأول عن البدء في الدفاع الفعال ضد مسببات الأمراض الخارجية ومع ذألك فأن الأفراط في انتاج هؤلاء الوسطاء قد يكون ضارا وقد يؤدي فـي النهاية الى الصدمة وفشل الأجهزة المتعددة والوفاة (Pinsky , *et al* ,.1993 ; Marty, *et al* ,.1994) إذ وجد ان الأكسدة تزيد من انتاج الحركيات الخلوية عبر عدد من الاليـــات المختلفة حيث تعمل مشتقات الأوكسجين كمرسلين ثاني على تنشيط عامل النسخ العامل النووي (Kappa B (NF kB والبروتين المنشط (AP-1) مما يؤدي الى نسخ الجينات التي ترمز الحركيات الخلوية وعوامل النمو (Nath , *et al* 1998 ; Meyer *et al* ,.2005) .

وقـــد وجد ان تناول الدهون والجـلوكوز يحفز على الالتهاب بسبب زيادة الإجهاد التأكسدي وتنشيط عوامل النسخ التي تؤدي الى الاستجابة الالتهابية وتحفز مقاومة الأنسولين فـــي كل الجسم او بعض اجزائه (Mohamed, *et al* ., 1998) وقـــد تبين فـــي الكثير من الدراسات ان هنالك مستويات مرتفعة من IL-6 وعامل نخر الورم (-TNF-) مع الأفراد الذين لديهم مقاومة للأنسولين او المصابين بداء الســكري من النـوع الثـاني (Pickup, *et al* ,.2000 ;Shikano , *et al* ,.2000)

1-3 المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.1. 3 الأجهزة المستخدمة Used Instrument

جدول (3 – 1) الأجهزة المستخدمة والشركة المصنعة لها والمنشأ

الجهاز	الشركة	المنشأ
Autoclave	Hirayama	Japan
Cooling Centrifuge	Lab net	USA

Digital Camera	Sony	USA
Distillation apparatus	GFL	Germany
Electrophoresis system	Lab net	USA
Mettler Balance	Kern	Germany
Micropipette (Automatic)	Fisher Scientific	USA
Oven	Memmert	Germany
Stirrer Hot plate	Biocote	England
Thermal Cycler Automated	Esco	Taiwan
UV Light	Vilber Lourmat	France
Vortex	Grant- Bio	England
Water Bath	GFL	Germany

2-3 المواد وطرائق العمل Materials and Methods

2.1.3 المواد الكيميائية Chemical Materials

جدول (3-2) يبين المواد الكيميائية والشركة المجهزة لها:

المواد الكيميائية	الشركة	المنشأ
Absolute Ethanol	Tedia –USA	USA
Agarose	Promega	USA

Bromophenol Blue	Fisher Scientific	Germany
DNA Extraction Kit Cat .No. GS100	Geneaid	Korea
DNA Ladder Marker	Bioneer	Korea
Ethidium Bromide	Promega	USA
Green Master Mix	Bioneer	Korea
GSTM1	Bioneer	Korea
GSTT1	Bioneer	Korea
Albumin	Bioneer	Korea

3-3 طرائق العمل

1-3.3 جمع العينات Samples Collection

تم جمع 146 عينة دم بواقع96 عينة من مركز السكري والغدد الصم في محافظة ذي قار لأشخاص مصابين بداء السكري من النوع الثاني وهي تمثل مجموعة التجربة . و 50 عينة دم لأشخاص أصحاء (تدريسين, وطلاب, واشخاص ذو اعمال حرة) حيث تم اخذ مقدار من (2-3) مل من الدم الوريدي من مجموعتي الأصحاء والمرضى وتم وضع عينات الدم في انابيب حاوية على مادة (EDTA) المانعة للتخثر وحفظت بدرجة حرارة -20م. وتم اعتماد استمارة معلومات عن مجموعتي المرضى والأصحاء تضمنت (العمر والتدخين , منطقة السكن , والإصابة بالضغط , والتاريخ العائلي).

2-3.3 استخلاص الدنا DNA Extraction

تضمنت عملية استخلاص ال DNA من عينات المرضى والأصحاء عدّة خطوات اعتمادا على النشرة المرفقة مع DNA Extraction Kit والمصنع من قبل شركة Geneaid وهي :

أ- تحضير المواد Materials Preparation

1- تم اضافة (100 **مل) من** الايثانول المطلق Absolute ethanol إلى (25 مل) من محلول Wash Buffer ثم مزج الخليط عن طريق الرج لبضع ثوان" بأغلاق القنينة التي تحتوي على الخليط بأحكام لتجنب تبخر الإيثانول .

2- تم اضافة (1.10مل) من double distilled water (ddH2O) إلى (11 ملغم) من أنزيم Proteinase K ثم مزج الخليط بواسطة جهاز Vortex لضمان إذابته بصورة كاملة ثم أجريت عملية الطرد المركزي Centrifuge لبضع ثوان لتدوير الخليط الموجود أسفل الأنبوبة.

ب- تحضير العينة Sample Preparation

1- نقل (200 مايكرو ليتر) من عينة الدم إلى أنابيب خاصة Eppendorf tube سعة 1.5مل

2- أضيف لكل عينة (20مايكرو ليتر) من أنزيم Proteinase K مع مزج الخليط بواسطة MicroPipette.

3- حضنت أنابيب الطرد المركزي الدقيقة MicroCentrifuge tube سعة 1.5مل في الحمام المائي Waterbath في 60 م ولمدة 5 دقائق.

ج- تحلل الخلايا Cell Lysis

1- بعد انتهاء فترة الحضن أخرجت أنابيب MicroCentrifuge tube وأضيف إليها (200 مايكرو ليتر) من Gateway Signaling Buffer (GSB) مع مزج الخليط عن طريق الرج بقوة.

2- يتم ارجاع أنابيب Micro Centrifuge tube الى الحمام المائي في 60 م ولمدة 5 دقائق على أن تقلب كل دقيقتين .

3- خلال مدة الحضن يتم نقل الحجم المطلوب من Elution Buffer (50 مايكرو ليتر) لكل عينة الى أنبوبة Micro Centrifuge tube جديدة سعة 1.5مل تحضن في الحمام المائي في 60 م (لحين الوصول إلى خطوة إضافتها).

د- الربط DNA Binding

1- اضيف لكل عينة محللة (200 مايكرو ليتر) من الايثانول المطلق Absolute ethanol مع مزج الخليط مباشرة عن طريق الرج بقوة ولمدة 10 ثوان .

2- توضع أعمدة GS Columan في انابيب Collection سعة 2 مل ويتم نقل كل الخليط (بما في ذلك أي راسب غير قابل للذوبان) ألي أعمدة GS .

3- تنقل العينات ألى جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 14000-16000 دورة في الدقيقة ولمدة دقيقة واحدة , وفي حالة عدم ترسب الخليط من حشوة الأعمدة GS نزيد وقت عملية الطرد المركزي حتى تمر عملية الترسيب بشكل كامل . بعد ذلك نتخلص من أنابيب الجمع التي تحتوي على الراسب وتنقل أعمدة GS إلى أنابيب الجمع جديدة سعة 2 مل .

ه- الغسل Wash

1- أضيف (400 مايكرو ليتر) من Washing Buffer إلى أعمدة GS ثم أجريت عملية الطرد المركزي Centrifuge بسرعة14000 -16000 دورة في الدقيقة ولمدة 30 ثانية, بعد ذلك نتخلص من الراسب المتكون في أنابيب Collection ونضع أعمدة GS مرة أخرى في أنابيب Collection سعة 2 مل .

2- أضيف (600 مايكرو ليتر) من Wash Buffer (المخفف بالإيثانول المطلق) إلى أعمدة GS .

3- إجراء عملية الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 14000- 16000 دورة في الدقيقة ولمدة 5 دقائق لتجفيف حشوة أعمدة GS تماما ولتجنب أي ايثانول متبقي ولضمان عزل DNA بصورة أكثر فعالية .

و- العزل Elution

1- تنقل أعمدة GS المجففة إلى أنابيب Eppendorf جديدة سعة 1.5 مل .

2- أضيف (100مايكرو ليتر) من Elution Buffer المسخن في مركز حشوة أعمدة GS ثم تترك 3 دقائق على الأقل ليتم امتصاصه بشكل تام .

3- إجراء عملية الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 14000-16000 دورة في الدقيقة ولمدة 30 ثانية لعزل DNA المتبقي .

3-3-3 الكشف عن الحامض النووي منقوص الأوكسجين DNA

استخدمت طريقة الترحيل الكهربائي (Electrophoresis) طبقا لطريقة (Sambrook *et al*. 1989) باستخدام هلام ال (Agarose) للكشف عن الحامض النووي منقوص الأوكسجين وكانت المحاليل المستخدمة هي:

1- DNA

2- Agarose

3- 1X-TBE Buffer

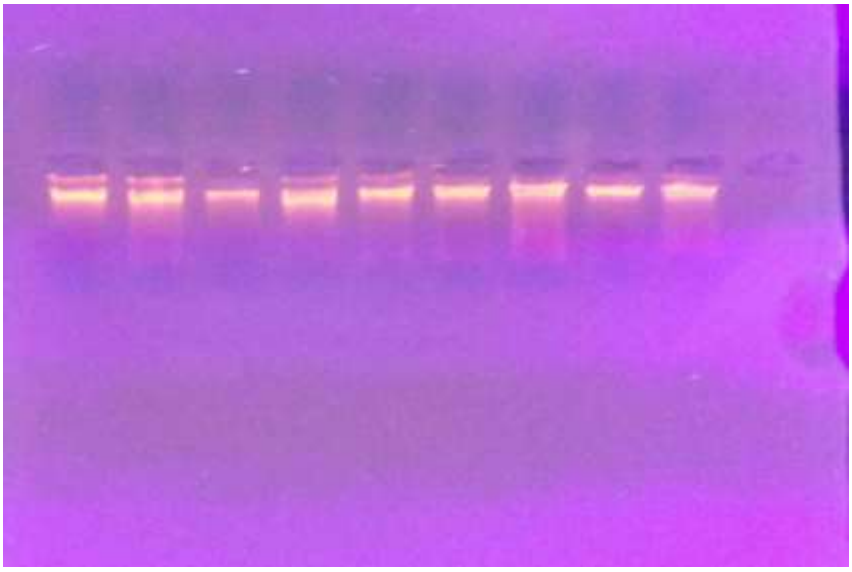
4- Bromophenol blue

5- Ethidium bromide(10mg ml

دراسة الوراثة الجزيئية Molecular genetics study

تم الكشف عن وجود حزم الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين (DNA) الذي تم استخلاصه من مجموعة السيطرة والمرضى عن طريق الترحيل الكهربائي على هلام الأكاروز بتركيز (0.8%) بأتباع طريقة (Sambrook, *et al* ., 1989) كما موضح في الشكل (4-1)

1 2 3 4 5 6 7 8 9



الشكل (4-1) الترحيل الكهربائي Electrophoresis للحامض النووي DNA على هلام الأكاروز بتركيز (0.8%) لعينات المرضى فقط.

وقد أجريت طريقة الترحيل الكهربائي وتتكون من ثلاث مراحل هي :

1- مرحلة تحضير الأكاروز Preparation of Agarose gel

a- وزن 0.48 غم من الأكار وز وأضيف 60 مل من دارئ TBE ليصبح التركيز النهائي 0.8% كذلك وزن 2 غم من الأكاروز واضيف ألي 100 مل من دارئ TBE ليصبح التركيز النهائي2%.

b- سخن المحلول باستخدام الصفيحة الساخنة Oven لحين ذوبان الأكار وز بشكل كامل

c- ترك المحلول بدرجة حرارة الغرفة ليبرد إلى (40-50) درجة مئوية .

d- اضافة 0.5 مايكرو ليتر من صبغة Ethedium bromide الى المحلول .

2- مرحلة صب الأكاروز Casting of Agarose gel :

1-حضر القالب الخاص بصب الكاروز ووضع المشط Comb في احدى نهايتيه ثم صب الاكاروز المذاب والمبرد في القالب بعد غلق نهايتيه وترك ليبرد في درجة حرارة الغرفة ولمدة 30 دقيقة.

2- بعد اكتمال صب الاكاروز, رفع المشط بدقة عالية وأعيد القالب إلى مكانه في جهاز الترحيل وأضيف محلول TBEإلى تجويف جهاز الترحيل .

3-مرحلة الإضافات والترحيل Loading and running DNA in Agarose gel

أجريت الاضافات على قطعة من الورق para film وكالاتي:

1-أضيف 9 مايكرو ليتر من DNA إلى 3مايكرو ليتر من صبغةBromophenol blue أي بنسبة (3 : 1) على التوالي, ثم وضع المزيج في حفر الاكاروز.

2- أوصلت أقطاب الجهاز بالتيار الكهربائي بحيث يكون DNA قريبا من القطب السالب وشغل مجهز الطاقة على 80 فولت لمدة (15) دقيقة إلى ان تم ملاحظة رحلان صبغة Bromophenol blue الى نهاية هلام الاكاروز .

3-أخيرا فحص هلام الاكاروز تحت الأشعة فوق البنفسجية لملاحظة وجود DNA وهنا تم استخدام هلام الأكاروز بتركيز 0.8% لكشف عن الدنا وصورت النتيجة بكاميرا رقمية .

4-3-3 طريقة عمل تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase Chain Reaction (PCR)

استخدمت تقنية (PCR) لتضخيم جينات *GSTM1* و *GSTT1* بحسب طريقة العمل المسجلة ل (Arand, *et al*.,1996) . وتم استخدام المواد الآتي.

Template DNA-1

Green Master mix-2

free nuclears water-3

4-ثلاث أزواج من البادئ كما موضح في الجدول الآتي .

جدول رقم (3-3) البادئات المستخدمة

Primers		Primer Sequences	Length	Tm	TA	Refers
GSTM1	F	5-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C -3	22	64C	59C	Arand, *et al.*,1996
	R	5-GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G- 3	22	64C	59C	
GSTT1	F	5-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3	23	64C	59C	
	R	TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA -3	20	64C	59C	
Albumin	F	5-GCC CTC TGC TAA CAA GTC CTA C-3	22	64C	59C	
	R	5-GCC CTA AAA AGA AAA TCG CCA ATC -3	24	64C	59C	

Tm : Melting temperature Ta: Annealing Temperature

F: Forward R: Reverse

أجريت طريقة العمل بخليط تفاعل بحجم 20 مايكرو ليتر وبحسب ما موضح في الجدول الآتي :

جدول (3 – 4) يمثل المواد الكيميائية لخليط التفاعل واحجامها

Chemicals	Volume	
Master Mix	5 uL	
Primer Forward	1uL	لكل جين
Primer Reverse	1uL	لكل جين
Template DNA	5uL	
D.W	4uL	

Total	20uL

بعد اتمام جميع الإضافات مزجت العينات بجهاز Vortex لمدة نصف دقيقة ثم وضعت العينات بجهاز (Thermal Cycler) وتم تشغيل الجهاز بحسب البرنامج الآتي :

جدول (3 - 5) برنامج تقنية (PCR)

No . of Steps	Stage	Temperature	Time	No . of Cycle
1	Denaturation 1	94 C	3 min	1 Cycle
2	Denaturation 2	94 C	1 min	30
3	Annealing	59 C	1 min	
4	Extension 1	72 C	1 min	
5	Final Extension 2	72 C	5 min	1 Cycle

3-4-5 الكشف عن نواتج تقنية (PCR)

اتبعت طريقة الترحيل الكهربائي نفسها للكشف (DNA) لكن مع استخدام (DNA Marker) ولاكاروز بتركيز (1.2%) .وذابته في 60 مل من دارئ TBE ليصبح التركيز النهائي (2%) . وبعد الكشف عن الحزم بجهاز الأشعة فوق البنفسجية تم تسجيل النتائج كالآتي: ظهور الحزمة عند الزوج القاعدي 215 b p تعني وجود الجين *GSTM1* وظهور الحزمة عند الزوج القاعديp 350 bتعني وجود الجين Albumin الذي يستخدم كسيطرة داخلية . بينما وجود حزمة عند الزوج القاعدي 480 b p فهي تعني وجود الجين *GSTT1* بعد المقارنة مع DNA Marker (Arand, *et al* ., 1996)

3-4 التحليل الإحصائي Statistical Analysis

اجري التحليل الإحصائي لجميع العينات المدروسة باستخدام اختبار مربع كاي Chi square تحت مستوى معنوي $P<0.05$ كما استخدم اختبار (OR) لدراسة تردد الطرز الوراثية لجيني *GSTM1, GSTT1* باستخدام برنامج SPSS (Schefler, 1980) .

1.4 العلاقة بين داء السكري من النوع الثاني وعوامل الخطورة المساهمة في حدوث المرض

1.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى حسب المناطق السكنية لكلا الجنسين:

اظهـرت النتائج ان اكثر المرضى هم من سكنة المناطق الحضرية وبنسبة (58.33%) و (54%) من مجموعة الأصحاء اما المرضى من المناطق الريفية فكانت النسبة (41.66%) والأصحاء (46%) كما مبين في الجدول الآتي والتي بينت بأن ليس هنالك فروقا معنوية .

جدول (1.4) توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى لكلا الجنسين بحسب المناطق السكنية.

السكن	مجموعة المقارنة		مجموعة المرضى		P.value
	N	%	N	%	
سكنة الحضر	27	%54	56	%58.33	0.616
سكنة الريف	23	%46	40	%41.66	
المجموع	50	%100	96	%100	

P.value ≤ 0.05 Significant

2.1.4 توزيع لمجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الجنس :

وجد من خلال النتائج ان المرضى من الإناث يمتلكن اعلى نسبة مئوية للإصابة وبفروق معنوي كبير إذ كانت (59.37%) هي نسبة المرضى من الإناث أما نسبة الأصحاء من الإناث فبلغت (40%) اما نسبة المرضى من الذكور فكانت النسبة المئوية (40.62%) و (60%) من مجموعة الأصحاء كما في جدول (4-2) .

جدول (4. 2) التوزيع لمجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الجنس.

الجنس	مجموعة المقارنة		مجموعة المرضى		P.value
	N	%	N	%	
الذكور	30	%60	39	%40.62	0.026*
الإناث	20	%40	57	%59.37	
المجموع	50	%100	96	%100	

P.value ≤ 0.05 *Significant

3.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى حسب العمر :

لوحظ من خلال نتائج الدراسة ان خطورة الإصابة تزداد لدى المرضى الذين تتجاوز اعمارهم 50 سنة فأكثر حيث بلغت (56.25%) مقارنتا بمجموعة الأصحاء بينما بلغت نسبة الإصابة لدى المرضى الذين تقل اعمارهم عن ٥٠ سنة (43.75%) مقارنتا" بمجموعة الأصحاء . كما في الجدول (4-3) ادناه :

جدول (4-3) التوزيع لمجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الفئات العمرية لكلا الجنسين :

الفئة العمرية (سنة)	مجموعة المقارنة		مجموعة المرضى		P.value
	N	%	N	%	
50سنة أقل	28	%56	42	%43.75	0.160
50 سنة فأكثر	22	%44	54	%56.25	
المجموع	50	%100	96	%100	

P.value ≤ 0.05 Significant

4.1.4 توزيع مجموعتي المرضى والسيطرة حسب حالة التدخين ولكلا الجنسين :

تم توزيع مجموعتي الأصحاء والمرضى على اساس ممارستهم لعادة التدخين او عدم ممارستهم لها حيث تبين انسبة المدخنين كانت (28.12 %) اما نسبة المدخنين في مجموعة الأصحاء فكانت (38%) اما غير المدخنين فقد بلغت نسبتهم (71.87%) من المرضى اما في مجموعة المقارنة فقد بلغت نسبتهم (62%) مثلما موضح في جدول(4-4).

جدول (4-4) التوزيع لمجموعتي السيطرة والمرضى بحسب حالة التدخين لكلا الجنسين.

التدخين	مجموعة المقارنة		مجموعة المرضى		P.value
	N	%	N	%	
غير مدخنين	31	%62	69	%71.87	0.223
مدخنين	19	%38	27	%28.12	
المجموع	50	%100	96	%100	

P.value ≤ 0.05 Significant

5.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى بحسب التاريخ العائلي للإصابة ولكلا الجنسين :

يوضح الجدول (4-5) ان المرضى لديهم تاريخ عائلي للإصابة وبنسبة مئوية (77.08%) اما الأشخاص الذين لا يمتلكون تاريخ عائلي فكانت نسبتهم(22.91%) اما الأشخاص الذين يمتلكون تاريخ عائلي من مجموعة الأصحاء فكانت نسبتهم المئوية (46%) اما الذين لا يمتلكون تاريخ عائلي فبلغت نسبتهم (54 %) وكما موضحة في الجدول ادناه :

جدول (4-5) توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى بحسب التاريخ العائلي لكلا الجنسين .

التاريخ العائلي للإصابة	المقارنة		المرضى		P.value
	N	%	N	%	
يوجد	23	%46	74	%77.08	0.001*
لا يوجد	27	%54	22	%22.91	
المجموع	50	%100	96	%100	

P.value ≤ 0.05 *Significant

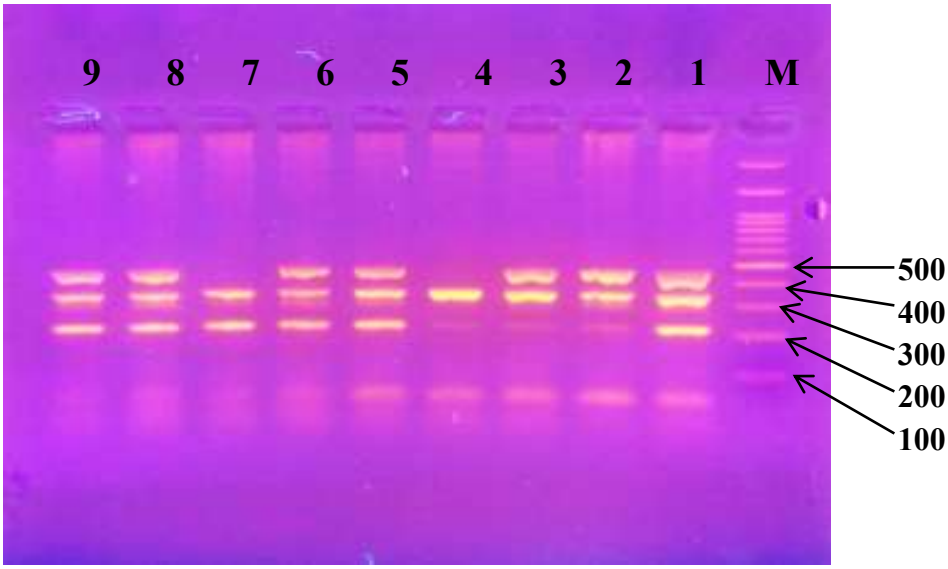
6.1.4 توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى على اساس الإصابة بالضغط :

يوضح الجدول (4-6) توزيع مجموعتي الأصحاء والمرضى على اساس الإصابة بالضغط إذ وجد عدد المرضى المصابين بالضغط ذات نسبة مئوية (30.20%) اما الأشخاص الأصحاء فتبلغ نسبتهم (69.79%) كما موضح في الجدول الآتي :

جدول (4-6) توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الإصابة بالضغط .

الإصابة بالضغط	المقارنة		المرضى		P.value
	N	%	N	%	
مصاب	12	%24	38	%39.58	0.041*
غير مصاب	38	%76	58	%60.41	
المجموع	50	%100	96	%100	

P.value ≤ 0.05 *Significant



الشكل (4-2) الترحيل الكهربائي (Electrophoresis) لنواتج تقنية الPCR على هلام الأكاروز بتركيز 2%.

M:الـ DNA القياسي (100-3000bp)

Lane 3,2 فاقدين للجين *GSTM1*

Lane 4 فاقد للجينين *GSTM1,GSTT1*

Lane7 فاقد للجين *GSTT1*

Lane9,8,5,6 طبيعي (يحتوي على الجينات الثلاثة)

4-2 العلاقة بين جينات *GSTT1* , *GSTM1* وداء السكري من النوع الثاني .

وجد ان فقدان الجين *GSTM1* كان بنسبة (46.86%) في عينات المرضى بينما كان بنسبة (28%) في عينات الأصحاء ومن خلال التحليل الإحصائي وجد ان هنالك ارتباط بين حذف

3.4 العلاقة بين عوامل الخطورة وجينات ال*GSTM1,GSTT1* وتأثيرها في

جين *GSTM1* ومخاطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني بمقدار(2.27) ونصف تقريبا لدى المرضى مقارنة بمجموعة الأصحاء الحاملين لهذا الجين (4.73-1.08 ;OR=2.27 .95%CI=) بينما بلغت نسبة الخطورة عند فقدان جين *GSTT1* و (1.51) لدى المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة وبفرق معنوي واضح (3.36-0.68= 95%CI ;OR=1.51). بينما لا يتوافر خطر بالإصابة بداء السكري من النوع الثاني عند فقدان *GSTM1,GSTT1* معا مقارنة بمجموعة المقارنة إذ بلغت (12%) وبفرق معنوي -3.43=95%CI;OR=1.10)

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N.50	مجموعة المرضى %N.96	OR	95% CI*
GSTM1(+)*	(%72) 36	(%53.125) 51	1.0	———
GSTM1(-)*	(%28) 14	(%46.87) 45	2.27	4.73 – 1.08
GSTT1(+)*	(%78) 39	(%70.83) 68	1.0	———
GSTT1(-)*	(%22) 11	(%29.16) 29	1.51	3.36 – 0.68
GSTM1,GSTT1(+)	(%62) 31	(%43.75) 42	1.0	———
GSTM1,GSTT1(-)	(%12) 6	(%9.37) 9	1.10	3.43 – 0.35

(0.35 كما موضح في الجدول الآتي: .

جدول (4-7) يوضح الطرز الجينية لمجموعتي السيطرة والمرضى ولكلا الجنسين

*(+)وجود الجين

*(-) فقدان الجين

*OR Odds Ration

*95% CI Confidence Interval

الإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

1.3.4 تأثير مناطق السكن في حذف جينات *GSTM1, GSTT1* ولإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

A- المناطق الحضرية :

اظهـرت نتائج الدراسة الحالية أن هنالك تأثيرا" لمناطق السكن الحضرية وفقدان الجين *GSTM1* في حدوث الإصابة بداء السكري من النوع الثاني إذ تزداد الخطورة بمقدار(2.81) تقريبا (95%CI =7.30-1.08 ; OR=2.81) مقارنة بمجموعة الأصحاء لسكنة المناطق نفسها بينما تـزداد الخطـورة بمقـدار (1.80) عنـد فقـدان الجـين *GSTT1* مقارنة بمجموعة الأصحاء(95%=CI 5.20-0.62 ; OR=1.80). بينما تزداد خطورة الصابة بمقدار واحد ونصف تقريبا عند فقدان الجينين معا لدى المرضى ; OR=1.35) (95%CI=5.56-3.28. بالمقارنة بمجموعة الأصحاء حيث بلغت (14.81%). كما موضح في الجدول الآتي.

جدول (4-8) الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات المرض والسيطرة بحسب مناطق السكن ولكلا الجنسين (المناطق الحضرية).

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=27	مجموعة المرضى %N=56	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%70.37) 19	(%42.85) 24	1.0	———
GSTM1(-)	(%33.33) 9	(%57.14) 32	2.81	7.30 – 1.08
GSTT1(+)	(%77.77) 21	(%66.07) 37	1.0	———
GSTT1(-)	(%22.22) 6	(%33.92) 19	1.80	5.20 – 0.62
GSTM1,GSTT1(+)	(%66.66) 18	(%35.71) 20	1.0	———
GSTM1,GSTT1(-)	(%14.81) 4	(%10.71) 6	1.35	5.56 – 3.28

B- المناطق الريفية :

اما بالنسبة للمرضى من سكان المناطق الريفية فقد وجد ان فقدان الجين *GSTM1* فقد كان بنسبة قليلة ولم يكن له اي تأثير معنوي على مرضى المناطق الريفية وخطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني (95%CI=4.27-0.43 ; OR=1.36). كذلك بالنسبة لفقدان الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا.

جدول (4-9) يوضح الطرز الجينية لجيني *GSTM1,GSTT1* لكلا الجنسين في عينات السيطرة والمرضى بحسب (المناطق الريفية)

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=23	مجموعة المرضى %N=40	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%73.91) 17	(%67.5) 27	1.0	————
GSTM1(-)	(%26.08) 6	(%32.5) 13	1.36	4.27 – 0.43
GSTT1(+)	(%78.26) 18	(%77.5) 31	1.0	————
GSTT1(-)	(%21.73) 5	(%22.5) 9	1.04	3.60 – 0.30
GSTM1,GSTT1(+)	(%56.52)	(%55) 22	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%8.6) 2	(%7.5) 3	0.75	5.16 – 0.11

OR= Odds Ration **وجود الجين**

(+)

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

C- مقارنة الطرز الجينية لمجموعتي المرضى فقط بحسب السكن .

بيــنت نتائــج الدراسة الحالية عنــد المقارنة بيــن الطرز الجينية لمجموعتي المرضى من سكان المناطق الحضرية والريفية عدم وجود فروق معنوية لفقدان الجينات بين المنطقتين إذ اظهــرت النتائج عــدم وجــود فروق معنوية عنــد فقدان الجين *GSTM1* بين مرضى المنطقتين .او فقدان الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا .

جدول (4-10) الطرز الجينية لجيني *GSTM1,GSTT1* في عينات المرضى وبحسب السكن ولكلا الجنسين .

الطرز الجينية	مجموعة مرضى المناطق الحضرية	مجموعة مرضى المناطق الريفية	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%42.85) 24	(%67.5) 27	1.0	————
GSTM1(-)	(%57.14) 32	(%32.5) 13	0.36	0.84 – 0.15
GSTT1(+)	(%66.07) 37	(%77.5) 31	1.0	————
GSTT1(-)	(%33.92) 19	(%22.5) 9	0.56	1.42 – 0.22
GSTM1,GSTT1(+)	(%35.71) 20	(%55) 22	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%10.71) 6	(%7.5) 3	0.45	2.06 – 0.10

OR= Odds Ration **وجـود الجـين**

(+)

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

2.3.4 تأثير اختلاف الجنس وجينات *GSTM1,GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني .

A- الـذكــور :

اظهـرت نتائج الدراسة الحالية ان مخاطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني تزداد بمقدار 3.20 عند فقدان الجين *GSTM1* لدى المرضى الذكور وبفرق معنوي كبير مقارنتا بمجموعة الأصــحاء (OR.3.20; 95%CI= 8.94- 1.15). بينما لا يتوافر فـرق معنوي كبـير عند فقدان الجين *GSTT1* او الجينين معا لدى المرضى الذكور . كما موضح في الجدول الآتي.

جدول (11.4) الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب الجنس (الذكور).

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N= 30	مجموعة المرضى %N=39	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%73.33) 22	(%46.15) 18	1.0	————
GSTM1(-)	(%26.66) 8	(%53.84) 21	3.20	8.94 – 1.15
GSTT1(+)	(%76.66) 23	(%71.79) 28	1.0	————
GSTT1(-)	(%23.33) 7	(%28.20) 11	1.29	3.86 – 0.43
GSTM1,GSTT1(+)	(%56.66) 17	(%33.33) 13	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%13.3) 4	(%7.69) 3	0.98	5.16 - 0.18

(+) وجود الجين **OR=Odds Ration**

(-) فقدان الجين **95% Confidence Interval**

CI=

B- الإنـــاث :

اظهـرت نتائج الدراسة الحالية ان الإصابة لدى المرضى من الإناث تزداد بمقدار (1.70) عند فقدان الجين *GSTT1* (OR=170; 95%CI= 5.84-0.49) مقارنة بمجموعة الأصحاء وتكون نسبة الخطـورة بمقـدار(1.69) عـند فقـدان الجيـن *GSTM1* مقارنة بمجمـوعة الأصحاء (OR=1.69 ; 95%CI =5.05-0.57) بينما تزداد خطورة الإصابة بمقدار واحد ونصف تقريبا عند فقدان الجينين معا مقارنتا بمجموعة الأصحاء(OR = 95%CI 1.49; = 8.11- 0.62) بفرق كما موضح في الجدول الآتي .

جدول (12.4) الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب الجنس (الإناث).

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=20	مجموعة المرضى %N=57	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%70) 14	(%57.89) 33	1.0	————
GSTM1(-)	(%30) 6	(%42.10) 24	1.69	5.05 – 0.57
GSTT1(+)	(%80) 16	(%70.17) 40	1.0	————
GSTT1(-)	(%20) 4	(%29.82) 17	1.70	5.84 – 0.49
GSTM1,GSTT1(+)	(%70) 14	(%50.87) 29	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%10) 2	(%10.52) 6	1.49	8.11 – 0.62

OR= Odds Ration **وجود الجين**

(+)

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

C- مقارنة الطرز الجينية لمجموعتي المرضى فقط بحسب الجنس .

اظهـرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فرق معنوي بين مجموعتي المرضى من الذكور والإناث عند فقدان الجين *GSTM1* او الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا .

جدول (4-13) يوضح الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات المرضى بحسب الجنس .

الطرز الجينية	مجموع المرضى من الذكور	مجموعة المرضى من الإناث	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%46.15) 18	(%57.89) 33	1.0	————
GSTM1(-)	(%53.84) 21	(%42.10) 24	0.89	2.09 – 0.38
GSTT1(+)	(%71.79) 28	(%70.17) 40	1.0	————
GSTT1(-)	(%28.20) 11	(%29.82) 17	1.08	2.66 – 0.44
GSTM1,GSTT1(+)	(%33.33) 13	(%50.87) 29	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%7.69) 3	(%10.52) 6	0.89	4.15 – 0.19

(+) وجود الجين **OR= Odds Ratios**

(-) فقد الجين **95 % CI= Confidence Interval**

3.3.4 تأثير العمر وجينات ال *GSTM1, GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني لكلا الجنسين .

A- الأعمار الأقل من 50 سنة :

وجد من خلال نتائج الجدول (14.4) ان خطورة الإصابة بداء السكري من النوع الثاني في الأعمار الأقل من 50 سنة تزداد بمقدار (2.06)عند فقدان الجين *GSTT1* لدى المرض مقارنة بمجموعة الأصحاء (OR=2.06 ;95%CI=6.62-0.64). بينما تزداد بمقدار (1.84) عند فقدان الجين *GSTM1* مقارنة بمجموعة الأصحاء (OR=1.84; 95%C=I 5.31-0.64). بينما لا يتوافر فرق معنوي عند فقدان الجينين معا مقارنتا بمجموعة الأصحاء كما موضح ادناه.

جدول (14.4) الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى لكلا الجنسين بحسب الفئات العمرية (الأقل من 50 سنة).

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=28	مجموعة المرضى %N=42	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%75) 21	(%61.90) 26	1.0	————
GSTM1(-)	(%25) 7	(%38.09) 16	1.84	5.31 – 0.64
GSTT1(+)	(%82.14) 23	(%69.04) 29	1.0	————
GSTT1(-)	(%17.85) 5	(%30.95) 13	2.06	6.62 – 0.64
GSTM1,GSTT1(+)	(%64.28) 18	(%52.38) 22	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%7.14) 2	(%7.14) 3	1.22	8.18 – 0.18

OR= Odds Ration **(+)وجود الجين**

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

B- الأعمار الأكبر من 50 سنة :

اظهـرت نتائج الدراسة الحالية ان للتقدم في العمر اثرا" كبيرا" في فقدان الجين *GSTM1* وحدوث داء السكري من النوع الثاني إذ وجد ان نسبة الخطورة تزداد بمقدار (2.48) في الأعمار الأكبر من 50 سنة مقارنتا بمجموعة الأصحاء (OR=2.48 ; 95%CI=7.06-0.87) . بينما لا يكون هنالك فرق معنوي كبير عند فقدان الجين *GSTT1* مقارنة بمجموعة الأصحاء وكذلك عند فقدان الجينين معا كما موضح في الجدول الآتي .

جدول(15.4) الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى لكلا الجنسين بحسب الفئات العمرية (الأكثر من 50 سنة).

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=22	مجموعة المرضى %N=54	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%68.18) 15	(%46.29) 25	1.0	———
GSTM1(-)	(%31.81) 7	(%53.70) 29	2.48	7.06 – 0.87
GSTT1(+)	(%72.72) 16	(%72.22) 39	1.0	———
GSTT1(-)	(%27.27) 6	(%27.77) 15	1.02	3.11 – 0.33
GSTM1,GSTT1(+)	(%59.09) 13	(%37.03) 20	1.0	———
GSTM1,GSTT1(-)	(%18.18) 4	(%11.11)6	0.97	4.13 – 0.23

(+) وجود الجين **OR= Odds Ration**

(-) فقد الجين **95 % CI= Confidence Interval**

C- المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى فقط حسب الفئات العمرية:

بيــنت نتائج الدراسة عند مقارنة الطرز الجينية للمرضى بحسب الفئات العمرية بأنه لا تتوافر اي فروق معنوية للمرضى الذين اعمارهم اقل او اكبر من 50 سنة عند فقدان الجين *GSTT1* (OR=0.85 ; 95%CI=2.07-0.35). بينما يوجد فرق معنوي كبير عند فقدان الجينين معا يقدر (2.20) مقارنتا بين مجموعتي المرضى الأصغر والأكبر من خمسين سنة (OR=2.20 ; 95%CI= 9.98-0.48) بينما يوجد فرق معنــوي واضــح عنــد فـقدان الجــين *GSTM1* يـقدر ب (1.88) مقارنة بين مجموعتي المرضى -4.28 =95%CI ; OR=1.88) (0.82. كما في الجدول الآتي .

جدول (16.4) يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات المرضى بحسب الفئات العمرية الأقل والأكبر من 50 سنة.

الطرز الجينية	مجموعة المرضى الأصغر من 50	مجموعة المرضى الأكبر من 50	OR	95%CI
GSTM1(+)	26 (%61.90)	25 (%46.29)	1.0	————
GSTM1(-)	16 (%38.09)	29 (%53.70)	1.88	4.28 – 0.82
GSTT1(+)	29 (%69.04)	39 (%72.22)	1.0	————
GSTT1(-)	13 (%30.95)	15 (%27.77)	0.85	2.07 – 0.35
GSTM1,GSTT1(+)	22 (%52.38)	20 (%37.03)	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	3 (%7.14)	6 (%11.11)	2.20	9.98 – 0.48

OR= Odds Ration **(+) وجود الجين**

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

4.3.4 تأثير التدخين وجينات ال *GSTM1, GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني لكلا الجنسين .

A- المدخنين :

اوضحت نتائج الدراسة الحالية ان لا يوجد هنالك فرق معنوي كبير عند فقدان الجين *GSTM1* مقارنة بمجموعة الأصحاء (95%=CI4.42-0.36 ; OR=1.27). بينما يوجد فرق معنوي واضح عند فقدان الجين *GSTT1* مقارنة بمجموعة الأصحاء ويقدر ب (1.92)وبفترة ثقه (95%CI=6.90-0.53; OR=1.92). كذلك يوجد فرق معنوي واضح عند فقدان الجينين معا *GSTM1,GSTT1* مقارنة بمجموعة الأصحاء يقدر ب (1.77) وبفترة ثقه (95%CI.10 – 0.31 ; OR.1.77). كما مبين في الجدول الآتي .

جدول (17.4) الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب حالة التدخين ولكلا الجنسين (المدخنين) .

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=19	مجموعة المرضى %N=27	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%68.42) 13	(%62.96) 17	1.0	————
GSTM1(-)	(%31.57) 6	(%37.03) 10	1.27	4.42 – 0.36
GSTT1(+)	(%73.68) 14	(%59.25) 16	1.0	————
GSTT1(-)	(%26.31) 5	(%40.74) 11	1.92	6.90 – 0.53
GSTM1,GSTT1(+)	(%63.15) 12	(%33.33) 9	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%15.78) 3	(%14.81) 4	1.77	10 – 0.31

وجود الجين **OR= Odds Ration**

(+)

(-) فقد الجين **95 % CI= Confidence Interval**

B- غير المدخنين :

لوحظ من خلال نتائج الدراسة الحالية انه يوجد فرق معنوي كبير عند فقدان الجين *GSTM1* ويقدر ب (2.96) وبفترة ثقه (1.16 -7.52 =95%CI ; 2.96=OR) . بينما لا يوجد فرق عند فقدان الجين *GSTT1* ويقدر ب (1.36) وبفترة ثقه (95=%CI ; 1.36=OR) 0.47 -3.87 . كذلك لا يوجد فرق معنوي عند فقدان الجينين معا كما موضح في الجدول ادناه .

جدول (18.4) الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب التدخين ولكلا الجنسين الغير المدخنين .

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=31	مجموعة المرضى %N=69	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%74.19) 23	(%49.27) 34	1.0	———
GSTM1(-)	(%25.80) 8	(%50.72) 35	2.96	7.52 –1.16
GSTT1(+)	(%80.64) 25	(%75.36) 52	1.0	———
GSTT1(-)	(%19.35) 6	(%24.63) 17	1.36	3.87 – 0.47
GSTM1,GSTT1(+)	(%61.29) 19	(%47.82) 33	1.0	———
GSTM1,GSTT1(-)	(%9.67) 3	(%7.24) 5	0.96	4.47 – 0.96

وجود الجين **OR= Odds Ration**

(+)

(-) فقد الجين **95 % CI= Confidence Interval**

C- المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى فقط بحسب حالة التدخين.

بيـــنت النتائج عند المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى المدخنين وغير المدخنين عدم وجود فروق معنوية بين مجموعتي المرضى بحسب حالة التدخين عند فقدان الجين *GSTM1* وبمقدار (0.57) وبفترة ثقة (1.42-0.22 .95%CI ; OR.0.57). بينما يوجد فرق معنوي واضح عند فقدان الجين *GSTT1* وبمقدار (2.10) وبفترة ثقة (95%CI ; O=R2.10) 5.4-0.82=.) بينما كان هنالك فرق معنوي بمقدر ثلاث مرات تقريبا عند فقدان الجينين معا *GSTM1, GSTT1* وبفترة ثقه (95%CI = 13.24-0.65 ; OR = 2.93). كما موضح في الجدول ادناه.

جدول (19.4) الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1,GSTT1* في عينات المرضى فقط بحسب حالة التدخين.

الطرز الجينية	مجموعة المرضى الغير مدخنين	مجموعة المرضى المدخنين	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%49.27) 34	(%62.96) 17	1.0	————
GSTM1(-)	(%50.72) 35	(%37.03) 10	0.57	1.42 – 0.22
GSTT1(+)	(%75.36) 52	(%59.25) 16	1.0	————
GSTT1(-)	(%24.63) 17	(%40.74) 11	2.10	5.40 – 0.82
GSTM1,GSTT1(+)	(%47.82) 33	(%33.33) 9	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%7.24) 5	(%14.81) 4	2.93	13.24 – 0.65

OR= Odds Ration **وجود الجين**

(+)

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

5.3.4 تأثير التاريخ العائلي للإصابة وجينات ال *GSTM1,GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني.

A- امتلاك تاريخ عائلي للإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

اوضحت الدراسة الحالية بان هنالك علاقة بين التاريخ العائلي للإصابة وجين ال*GSTM1* في حدوث الإصابة بداء السكري من النوع الثاني إذ وجد من خلال النتائج ان الخطورة تزداد بمقدار (2.54) مرة عند فقدان الجين *GSTM1* وب (0.90 -7.18=95%CI ; 2.54= OR) . بينما تزداد خطورة الإصابة بمقدار (1.52)تقريبا عند فقدان الجين *GSTT1* مقارنة بمجموعة الأصحاء وبفترة ثقه (4.44-0.48 =95%CI ;1.46 =OR) بينما لا يتوافر فرق معنوي واضح عند فقدان الجينين معا *GSTM1, GSTT1* كما موضح في الجدول الآتي .

جدول (20.4) الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب التاريخ العائلي ولكلا الجنسين. (امتلاك تاريخ عائلي).

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=23	مجموعة المرضى %N=76	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%73.91) 17	(%52.70) 39	1.0	ــــــــــ
GSTM1(-)	(%26.08) 6	(%47.29) 35	2.54	7.18 – 0.90
GSTT1(+)	(%78.26) 18	(%70.27) 52	1.0	ــــــــــ
GSTT1(-)	(%21.73) 5	(%29.72) 22	1.52	4.61 – 0.50
GSTM1,GSTT1(+)	(%65.21) 15	(%44.59) 33	1.0	ــــــــــ
GSTM1,GSTT1(-)	(%13.04) 3	(%8.10) 6	0.90	4.13 – 0.20

(+) وجود الجين **OR= Odds Ration**

(-) فقد الجين **95 % CI= Confidence Interval**

B- عدم امتلاك تاريخ عائلي للإصابة بداء السكري من النوع الثاني :

بيــنت نتائج الجدول رقم (21.4) ان خطورة الإصابة بداء السكري من النوع الثاني تزداد بمقدار (1.97) عند فقدان الجين *GSTM1* لدى المرضى الذين لا يمتلكون تاريخ عائلي للإصابة مقارنتا بمجموعة الأصحاء (OR=1.97 ; 95%=CI 6.42-0.61) . بينما تزداد الخطورة بمـقدار (2.00) عنـد فـقـدان الجـين *GSTT1* لدى المـرضى مقارنتا بمجموعة الأصحاء (OR=2.00;95%C=I7.02-0.57). كذلك تزداد الخطورة بمقدار (1.77) عند فقدان الجينين معا مقارنة بمجموعة الأصحاء (OR=1.77 ; 95%CI =10.71- 0.29) . كما موضح في الجدول الآتي .

جدول (21.4) يوضح الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1,GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب تاريخ الإصابة ولكلا الجنسين (عدم امتلاك تاريخ للإصابة).

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=27	مجموعة المرضى %N=22	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%70.37) 19	(%54.54) 12	1.0	————
GSTM1(-)	(%29.62) 8	(%45.45) 10	1.97	6.42 – 0.61
GSTT1(+)	(%77.77) 21	(%63.63) 14	1.0	————
GSTT1(-)	(%22.22) 6	(%36.36) 8	2.00	7.02 – 0.57
GSTM1,GSTT1(+)	(%59.25) 16	(%40.90) 9	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%11.11) 3	(%13.63) 3	1.77	10.71 – 0.29

وجـود الجـين **OR= Odds Ration**

(+)

(-) فقد الجين **95 % CI= Confidence Interval**

C- المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعة المرضى فقط حسب التاريخ العائلي للإصابة :

لوحظ من خلال النتائج عند المقارنة بين الطرز الجينية للمرضى الذين يمتلكون تاريخ عائلي والذين لا يمتلكون عدم وجود فرق معنوي واضح عند فقدان الجين *GSTM1* او فقدان الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا كما موضح في الجدول الآتي .

جدول (22.4) يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1,GSTT1* في عينات المرضى بحسب التاريخ العائلي للإصابة.

الطرز الجينية	مجموعة المرضى لا يوجد	مجموعة المرضى يوجد	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%54.54) 12	(%52.70) 39	1.0	————
GSTM1(-)	(%45.45) 10	(%47.29) 35	1.07	2.79 – 0.41
GSTT1(+)	(%63.63) 14	(%70.27) 52	1.0	————
GSTT1(-)	(%36.36) 8	(%29.72) 22	0.74	2.01 – 0.27
GSTM1,GSTT1(+)	(%40.90) 9	(%44.59) 33	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%13.63) 3	(%8.10) 6	0.54	2.62 – 0.11

OR= Odds Ration **وجود الجين**

(+)

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

6.3.4 تأثير الإصابة بالضغط وجينات ال *GSTM1,GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني.

A- المصابين بالضغط :

وجد من خلال نتائج الدراسة الحالي عدم وجود فرق معنوي بين المرضى المصابين بالضغط ومجموعة الأصحاء عند فقدان الجين *GSTM1* او فقدان الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا كما موضح في الجدول الآتي .

جدول (23.4) يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني *GSTM1,GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى المصابين بالضغط.

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %N=12	مجموعة المرضى %N=38	OR	95%CI`
GSTM1(+)	(%58.33) 7	(%52.63) 20	1.0	ــــــــ
GSTM1(-)	(%41.66) 5	(%47.36) 18	1.26	4.64 – 0.34
GSTT1(+)	(%66.66) 8	(%60.52) 23	1.0	ــــــــ
GSTT1(-)	(%33.33) 4	(%39.47) 15	1.30	5.10 – 0.33
GSTM1,GSTT1(+)	(%50) 6	(%44.73) 17	1.0	ــــــــ
GSTM1,GSTT1(-)	(%25) 3	(%13.15) 5	0.90	4.13 – 0.20

OR= Odds Ratios **وجود الجين**

(+)

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

B- غير المصابين بالضغط :

اشارت النتائج من خلال الدراسة الحالية ان نسبة الخطورة تزداد بمقدار (2.80) في المرضى الذين غير مصابين في الضغط عند فقدان الجين *GSTM1* مقارنة بمجموعة الأصحاء (OR=2.80 ; 95%CI= 6.96- 1.13). بينما لا يوجد فرق معنوي واضح عند فقدان الجين

GSTT1 لدى المرضى مقارنة بمجموعة الأصحاء. كذلك لا يوجد فرق معنوي واضح عند فقدان الجينين معا مقارنتا بمجموعة السيطرة كما موضح في الجدول التالي .

جدول (24.4) يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني *GSTM1,GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى غير المصابين بالضغط.

الطرز الجينية	مجموعة المقارنة %= 38	مجموعة المرضى %= 58	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%76.31) 29	(%53.44) 31	1.0	ــــــــ
GSTM1(-)	(%23.68) 9	(%46.55) 27	2.80	6.96 – 1.13
GSTT1(+)	(%81.57) 31	(%77.58) 45	1.0	ــــــــ
GSTT1(-)	(%18.42) 7	(%22.41) 13	1.27	3.57 – 0.45
GSTM1,GSTT1(+)	(%65.78) 25	(%43.10) 25	1.0	ــــــــ
GSTM1,GSTT1(-)	(%7.89) 3	(%6.89) 4	1.33	6.58 – 0.27

OR= Odds Ration **وجود الجين**

(+)

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

C- المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى فقط حسب الإصابة بالضغط :

اوضحت النتائج عند المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى المصابين بالضغط وغير المصابين عدم وجود اي فروق معنوية بين المرضى وفقدان جين *GSTM1* (O=R1.03;95%C1=2.34-0.03) ومخاطر الإصابة عند فقدان الجين . بينما

تزداد نسبة الخطورة بمقدار (2.25) عند فقدان الجين *GSTT1* بين مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالضغط وبفترة ثقة (0.92 -5.53 95=%CI ; 25.=OR2). كذلك تزداد نسبة الخطورة بمقدار (1.83) بين مجموعتي المرضى عند فقدان الجينين معا وبفترة ثقة (OR=1.83;95%CI=7.85-0.43) كما موضح في الجدول الآتي.

جدول (25.4) يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى فقط حسب الإصابة بالضغط.

الطرز الجينية	مجموعة المرضى المصابين بالضغط	مجموعة المرضى غير المصابين	OR	95%CI
GSTM1(+)	(%52.63) 20	(%53.44) 31	1.0	————
GSTM1(-)	(%47.36) 18	(%46.55) 27	1.03	2.34 – 0.45
GSTT1(+)	(%60.52) 23	(%77.58) 45	1.0	————
GSTT1(-)	(%39.47) 15	(%22.41) 13	2.25	5.53 – 0.92
GSTM1,GSTT1(+)	(%44.73) 17	(%43.10) 25	1.0	————
GSTM1,GSTT1(-)	(%13.15) 5	(%6.89) 4	1.83	7.85 – 0.43

OR= Odds Ratios **(+) وجود الجين**

95 % CI= Confidence Interval **(-) فقد الجين**

1.5 العلاقة بين داء السكري من النوع الثاني وعوامل الخطورة التي تسهم في حدوث المرض .

مرض السكري هو واحد من الأمراض الأكثر شيوعا في جميع البلدان تقريبا . وان اعداد المصابين بداء السكري بتزايد بسبب النمو السكاني والتحضر والشيخوخة والبدانة وانخفاض النشاط البدني . وقد تبين ان الأكسدة تلعب دورا رئيسي في التسبب بداء السكري من النوع الثاني

.والسبب ان خلايا B- Cell خلايا منخفضة في العوامل المضادة للأكسدة مثل glutathione peroxide's and catalase (Amer ,. 2011). وان انزيمات *GSTs* لديها اشكال متعددة موزعة بين انسجة الجسم المختلفة والتي تلعب دورا رئيسيا في ازالة السموم والوقاية من تلف الأنسجة (Sheehan D ,. *et al* . 2001) وتوجد الكثير من الأليات المعقدة في جسم الأنسان لحماية الجسم ضد العوامل البيئية بما في ذلك الغذاء غير المناسب والتدخين والأشعة فوق البنفسجية والجذور الحرة التي تنتج من الأكسدة غير المنتظمة ويختلف الناس فيما بينهم قليلا في انتاج الماد المضادة للسموم الذين هم معرضين للإصابة بمختلف الأمراض بما فيها داء السكري ويعتبر الجلوتوثايون مهم باعتباره يحيد الجذور الحرة (; Grant *et al* ,. 2006 . (Guengerich . 1992

وبينت نتائج الدراسة الحالية جدول ((1.4). ان نسبة المرضى في المناطق الحضرية بلغت (58.33%) اما سكنة المناطق الريفية فقد بلغت (41.66%) . حيث لا يوجد فرق معنوي بين سكنة المناطق الحضرية والريفية وقد بلغت نسبة (P.0.616). وذلك لكون سكنة المدن اقل نشاطا وحركة من سكنة المناطق الريفية كما ان سكنة المناطق الريفية اقل مراجعة للمراكز المتخصصة واقل تناول للوجبات السريعة (الراجحي وجماعته , 2008) .

وبينت نتائج الدراسة الحالية جدول (2.4) بأن هنالك فروقا معنوية بالنسبة للجنس إذ كانت الإناث اعلى نسبة اصابة من الذكور إذ بلغت (59.37%) بينما بلغت نسبة الذكور (40.62%) .وهذا ما بينه كل من (Amer ,. *et al* 2011). إذ وجد ان نسبة اصابة الإناث (55%) والذكور (45%). وكذلك الدراسة التي قام بها2014 (AI-Badran & AI-Mayah,) إذ وجد ان النسبة المئوية للإناث المصابات بداء السكري من النوع الثاني هي (62.4%) اما الذكور فكانت نسبة الإصابة هي (37.6%) . وهذا ايضا ما بينه كل من(2009 , Nowier,. *et al*) إذ وجد ان نسبة الإناث هي (65.52%) اما الذكور فبلغت نسبة الإصابة (34.48%) .

واختلفت هذه الدراسة عن دراسة اجريت من قبل (Mosser,. *et al*,2012) التي بينت بأنه لا يوجد فرق معنوي بين نسبة الإصابة بين الذكور والإناث إذ بلغت قيمة (P=0.88). كما اختلفت عن الدراسة التي قام بها كل من (Porojan, *et al* ,. 2015) التي اوضحت بأنه لا يوجد فرق معنوي بين الجنسين إذ كانت قيمة (P=1.2) .كما اختلفت على الدراسة التي قام بها كل من (Pinheiro,. *et al* ,. 2013) التي بينت ان لا يوجد تأثير لاختلاف الجنس بين المرضى المصابين بداء السكري حيث كنت

وأيضا بينت نتائج الدراسة الحالية جدول (3.4) عدم وجود فرق معنوي بين الفئات العمرية للمرضى إذ بلغت قيمة (P=0.160). وهذا ما أشار اليه (Khalilzadeh, *et al*,. 2014) الذي بين عدم وجود فرق معنوي بين المرضى بحسب الفئات العمرية . وقد اختلفت نتائج الدراسة عن الدراسة التي اجريت من قبل (AI-Badran & Mayah,2014) إذ وجد ان نسبة الإصابة تزداد بمقدار مرتين ونصف في الأعمار الاقل من 50 سنة وتزداد بمقدر (1.8) في الأعمار الأكبر من 50 سنة. كما اتفقت مع الدراسة التي قام بها كل من(Bid,. *et al* , 2010) التي بينت عدم وجود فرق معنوي بين المصابين بحسب الفئات العمرية إذ كانت قيمة (P=0.997).

كذلك وضحت نتائج الدراسة الحالية جدول (4.4) عدم وجود فرق معنوي واضح بين المرضى المدخنين وغير المدخنين إذ بلغت قيمة (P=0.233). واتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من (Pinheiro., *et al*, 2013) إذ كانت قيمة (P.0.1904). كما اتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من(Amer ,. *et al* 2011). إذ وجد ان قيمة (P=0.13). واختلفت هذه عن الدراسة التي قام بها كل من (Sliwinska,.*et al*. 2012) التي اشارت الى ان المدخنين ذات خطورة اعلى لتطوير داء السكري من غير المدخنين إذ تزداد الخطورة بمقدار ثلاثة اضعاف في المدخنين. إذ ان في دراستهم دور الإجهاد التأكسدي في تحريض التهاب البنكرياس يرتبط باستنشاق دخان السكائر) وقد تبين من خلال نتائج الدراسة الحالية جدول (5.4) بأن هنالك علاقة بين خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني والتاريخ العائلي فقد كان هنالك فرق معنوي واضح حيث بلغت قيمة (*P=0.001).

2.5 العلاقة بين جينات ال *GSTT1* و *GSTM1* وحدوث داء السكري من النوع الثاني.

تشارك جينات ال*GSTs* في ازالة السموم من الكثير من المركبات السامة المختلفة في دخان السجائر بما في ذلك,(epoxy butane, oxide ethylene monohalomethane) والأيض التفاعلي في الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات مثل (benzo [a] pyrene). (Kettere,. *et al* ,.1992 :Myere, *et al*,. 1991). وتشفر جينات *GSTs* لأنزيمات الطور الثاني في نظام ازالة السمية وتتواجد بصورة حرة في السايتوسول إذ تحفز الكلوتوثايون للاقتران بالمركبات الخطرة مثل (Xenobiotic) التي يتم التعامل معها من قبل انزيمات الطور الأول من نظام ازالة السمية مثل (Cytochrome P450) إذ تقوم انزيمات ال*GSTs* بتحويل هذه المركبات الى مواد اكثر استقرارا واكثر قابلية للذوبان لكي يتم طرحها خارج الجسم

(Frova,2006). وجينات ال *GSTs* ذات كتلة جزيئية (kD 28 -17) ولها دور مهم في ازالة السموم من المسببات في تطوير الأمراض (2011 ., *et al* , Amer).

بينت نتائج الدراسة الحالية جدول (7.4) ان الأشخاص الفاقدين لجين *GSTM1* هم اكثر عرضة للإصابة بداء السكري من النوع الثاني بمقدار مرتين ونصف تقريبا عند مقارنته بمجموعة الأصحاء(OR=2.27; 95%CI=4.73-1.08). وهذا ما اشار اليه (Bid, *et al*,. 2010) . إذ يزداد فقدان الجين *GSTM1* بمقدار مرتين (OR =2.042) في المرضى المصابين T2DM كما اقترح الباحثون ان الجين *GSTM1* قد يكون علامة مفيدة للتنبؤ بقابلية T2DM . واشارت دراسة اخرى قام بها كل من (Yalin ,. *et al*, 2007; Bid, *et al*,. 2010). ان حذف الجين *GSTM1* يلعب دورا مهما" في التسبب بداء السكري من النوع الثاني . ويزداد خطر الإصابة بمقدار واحد ونصف تقريبا في المرضى الفاقدين لجين *GSTT1* عند مقارنة مع مجموعة الأصحاء (OR=1.51.95%CI=3.36-0.68). وهذا ما شار اليه كل من (Khalilzadeh,. *et al* 2014) إذ اوضح ان فقدان الجين *GSTT1* يعد عامل خطورة لتطوير T2DM حيث تزداد نسبة الخطورة بمقدار مرتين تقريبا عند فقدان الجين مقارنة بمجموعة السيطرة (OR =1.97 ; 95%CI=0.51- 7.52). بينما لا يتوافر تأثير عند فقدان الجينين معا عند مقارنتهما بمجموعة الأصحاء(OR=1.10 ; 95%CI=3.34-0.35). وتناقضت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من(AI-Badran & Mayah,2014) التي بينت وجود خطر عند فقدان الجينين معا مقارنتا بمجموعة السيطرة (OR=2.0 ; 95%CI=0.7- 5.6). كما اختلفت مع نتائج الدراسة التي قام بها (2013 ., *et al* ,. Pinheiro,) التي اوضحت وجود خطر عند فقدان الجينين معا مقارنة بمجموعة الأصحاء(OR=2.51 ; 95%CI=0.82- 7.75).

وقد اقترحت الدراسات البيو كيميائية الأخيرة ان *GSTs* انزيمات مهمة في الدفاع ضد الأكسدة وتلعب كذالك أدوار في ردود الفعل التي تؤدي الى المنتجات السامة التي قد تسبب تغيرات هيكلية للبروتينات (Juronen E,. et al,. 2000). والإجهاد التأكسدي هو الألية التي تؤدي الى T2DM ومضاعفات الأوعية الدموية ويمثل حالة من عدم التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة من انظمة الدفاع . وتسبب ارتفاع السكر في الدم وزيادة انتاج انواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) مثل بيروكسيد الهيدروجين وغيرها وانواع النتروجين التفاعلية (RNS) مثل اوكسيد النيتريك مما يؤدي الى اكسدة الحامض النووي (DNA) والبروتينات والمكونات الأخرى للخلية مما يسبب الأضرار (Pereira, *et al*,. 2008 ; Pitocco, *et al*,. 2010).

وداء السكري من النوع الثاني يتطور من خلال التعرض لعوامل الخطر البيئية والقابلية الوراثية . وهنالك قوى مختلفة تمارس على خلايا بيتا في جميع المرضى هذه القوى هي غير طبيعية في الدهون والإجهاد السام (Yalin , *et al* ,. 2007). لأن الفسفرة التأكسدية اثناء عملية التحلل اللاهوائي تؤدي الى تطوير (ROS) وان الخلايا في البنكرياس معرضة لخطر الأضرار المؤيدة للأكسدة لأن لديها مستويات منخفضة من النظام المضاد للأكسدة وان عائلة *GSTs* لها دور فعال في حماية الخلايا وازالة السموم من المنتجات الناشئة عن اكسدة الحامض النووي (Yalin , *et al* ,. 2007).

3.5 العلاقة بيـــن عوامـــل الخطـــورة وجينات ال *GSTM1,GSTT1* وتأثيرها في حدوث داء السكري من النوع الثاني .

1.3.5 تأثير مناطق السكن وجينات ال *GSTM1, GSTT1* في حدوث الإصابة بداء السكري من النوع الثاني ولكلا الجنسين .

تبين من نتائج الدراسة جدول (8.4) ان هنالك ارتباط واضح بين فقدان جينات *GSTs* والإصابة ب T2DM في المناطق الحضرية. ووفقا لدراسة اجريت ان 12% من السكان البالغين في المناطق الحضرية مصابين ب T2DM (Ramachandran, *et al*. 2001). وان للعوامل البيئية خاصة" السمنة والخمول البدني, كما ان الكثير من أصناف الجينات ومتغيراتها تشارك في مختلف المسارات البايوكيميائية المرتبطة بداء السكري (Florez, *et al*. 2003;Bid, *et al*,2009).

ووفقا لمعايير جمعية السكر الأمريكية (American Diabetes Association) ويقدر معدل انتشار السكري (4.6%) في المناطق الحضرية, و(1.9%) في المناطق الريفية على

التوالي . وان بعد عام 2003 حصل في العراق تغير واسع في نمط الحياة مثل استيراد الأغذية المعدلة وراثيا , واستخدام مولدات الديزل وازدياد عدد السيارات ودخول التكنلوجيا الحديثة مثل الهواتف الخلوية والحواسيب المحمولة الخ. وقد قدر خبراء من الولايات المتحدة لبرنامج الأمم المتحدة للبيئة ان المواقع الملوثة ببقايا الحرب هي بآلاف (AL- Saad, *et al* ,. 2010; AL-Hassen, 2011) وقد يعزى السبب ان الجزيئات الناتجة عن احتراق الوقود تسهم بشكل كبير في تلوث الهواء في المناطق الحضرية. وتتكون هذه الجزيئات من مركبات عضوية ولا عضوية مثل (مركبات الهيدروكربونات الأروماتية متعددة الحلقات ومشتقات الأكسدة ومركبات الكاربون الأليفاتية- وغازات اخرى خطيرة). إذ بينت الدراسات التجريبية بأن استنشاق هذه الجزيئات كان سببا في ارتفاع نسبة اصابات الجهاز التنفسي(*et al*,.2008;Ris,2007 .(Gowdy,

أما عند دراسة العلاقة بين تأثير بيئة المناطق الريفية وجينات *GSTs* في حدوث الإصابة T2DM كما موضح في جدول (9.4) فقد تبين ان فقدان هذه الجينات لا يمثل عامل خطورة للإصابة ب T2DM .

أما عند مقارنة الطرز الجينية لمجموعتي المرضى من سكنة المناطق الريفية والحضرية جدول (10.4) فلم تظهر اي فروق معنوية واضحة في نسب فقدان الجينين كلا على حده كما بينت النتائج عدم وجود فروق معنوية بين مرضى المنطقتين عند فقدان جين الـ*GSTM1,GSTT1* معا . لقد اثبتت النتائج عدم وجود فروق معنوية بين المرضى من سكان المناطق الحضرية والريفية لأن فقدان جينات ال *GSTs* موجود لدى سكان المنطقتين وله تأثير واضح في حدوث الإصابة بداء السكري من النوع الثاني .

2.3.5 تأثير اختلاف الجنس وحذف الجينات ال *GSTM1,GSTT1* في حدوث الإصابة بداء السكري من النوع الثاني .

بينت نتائج الدراسة الحالية جدول (11.4) وجود علاقة بين حذف جينات *GSTs* وحدوث المرض لدى الذكور. وجاءت نتائج الدراسة الحالية مطابقة لدراسة(AI-Badran & Mayah,2014) إذ كان مقدار فقدان الجين *GSTM1* ما يقارب (2.6) بينما في الدراسة الحالية كان فقدان الجين *GSTM1* لدى المرضى من الذكور كان بمقدار (3.20) وكان له تأثير معنوي في حدوث الإصابة ب T2DM (1.15 -8.94=95%CI ; 3.20=OR). بينما لا يوجد تأثير عند فقدان الجين *GSTT1* او عند فقدان الجينين معا .

اما جدول (12.4) فقد اوضح ان خطورة الإصابة لدى المرضى من الإناث تزداد عند فقدان الجين *GSTM1* بمقدار (1.69) وبفرق معنوي (0.57 – 5.05=95%CI ; 1.69=OR). كما تزداد خطورة الإصابة بمقدار (1.70) عند فقدان الجين *GSTT1* عند الإناث وبفرق معنوي (0.49 -5.84=95%CI;1.70=OR). بينما لا يوجد تأثير عند فقدان الجينين معا . واتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها (AL-Youzbaki.2008) إذ بين ان خطورة الإصابة تزداد عن الإناث عند فقدان الجين *GSTM1* و *GSTT1* بينما الذكور تزداد عند فقدان الجين *GSTM1*. وبالتي تزيد الإناث من مخاطر تطوير داء السكري من النوع الثاني. واتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من (Garte, *et al*. 2001) التي اوضحت ازدياد وتيرة حذف الجين *GSTT1* بين الإناث ولم يكن قادرا على شرح ذألك للأسباب البيولوجية لأن الجين *GSTT1* ليس موجودا على الكروموسوم الجنسي .

اما عند مقارنة المرضى من الذكور والإناث جدول (13.4) بأنه لا يوجد فرق بين المرضى عند فقدان الجين *GSTM1* وكذالك عند فقدان الجين *GSTT1* , او فقدان الجينين معا. واتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من (Pinheiro, *et al* ,. 2013) التي بينت انه لا يوجد اي فروق ذات دلالة احصائية والتي بينت بوجد تجانس بين المجموعات . واختلفت عن نتائج الدراسة التي قام بها كل من (Porojan, *et al* ,. 2015) التي اوضحت ان النساء تكون اعلى نسبة في حذف جينات *GSTs* مقارنتا بالذكور.

3.3.5 تأثير العمر وجينات ال *GSTM1, GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني لكلا الجنسين .

بينت نتائج الدراسة الحالية جدول (14.4) ان خطورة الإصابة ب T2DM في الأعمار الأقل من 50 سنة تزداد عند فقدان جينات ال *GSTs* إذ تزداد نسبة الخطورة للإصابة بالمرض بمقدار (1.84) عند فقدان الجين *GSTM1* اما عند فقدان الجين *GSTT1* تزداد نسبة الخطورة بمقدار (2.06) بينما لا يوجد فرق معنوي عند فقدان الجينين معا. اما بالنسبة للمرضى الذين اعمارهم أكبر من 50 سنة جدول (15.4) فقد تبين ان التقدم في العمر وفقدان الجين *GSTM1* له تأثير في حدوث المرض. بينما لا يوجد فرق معنوي عند فقدان الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا .واتفقت مع نتائج الدراسة التي قان بها كل من (AI-Barden & Mayah,2014). والسبب في ذلك ان الإجهاد التأكسدي يزداد مع التقدم في السن الذي يؤدي في وقت لاحق الى

زيادة موت خلايا بيتا المبرمج والتسبب في تطور مرض السكري (Law ,. *et al* .2010).

وقد اشار كل من (Wu, *et al* ,. 2007) إلى ان انزيمات *GSTs* تعمل على ازالة المواد الخطرة والسموم من خلال تحفيز ال Glutathione للاقتران معها. وتبين كذلك ان الأشخاص الفاقدين لجينات ال *GSTs* لا يستطيعون تأييض المركبات الوسطية الناتجة من الطور الأول وعدم إفرازها الى خارج الجسم وبالتالي تعمل هذه المركبات الوسطية على تلف الخلايا وحدوث الإجهاد التأكسدي (Imboden, *et al* . 2007). أما عند المقارنة بين المرضى الأصغر ولأكبر من 50 سنة جدول (16.4) تبين انه لا توجد اي فروق معنوية بين مجموعتي بين المرضى عند فقدان الجين *GSTT1* وان خطر الإصابة بداء السكري ارتبط بفقدان الجين بجميع الفئات العمرية الأكبر والأصغر من 50 سنة . وقد تبين انه لا توجد اي علاقة بين فقدان هذا الجين وحدوث الإصابة بداء السكري من النوع الثاني(OR=0.85;95%CI=2.07- 0.35).

4.3.5 تأثير التدخين وجينات ال *GSTM1, GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني لكلا الجنسين .

بينت نتائج الدراسة الحالية جدول (17.4) ان هنالك تأثير للتدخين على فقدان جينات *GSTs* إذ تبين ان خطورة الإصابة تزداد بمقدار (1.92) عند فقدان الجين *GSTT1* بينما لا يوجد فرق معنوي عند فقدان الجين *GSTM1* بينما تزداد نسبة الخطورة بمقدار (1.77) عند فقدان الجينين معا. وقد اتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها (AI-Barden & Mayah,2014). إذ ان التعرض للتبغ يسرع من موت خلايا بيتا المبرمج (Lynch ,. *et al* .2009)ويقوم الجين *GSTT1* باستقلاب مختلف المسرطنات المحتملة(monohalomethanes) والجزيئات الأخرى والمتواجدة في دخان التبغ إذ وجد ازدياد حذف هذا الجين بين مختلف الأعراق وكان اعلى نسبة بين السكان الأسيويين ويقدر (16-52) (Oke *et al* ,. 1998; Saadat *et al* ,. 2001) ان الجين *GSTT1* هو (Isoenzyme) ويعد ذا اهمية عالية لأزاله السمية لأنه يحفز على الاقتران مع العديد من المواد الكيميائية الصناعية منخفضة الوزن الجزيئي مثل المثيل والأثيل والبر وبيل وأوكسيد الأثلين (Their,*et al*,. 1999). واتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها (Stücker, *et al* ,.1999) على مرضى سرطان الرئة لدى الذكور الفرنسيين إذ تبين الاعتماد غير المهم احصائيا" بين فئة التدخين وغياب الجين *GSTM1* وفقا للنوع النسيجي.

نلاحظ من خلال النتائج جدول (18.4) بأن خطورة الإصابة تزداد عند فقدان جينات *GSTs* على المرضى غير المدخنين حيث تبين ان خطورة الإصابة تزداد بمقدار (2.96) عند فقدان

جين *GSTM1* بينما لا يوجد تأثير عند فقدان الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا وقد اختلفت عن نتائج الدراسة التي قام بها كل من (AI-Barden & Mayah,2014) حيث بين ان المدخنين تزداد نسبة الخطورة بمقدار (OR=3) عند فقدان الجين *GSTT1* او فقدان الجينين معا لأن التدخين يعده اليــة مشتركة لتــوليد الالتــهاب والأكــسدة. واشار كل من (Alexandrov, *et al*,.2002; Sheehan, *et al*,.2001) ان انزيمات *GSTs* تقوم بتقليل الاستجابة لتفاعلات الأكسدة التي تحدث لأزاله السمية من مركبات الكاربون الأروماتية متعددة الحلقات والمواد المسرطنة الموجودة في التبغ .

وبينت نتائج المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى المدخنين وغير المدخنين جدول (19.4) ان خطر الإصابة ب T2DM ارتبط بفقدان جينات *GSTs* لدى المرضى المدخنين وغير المدخنين. وقد اتفقت مع نتائج التي اشار اليها كل من (Doney *et al*,.2005;Hori, *et al*,.2007) التي اوضحت ان حذف جينات *GSTs* ان التدخين يكون عامل خطر بيئي لتطوير T2DM. وجاءت نتائج الدراسة الحالية مطابقة لنتائج الدراسة التي قام بها كل من (AI-Barden & Mayah,2014) . الذي بين ان خطر الإصابة بداء السكري تزداد عند فقدان الجينات لدى المرضى المدخنين وغير المدخنين اذ وجد ان خطر الإصابة يزداد بمقدار (2.3) عند فقدان الجين *GSTT1* بينما لا يوجد تأثير عند فقدان الجين *GSTM1* بينما تزداد نسبة خطورة الإصابة بمقدار (2.9) عند فقدان الجينين معا. وقد اختلفت عن نتائج الدراسة التي قام بها كل من (Pinheiro, *et al* ,. 2013) والتي اظهر التحليل الإحصائي عدم وجود اي فروق بين مجموعتي المرضى المدخنين وغير المدخنين . إذ بيـن(Abdel-Rahman, *et al*,.1998,)ان الجين *GSTT1* يستخدم الدهون المؤكسدة والحمض النووي المؤكسد بينما الجين *GSTM1* يحفز ازالة السموم من الجينات السامة.

وقد تفسر نتائج الدراسة الحالية حول تأثير التدخين أن دخان التبغ يتكون من مواد سامة للإنسان إذ يحتوي على 200 مادة تعد من السموم و50 مادة مسرطنة و 3000 مادة كيميائية (IARC,2004) . ويعتقد ان حذف الجين بأكمله يؤثر على البنكرياس الذي يلعب دورا هاما في السيطرة على الجلوكوز في الدم الذي يتأثر في المواد المسرطنة الموجودة في دخان السكائر (Hani, *et al*,.2010) و اوضح كل من (Salama, *et al* ,.2002;Masetti *et al* ,.2003)

دور الجين *GSTT1* في ابطال الأيبوكسيدات المتواجدة في دخان السكائر الى جانب غيابه في السرطانات المرتبطة بالتدخين . وبينت التجارب التي اجريت على الحيوانات والبشر ان التعرض للنيوكتين يسهم في تفعيل الأليات التي تؤدي الى الأمراض القلبية وانتاج الـ ROS وانخفاض في النشاط الحيوي لـ NO (Rahman and Laher *et al* ., 2007).

5.3.5 تأثير التاريخ العائلي للإصابة وجينات ال *GSTM1,GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني.

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة بين جينات *GSTs* والتاريخ العائلي للإصابة ب T2DM وكما موضح في الجدول (20.4) إذ تبين ان خطورة الإصابة تزداد بمقدار (2.54) عند فقدان الجين *GSTM1* لدى المرضى مقارنة بمجموعة الأصحاء (OR=2.54;95%CI=7.18- 0.90) بينما لا يتوافر تأثير واضح عند فقدان الجين *GSTT1* مقارنة بمجموعة الأصحاء . او فقدان الجينين معا. وقد اتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها (Soto-Quintana, *et al* ,.2015) إذ تبين ان خطورة الإصابة تزداد بمقدار (OR= 1.8, 95%CI = 1.3-2.6,) عند فقدان الجين *GSTM1* مقارنتا بمجموعة الأصحاء. واشار كل من (Sadi, *et al*., 2013) ان داء السكري يسبب انخفاض كبير في التعبير لل mRNA عن الجين *GSTM1* وبما ان عمليات التمثيل الغذائي مثل اكسدة الجلوكوز والتدهور والإجهاد التأكسدي اللاحق من البروتينات يمكن ان ينتج ROS في مرضى السكري وهذه التغيرات تؤدي في وقت لاحق الى الحد من الدفاعات المضادة للأكسدة. لان فقدان الجين *GSTM1* يؤثر على المرضى لان يزيل منتجات الأكسدة والمركبات التفاعلية الأخرى (Seidegård, *et al*., 1988)). واشار (Harrison, *et al*,.2003) ان وجود واحد او اكثر من الأقارب من الدرجة الأولى يزيد من خطورة الإصابة من (2 - 6) مقارنتا مع الأشخاص الذين لا يمتلكون تاريخا عائليا.

وبينت النتائج جدول (21.4) ان فقدان جينات *GSTs* وزيادة الخطورة للإصابة ب T2DM تزداد عند المرضى الذين لا يمتلكون تاريخا" عائليا. وان نتائج الدراسة الحالية تفسر بأنه ليس فقط الذين يمتلكون تاريخ عائلي معرضين للإصابة وانما هنالك عوامل خطورة متعددة

تساهم في حدوث داء السكري من النوع الثاني . إذ وجد ان خطورة الإصابة تزداد بمقدار (1.97)مقارنة بمجموعة السيطرة عند فقدان الجين *GSTM1* وتزداد بمقدار (2.00) عند فقدان الجين *GSTT1* وتزداد بمقدار (1.77) عند فقدان الجينين معا. واتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من(Ramprasath, *et al*,.2011). اما عند المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى الذين يمتلكون تاريخ عائلي والذين لا يمتلكون عدم وجود فرق معنوي بين المرضى عند فقدان جينات *GSTs* .

6.3.5 تأثير الإصابة بالضغط وجينات ال *GSTM1,GSTT1* في حدوث داء السكري من النوع الثاني.

وجد من خلال نتائج الدراسة الحالية جدول (23.4) عدم وجود فرق معنوي عند المقارنة بين مجموعتي المرضى المصابين بالضغط والسيطرة . عند فقدان الجين *GSTM1* او فقدان الجين *GSTT1* او فقدان *GSTM1,GSTT1* الجينين معا. وقد اتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها (Cilensek, *et al*,. 2012) والتي بينت انه لا توجد فروق ذات دلالة احصائية بالنسبة للمرضى المصابين بالضغط وحذف جينات *GSTs* . واتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من (Saadat & Dadbine-Pour ,.2005) التي اشارت بأنه لا تتوافر اي علاقة بين المتغيرات الجينية لجين *GSTM1* وارتفاع ضغط الدم والتي اوضحت بأنه لا يتوافر تفسير واضح لهذه العلاقة. بينما أوضحت النتائج في جدول (24.4) انه تزداد خطورة الإصابة في المرضى غير المصابين بالضغط عند فقدان الجين *GSTM1* بمقدار (OR=2.80;95%CI=6.96-1.13) مقارنة بمجموعة السيطرة. وقد اتفقت مع نتائج الدراسة التي قام بها كل من (Moasser, *et al*,.2012) التي اثبتت ان ارتباط حذف الجين *GSTM1* يرتبط ارتباط كبير مع الإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

اما عند المقارنة بين مجموعتي المرضى المصابين وغير المصابين بالضغط جدول (25.4) فنلاحظ بأنه لا توجد اي فروق معنوية بين مجموعتي المرضى عند فقدان الجين *GSTM1* بينما تزداد نسبة الخطورة بمقدار (OR=2.25; 95%CI=5.53-0.93) عند فقدان الجين *GSTT1* وتزداد بمقدار (O=R1.83;95%CI=7.85-0.43) عند فقدان الجينين معا.

التوصيات

1- دراسة العلاقة بين جينات *GSTs* والتعرض للإجهاد التأكسدي وجينات اخرى لها علاقة بمسارات منع الأكسدة.

2- دراسة العلاقة بين جينات الطور الأول Cytochrome P 450 ومرض السكري.

3- التحقق من دور الهرمونات الأنثوية في رفع نسب الإصابة بين الإناث.

الخلاصـــــة

. صممت هذه الدراسة الحالية للتحقق من دور جينات Glutathione-S-Transferees (Mu-1) و(Glutathione-S-Transferees (Theta-1 ومدى مساهمتها بخطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني في محافظة ذي قار. وقد شملت(39) من الذكور و (57) من الإناث .وتمت دراسة بعض عوامل الخطورة التي تزيد من نسبة الإصابة التي شملت عدادا" من العوامل مثل (مناطق السكن , والتدخين , والعمر , والجنس , والتاريخ العائلي ,والارتفاع بالضغط) . وتم جمع 96 عينة دم من مركز السكري والغدد الصم في محافظة ذي قار الذين يمثلون مجموعة التجربة, وتم جمع 50 عينة دم أخرى من اشخاص أصحاء شملت (تدريسيين وطلبة الجامعة واشخاص اخرون) علما ان جميع العينات كانت اعمارهم تتراوح بين (20-65) سنة. تم حفظ الدم في انابيب حاوية على مادة مانعة للتخثر (EDTA) وحفظت بدرجة حرارة -20م لحين استخدامها في استخلاص الـ (DNA) من المجموعتين وضخمت جينـات *GSTM1, GSTT1* والمسؤولة عن إزالة السمية و *Albumin* كسيطرة داخلية باستخدام تقنية تفاعل البلمرة التسلسلي الـ PCR .

وبعد تحليل النتائج تبين انه لا يوجد فرق معنوي بين سكنة المناطق الريفية والحضرية حيث كانت قيمة (P.Value = 0.616). بينا كانت نسبة الإصابة لدى الإناث اعلى من الذكور حيث بلغت (59.37) بينما بلغت نسبـة الإصـابة لـدى الذكـور (40.62) وكانت قيـمة

(P.Value=0.026*). بينما تزداد خطورة الإصابة بالمرضى الذين يمتلكون تاريخ عائلي وبنسبة (77.08%) بينما كانت بلغت نسبة الإصابة لدى المرضى الذين لايمتكلون تاريخ عائلي (22.91) وبفرق معنوي كبير حيث كانت قيمة (P.Value =0.001*) مقارنتا "بمجموعة الأصحاء. بينما بلغت نسبة المرضى المصابين بالضغط (39.58%) بينما بلغت نسبة المرضى غير المصابين بالضغط (60.41) وبفرق معنوي حيث بلغت قيمة (P.Value= 0.041*) مقارنتا بمجموعة الأصحاء . وقد بلغت مجموعة المرضى المدخنين (28.12%) بينما بلغت نسبة المرضى غير المدخنين (71.87) وتبين بأنه لا يوجد فرق معنوي بين المرضى المدخنين وغير المدخنين حيث كانت قيمة (P.Value=0.223) مقارنتا بمجموعة الأصحاء . بينما بلغت نسبة الإصابة لدى المرضى الذين اعمارهم اكثر من (50) سنة وقد بلغت (56.25%) بينما نسبة الإصابة لدى المرضى الأصغر من (50سنة) بلغت (43.75) حيث تبين انه لا يوجد فرق معنوي بين المرضى الأكبر والأصغر من (50 سنة) حيث بلغت قيمة (P.Value=0.160) بمجموعة الأصحاء.

وبينت نتائج التحليل الإحصائي لجينات الجلوتوثايون أن فقدان الجين *GSTM1* تزداد بمـقدار(OR=2.27) لدى المرضى المصابين بداء السكري من النوع الثاني مقارنة" بمجموعة الأصحاء. بينما تـــزداد خطورة بمقدار (OR=1.51) عند فقدان الجين *GSTT1* لدى المرضى مقارنتا" بمجموعة الأصحاء. بينما لا يوجد فرق معنوي واضح عند فقدان الجينين معا مقارنة" بمجموعة الأصحاء.

قائمة الأشكال

رقم الشكل	العنوان	الصفحة

1.2	يوضح عوامل الخطر المتعددة التي تشارك في التسبب ب T2DM	18
2.2	الآليات المقترحة التي من خلالها زيادة الإجهاد التأكسدي في مرضى السكري التي يؤدي الى مقاومة الأنسولين وتصلب الشرايين	23
1.4	الترحيل الكهربائي (DNA Electrophoresis) على هلام الأكاروز بتركيز (0.8%)	45
2.4	الترحيل الكهربائي (Electrophoresis) لنواتج تقنية ال PCR على هلام الأكاروز بتركيز (2%)	46

قائمة الجداول

الجدول	العنوان	الصفحة
1.1.3	الأجهزة المستخدمة والشركات المصنعة لها	30
2.1.3	المواد الكيميائية المستخدمة والشركات المجهزة لها	31
3.3.3	البادئات المستخدمة	36
4.2.3	مواد خليط التفاعل واحجامها	37
5.2.3	برنامج عمل تقنية ال PCR	37
1.4	توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى لكلا الجنسين بحسب المناطق السكنية	39
2.4	التوزيع لمجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الجنس	40
	التوزيع لمجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الفئات العمرية لكلا	

3.4	الجنسين	41
4.4	توزيع مجموعتي المرضى والسيطرة بحسب حالة التدخين ولكلا الجنسين	42
5.4	توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى حسب التاريخ العائلي لكلا الجنسين	43
6.4	توزيع مجموعتي السيطرة والمرضى بحسب الإصابة بالضغط	44

الجدول	العنوان	الصفحة
7.4	يوضح الطرز الجينية لمجموعتي السيطرة والمرضى ولكلا الجنسين	47
8.4	الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات المرض والسيطرة بحسب مناطق السكن ولكلا الجنسين (المناطق الحضرية).	48
9.4	يوضح الطرز الجينية لجيني *GSTM1,GSTT1* لكلا الجنسين في عينات السيطرة والمرضى بحسب (المناطق الريفية)	49
10.4	الطرز الجينية لجيني GSTM1,GSTT1 في عينات المرضى وحسب السكن ولكلا الجنسين	50
11.4	الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب الجنس (الذكور)	51
12.4	الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب الجنس (الإناث)	52
13.4	يوضح الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات المرضى بحسب الجنس	53
14.4	الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى لكلا الجنسين بحسب الفئات العمرية (الأقل من 50 سنة).	54
	الطرز الجينية لجينين*GSTM1,GSTT1*في عينات السيطرة والمرضى	

15.4	لكلا الجنسين بحسب الفئات العمرية (الأكثر من ٥٠ سنة)	55
16.4	يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني *GSTM1, GSTT1* في عينات المرضى بحسب الفئات العمرية الأقل والأكبر من 50 سنة	56
17.4	الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب حالة التدخين ولكلا الجنسين (المدخنين)	57
18.4	الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب التدخين ولكلا الجنسين الغير المدخنين	58

الجدول	العنوان	الصفحة
19.4	الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1,GSTT1* في عينات المرضى فقط بحسب حالة التدخين	59
20.4	الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1, GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب التاريخ العائلي ولكلا الجنسين (امتلاك تاريخ عائلي)	60
21.4	يوضح الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1,GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى بحسب تاريخ الإصابة ولكلا الجنسين (عدم امتلاك تاريخ للإصابة).	61
22.4	يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني ال *GSTM1,GSTT1* في عينات المرضى بحسب التاريخ العائلي للإصابة	62
23.4	يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني *GSTM1,GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى المصابين بالضغط	63
24.4	يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لجيني *GSTM1,GSTT1* في عينات السيطرة والمرضى غير المصابين بالضغط.	64
25.4	يوضح المقارنة بين الطرز الجينية لمجموعتي المرضى فقط بحسب الإصابة بالضغط.	65

قائمة المختصرات

الرمز	المصطلح
ADA	**American Diabetes Association**
BMI	**Body mass Index**
95%CI	**Confidence Interval**
DNA	**Deoxyribose Nucleic Acide**
D.W	**Distilled water**
EDTA	**Ethylene Diamine Tetra Acetate**
F	**Forward**
GST	**Glutathione –S- transferees**
GSTM1	**Glutathione -S- transferees Mu Family**
GSTT1	**Glutathione -S- transferees Theta Family**
GSTP	**Glutathione -S- transferees Pi Family**
GDM	**Gestational Diabetes Mellitus**

الرمز	المصطلح
HbAIc	Glycosylated AIc Hemoglobin
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDF	International Diabetes Federation
IDDM	Insulin – Dependent Diabetes Mellitus
IGT	Impaired Glucose Tolerance
KD	Kilo Dalton
kb	Kilo base pair
LADA	Latent autoimmune Diabetes of the Adult
LCT	Lactase gene
MT	Melting temperature
NIDDM	Non - Insulin Dependent Diabetes Mellitus
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
OR	Odds Ratio
الرمز	المصطلح

PCR	**Polymerase Chain Reaction**
PNDM	**Permanent Neonatal Diabetes Mellitus**
R	**Reverse**
ROS	**Reactive Oxygen Species**
RNS	**Reactive Nitrogen Species**
SPSS	**Statistical Package for the Social Sciences**
AT	**Annealing Temperature**
TBE	**Tris – Borate - EDTA**
TNDM	**Transient Neonatal Diabetes Mellitus**
UKPDS	**UK Prospective Diabetes Study Group**
WHO	**World Health Organization**

المصـــــادر الــعربيـــة

الراجحي, ستار جاسم والنصراوي , شاكر محمود وكاظم, شيماء مهدي و عبد علي, هبه حسين (٢٠٠٨) . دراسة وبائية مرض داء السكري في محافظة كربلاء المقدسة عام ٢٠٠١ ولغاية ٢٠٠٦ . مجلة كربلاء العلمية المجلد السادس _ العدد الثاني علمي , ص:٢١٥-٢٠٩

Abdel-Rahman, S. Z.; Anwar, W. A.; Abdel-Aal, W. E.; Mostafa, H. M. & Au, W. W. (1998). GSTM1 and GSTT1 genes are potential risk modifiers for bladder cancer. Cancer Detect Prev., 22:129-38.

Adeghate, E.; Schattner. P. & Dunn, E. (2006). An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1084:1-29.

Afrand, M.; Khalilzadeh, S.; Bashardoost, N.; Sheikhha, M. H. (2015). Evaluation of glutathione S-transferase T1 deletion polymorphism on type 2 diabetes mellitus risk in Zoroastrian females in Yazd, Iran. Indian. J. Endocrinol. Metab., 19: 124–128.

Ahmed, A. M. (2002). History of diabetes mellitus. Saudi Med. J., 23: 373-378.

AI-Badran, A. I. & AI-Mayah, M. K. (2014). Association between GSTT1 and GSTM1 genes polymorphisms and Type II diabetes Miletus patients in Basra Iraq. Int. J. Curr. Microbial. App. Sci., 3: 288-299.

Alexandrov, K.; Cascorbi, I. & Rojas, M. (2002). CYP1A1 and GSTM1 genotypes affect benzo [a] pyrene DNA adducts in smokers lung : comparison with aromatic / hydrophobic adduct formation . Carcinogenesis, 23 : 1969 – 1977

Al-Hassen, S. I. (2011). Environmental pollution in Basra city [dissertation] Basra: College of Arts, University of Basra. Air. Soil. Water Res., 6: 15 21.

Ali-Osman, F.; Akande , O.; Antoun, G.; Mao, J. X. & Buolamwini, J. (1997). Molecular cloning, characterization and expression in Escherichia coli of full- length cDNAs of three human glutathione S- Pi gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. J. Biol. Chem., 272:10004–10012.

Allen, A. G. & Tresini, M. (2000). Oxidative stress and gene regulation, Free Radic. Biol. Med., 28: 463–499.

AL- Badran, A.I. (2003) . Studies on the molecular genetics of urinary bladder cancer. Ph.D. Thesis, Panjab University, India

Al-Saad, H. T.; Al-Imarah, F. J.; Hassan, W. F.; Jasim, A. H. & Hassan, I. F. (2010). Determination of some trace elements in the fallen dust on Basra. Basra J. Sci., 28: 243 252.

AL-Youzbaki, D. B. (2008). Sociological risk factors in the development of type ii diabetes for adult male case-control study. Iraqi J. Commun. Med., 21: 40- 46.

Amer, M. A.; Ghattas, M. H.; Abo-ElMatty, D. M.; & Abou-El-Ela, S. H. (2011). Influence of glutathione S transferase polymorphisms on type-2 diabetes mellitus risk. Genet Mol. Res., 10: 3722-3730.

American Diabetes Association 2003. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care; 26: 103–5.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. (2001). ACOG Practice Bulletin.

Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. Obstet Gynecol, 98: 525–538.

American Diabetes Association 2013. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care.; 36:11-66

Ampudia, B. F. J. (2003). Fallo Celular Beta y Progresión de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Endocrinology and Nutrition, 50: 274-279.

Andreassi, M. G. (2009). Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene-environment interaction. Mutat. Res., 667: 35–43.

Anjali, D. D.; Marcie, H. & Mario, S. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complication .Phys. Ther., 88:1254-1264**.**

Anna, V.; van der Ploeg, H. P.; Cheung, N. W. & Huxley, R. R. (2008). Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. Diabetes Care, 31: 2288-2293.

Arand, M.; Muhlbaur, R.; Hengstler, J.; Fuch, J.; Winckler, l. & Oesch, F. (1996). A multiples polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphism. Anal. Biochem., 236: 184-186.

Armstrong, R. N. (1997). Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. Chem. Res. Toxicol., 10: 2-18.

(ADA)American Diabetes Association (2012). Standard of medical care. Diabetes care, 35 :4-11.

Atkinson, M. A. & Maclaren, N. K.(1990). What causes diabetes? Scientific American **July** 1990 , Pp. 42-49

Bababbitt, P. C. (2000) . Reengineering glutathione – s – transferasase scaffold : A rational design strategy pays off pandas. 97: 10298 – 10300

Banerjee, M. & Saxena, M. (2012). An overview and molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes causes treatment and preventive strategies edt. Isidoros Calpis and Stefanos Frangopoulos. Nova Publishers, New York, USA., 1-64.

Barnes, P. J. (2008). The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J. Clin. Invest., 118: 3546-3556.

Boden, G(1996). "Fatty acids and insulin resistance." Diabetes Care: 19(4): 394-5.

Bener A, Al-Suwaidi J, Al-Jaber K, Al-Marri S, Elbagi IE(2004). Epidemiology of hypertension and its associated risk factors in the Qatari population. J Hum Hypertens.;18:529-30.

Bekris, L. M.; Shephard, C.; Peterson, M.; Hoehna J.; Van Yserloo, B.; E. Rutledge, F.; Farin, Kavanagh, T. J. & Lernmark, A. (2005). Glutathione- stransferase M1 and T1 polymorphisms and associations with type 1 diabetes age-at-onset. Autoimmunity. Dec., 38: 567-75.

Bellamy, L.; Casas, J. P.; Hingorani, A. D. & Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a

systematic review and meta- analysis. Lancet, 373: 1773–1779.

Bertoldi AD, Kanavos P, França GVA, Carraro A, Tejada CA, Hallal PC,

Ferrario A, Schmidt MI (2013). Epidemiology, management, complications

and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive

literature review. Global Health.;9:62.

Bittles AH, Mason WM, Greene J, Rao NA (1991). Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science*;252: 789-794 [PMID: 2028254 DOI: 10.1126/science.2028254]

Biden, T. J. & Chisholm, D. J. (1999). Insulin resistance versus insulin deficiency. In: Turtle JR, Kaneko T, Osato S, editors. Diabetes in the new millennium. Sydney: Pot Still Press; 1999: 161-170.

Bid, H. K.; Konwar, R.; Saxena, M.; Agrawal, C.G.; Gautam, S.; Saxena, M.; Navak, V. L.; Baneriee, M. (2009). Vitamin D receptor (FokI, BsmI and TaqI) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a north Indian study. Indian J. Med . Sci. 63:187-94.

Bid, H. K; Konwar, R.; Saxena, M.; Chaudhari, P.; Agrawal, C.G. & Banerjee, M. (2010). Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North Indian population. J. Postgrad. Med., 56: 176-181

Bolt, H. M. & Their, R. (2006). Relevance of the Deletion Polymorphisms of the Glutathione S-Transferases GSTT1 and GSTM1 in Pharmacology and Toxicology. Curr. Drug. Metab., **7**: 613-628.

Bonomini, F.; Tangattini, S.; Fabiano, A.; Bianchi, R. & Rezzani, R. (2008) Atherosclerosis and oxidative stress. Histol Histopathol, 23: 381-390**.**

Brownson, R. C.; Boehmer, T. K. & Luke, D. A. (2005). Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors?. Annu. Rev. Public Health. 26: 421–43.

Carr, D. B. & Gabbe, S. (1998). Gestational diabetes: detection, management, and implications. Clin. Diabetes. 16: 4–11.

Ceriello A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a 'causal' antioxidant therapy. Diabetes Care, 26: 1589–1596.

Ceriello, A. & Motz, E. (2004). Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. Arterioscler Thromb Vasc. Biol., 24:816- 823.

Ceriello, A.; Mercuri, F.; Quagliaro, L.; Assaloni, R.; Motz, E.; Tonutti, L. & Taboga, C. (2001). Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. Diabetologia, 44:834-838.

Chung KF and Barnes PJ(1999). Cytokines in asthma. *Thorax*; 54:825-57.

Cilensek, I.; Mankok, S.; Petrovic, M. G. & Petrovic, D. (2012). GSTT1 null genotype is a risk factor for diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes, whereas GSTM1 null genotype might confer protection against retinopathy. Dis. Markers., 32: 93- 99.

Cleland, S. J.; Fisher, B. M.; Colhoun, H. M.; Sattar, N. & Petrie, J. R. (2013). Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks?" Diabetologia, 56: 1462–1470.

Cole, G.; Leonard, B.; Hammond, S. & Fridinger, F. (1998). Using stages of behavioral change constructs to measure the short-term effects of a worksite- based intervention to increase moderate physical activity. Psychol. Rep., 82: 615-8

Cooke, D. W. & PIotnick, L. (2008). Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. 29 (11) : 374-384

Cullen, K. S.; Matschinsky, F. M.; Agius, L. & Arden, C. (2011). Susceptibility of glucokinase-MODY mutants to inactivation by oxidative stress in pancreatic β- Cells. Diabetes, 60: 3175–85.

Dahan, A. & McAfee, S. G. (2009). A proposed role for the psychiatrist in the treatment of adolescents with type I diabetes. Psychiatr. Q., 80:75-85.

Damm, P. (1998). Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. Dan. Med. Bull., 45: 495-509.

Danaei, G.; Finucane, M. M.; Lu, Y.; Singh, G. M.; Cowan, M. J. & Paciorek, C. J. (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. Lancet, 378: 31-40**.**

Daneman, D. 2009. State of the world's children with diabetes. Pediatr Diabetes, 10:120-126**.**

David, W. Cooke, M. D. & Leslie PIotnick, M. D. (2008). (Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric), Pediatric in Review. 29: 374–385**.**

Defronzo, R. A. ; Eldor, R. &Abdul-Ghani, M. (2013). Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care, 36: 127–138.

Defronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes, 58: 773–795.

Delaney, C. A; Pavlovic, D.; Hoorens, A.; Pipeleers, D. G. & Eizirik, D. L.(1997). Cytokines induce deoxyribonucleic acid strand breaks and apoptosis in human pancreatic islet cells. Endocrinology, 138: 2610–2614.

Deponte, M. (2013). Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. Biochim. Biophys. Acta., 1830: 3217–3266.

Deverman, B. E. & Patterson, P. H. (2009). Cytokines and CNS Development. Neuron, 64: 61-78.

Doney, A. S.; Lee, S.; Leese, G. P.; Morris, A. D. & Palmer, C. N. (2005) Increased cardiovascular morbidity and mortality in Type 2 diabetes is associated with the Glutathione S-Transfersetheta-null genotype: A Go-Darts study. Circulation, 111: 2927-2934.

Dinneen S, Gerich J, Rizza R(1992). Carbohydrate metabolism in noninsulin-

dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*; **327:** 707–13.

Droumaguet, C.; Balkau, B.; Simon, D.; E.; Tichet, J.; Charles, M.; Eschwege, E. & DESIR study group (2006). Use of Hb A1c in predicting progression to diabetes in French men &women, Data from an epidemiological study on the insulin resistance syndrome (DSIR). Diabetes Care, 29: 1619-1625.

Dunning, B. E.; Foley, J. E. & Ahren, B. (2006). "Alpha cell function in health and disease : influence of glucagon – like peptide-1. Diabetologia. 48: 1700- 1713.

Deverman BE, Patterson PH (2009) Cytokines and CNS Development. Neuron 64(1): 61-78.

Esteghamati, A., Khalilzadeh, O., Abbasi, M., Nakhjavani, M., Novin, L., Esteghamati, A.R.,(2008)c. HOMA-estimated insulin resistance is associated with hypertension in Iranian diabetic and non-diabetic subjects. Clin. Exp. Hypertens. 30, 297–307.

Eide, S. A.; Ræder, H.; Johansson, S.; Midthjell, K.; Søvik, O. & Njølstad, P. R. & Molven, A.(2008). Prevalence of HNF1A (MODY3) mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study). Diabet Med., **25**: 775-781**.**

Eizirik, D. L.; Flodström, M.; Karlsen, A. E. & Welsh, N. (1996). The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells. Diabetologia, 39: 875–890.

Elnasri, H. A. & Ahmed, A. M. (2008). Patterns of lipid changes among type 2 diabetes patients in Sudan. East Mediterr Health J., 14: 314-324**.**

Enattah, N. S.; Jensen, T. G.; Nielsen, M.; Lewinski, R.; Kuokkanen, M.; Rasinpera, H.; El- Shanti, H.; Seo, J. K.; Alifrangis, M.; Khalil, I. F.; Natah, A.; Ali, A.; Natah, S.;

Comas, D.; Mehdi, S. Q.; Groop, L.; Vestergaard, E. M.; Imtiaz, F.; Rashed, M. S.; Meyer, B.; Troelsen, J.;Peltonen, L. (2008). Independent introduction of two lactase persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. Am. J. Hum. Genet., 82: 57–72**.**

Ershow, A. G. (2009). Environmental Influences on Development of Type 2 Diabetes and Obesity: Challenges in Personalizing Prevention and Management. J. Diabetes Sci. Technol., 3: 727–734.

Fields, R . D. (2009). New culprits in chronic pain. Sic. AM. 50-58.

Freeman, H. (2006). Cox RD. "Type-2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. Human Molecular Genetics.,15: 202-209.

Freinkel, N (1980). .; Banting Lecture(1980) Of pregnancy and progeny. Diabetes , 29:1023–1035.

Friedly, L. E. & Philipson, L. H. (2005). Oxidative reactive species in cell injury: Mechanism in diabetes mellitus and therapeutic approaches. Ann. N .Y Acad. Sci. 1066: 136-151**.**

Fresno, M.; Kopf, M. & Rivas, L. (1997). Cytokines and infectious diseases. Immunol Today., 18: 56-58.

Frier, B.M.; Truswell ,A.S.; Shepherd, J.; Delooy, A. and Jung, R. (1999). diabetes mellitus, and nutritional and metabolic diaorders. In: (Haslett C., Chilrevs E.R., Hunter J.A.A. and Boon N.A., eds.), "Davidson's Principles and Practice of Medicine", 8th edition, P: 472, Harcourt Publisher Limited, London.

Frova, C. (2006). Glutathione transferases in the genomics era: new inights

And perspectives. Biomol. Eng., 23: 149-69.

Florez, J. C.; Hirschhorn, J. N. & Altshuler, D. (2003). The inherited basis of diabetes mellitus: Implications for the genetic analysis of complex traits. Annu.

Rev. Genomics. Hum. Genet., 4:257-91.

Fong, D. S.; Aiello, L. P.; Ferris, F. L. & Klein, R. (2004). Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 27:2540–2553.

Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes, 26 : 77-82**.**

Gale, E. A. (2002). The rise of childhood type I Diabetes in the 20th century. Diabete, 51: 3353 - 3361**.**

Ganong, W. F.(1993). Review of medical physiology . 16th ed. Lang Medical publication . California**.**

Garte, S.; Gaspari, L.; Alexandrie, A. K.; Ambrosone, C.; Autrup, H.; Autrup, J. L. (2001). Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 10:1239–48.

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: 501-518.

Ghali, I. & El-Dayem, S. (1990). Prevalence of IDDM among Egyptian school children. Egypt J. Pediatr., 3: 210-4.

Ginter, E. & Simko, V. (2012). Type 2 diabetes *mellitus*, pandemic in 21st century. Adv. Exp. Med. Biol., 771:42-50.

Giugliano, D. Ceriello, A. & Paolisso, G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care, 19: 257-267.

Gowdy, K.; Krantz, Q. T.; Daniels, M.; Linak, W. P.; Jaspers, I. & Gilmour, M. I. (2008). Modulation of pulmonary inflammatory responses and antimicrobial defenses in mice exposed to diesel exhaust**.** Toxicol. Appl. Pharmacol., 229:310–319.

Grant, S. F.; Thorleifsson, G.; Reynisdottir, I.; Benediktsson, R.; Manolescu, A. & Sainz, J. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat. Genet., 38: 320–323.

Groop, L., Forsblom, C., Lehtovirta, M., Tuomi, T., Karanko, S., Nissen, M., Ehrnstrom,B.O., Forsen, B., Isomaa, B., Snickars, B., Taskinen, M.R., (1996). Metabolicconsequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. Diabetes 45, 1585–1593.

Guengerich, F. P. (1992). Characterization of human cytochrome P450 enzymes. FASEB J., 6: 745–748**.**

Gulary, k.; Seda, O. & Sema, A. (2007). Type 1 diabetes-related epidemiological. clinical and laboratory findings. Saudi med. J., :28 :584-589.

Gupta, V.; Khadgawat, R.; Saraswathy, K. N.; Sachdeva, M. P. & Kalla, A. K. (2008). Emergence of TCF7L2 as a most promising gene in predisposition of diabetes type II. Int. J. Hum. Genet. 8: 199-215.

Gutteridge, J. M & Halliwell, B. (1989). Free Radicals in Biology and Medicine, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford,1989

Guyton, A. C. & Hall, J. E. (1996). Textbook of medical physiology 9th ed ., Saunders Co . Philadelphia, U.S.A.

Halliwell, B. & Gutteridge, J. M. (2007). Free radicals in biology and medicine, 4th edn, Oxford University Press, New York, NY, USA**.**

Hani, H.; Ibrahim, T. A.; Othman, A. M. & Lila, M. A. (2010). Isolation, density purification, and *in vitro* culture maintenance of functional caprine islets of Langerhans as an alternative islet source for diabetes study. Xenotransplantation, 17: 469-480.

Hanson, R. L.; Elston, R. C.; Pettitt, D. J.; Bennett, P. H. & Knowler, W. C. (1995). Segregation analysis of non-insulindependent diabetes mellitus in Pima Indians: evidence for a major-gene effect. Am. J . Hum. Genet., 57:160–170.

Harris, M. I.; Cowie, C. C.; Stern, M. P.; Boyko, E. S.; Reiber, G. E. & Bennett, P. H. (1995). Diabetes in America. 2nd edn. Washington DC: US Government Printing Office, (NIH publ. No. 95- 1468).

Harrison, T. A.; Hindorff, L. A.; Kim, H.; Wines, R. C.; Bowen, D. J.; McGrath, B. B. & Edwards, K. L. (2003). Family history of diabetes as a potential public health tool. Am. J. Prev. Med., 24:152 159.

Harvey, A. R. & Champe, C. P. (2009). Diabetes Mellitus. In: Biochemistry. 3rd., Lippincott Williams and Wilkins, (U.S.A) Chapter 25. 335-346

Haskins, K.; Bradley, B. & Powers, K. (2003). Oxidative stress in type 1 diabetes. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1005: 43–54.

Hayes, J. D.; Flanagan, J. U. & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferase. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45: 51-88.

Hayes, J. D. & McLellan, L. I (1999). Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. Free Radic. Res., 31: 273-300.

Hayes, J. D. & Pulford, D. J. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 30:445– 600.

Hayes, J. D & Strange, R. C. (2000). Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. Pharmacology, 61: 154-166

Ho, E. & Bray, T. M. (1999). Antioxidants, NFkappa B activation, and diabetogenesis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 222 : 205 213.

Holt, R. I.; Cockram, C. S.; Flyrbjerg, A. & Goldstein, B. J. (2010). "Text Book of Diabetes".4th ed. Wiley-Blackwell. 25Pp.

Hori, M.; Oniki, K.; Ueda, K. & Goto, S. (2007). Combined glutathione S- transferase T1 and M1 positive genotypes afford protection against type 2 diabetes in Japanese. Pharmacogenomics 8: 1307-1314.

Houstis, N.; Rosen, E. D. & Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. Nature., 440: 944– 948

Imboden, M.; Downs, S. H.; Senn, O.; Matyas, G.; Brandli, O.; Russi, E. W. Schindler, C.; Ackermann-Liebrich, U.;

Berger, W. & Probst Hensch, N. M. (2007) Glutathione s-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. Respir Res., 7: 1-17

IARC (International Agency for Research on Cancer). (2004) . **Tobacco smoking and involuntary smoking;** ARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; IARC: Lyon, France, Vol.83: p1438

International Diabetes Federation: Diabetes Atlas(2003). 2nd edition. Brussels: Gan D, Ed. Belgium

Jakoby, W. B. & Ziegler, D. M. (1990). The enzymes of detoxification. J. Biol. Chem., 265: 20715-20718.

Jamil, K.; Kandula, V.; Kandula, R.; Asimuddin, M; Joshi, S. & Yerra, S. K. (2014). Polymorphism of CYP3A4 2 and eNOS genes in the diabetic patients with hyperlipidemia undergoing statin treatment. Mol. Biol. Rep., 41(10): 6719-6727.

Jayagopal, V.; Kilpatrick, E. S.; Jennings, P. E.; Hepburn ,D. A. & Atkin, S. L. (2003). "Biological variation of homeostasis model assessment-derived insulin resistance in type 2 diabetes". Diabetes Care. 25: 2022–2025**.**

Jin, W. Z. & Patti, E. M. (2009). Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of type2 diabetes. Clinical Scien., 116: 99-111.

Johansen, J. S.; Harris, A. K.; Rychly, D. J. & Ergul, A. (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabet Apr 29; 4:5.

Jones, D. B. & Gill, G. V. (1997). Insulin-dependent diabetes mellitus: an overview. In: Pickup JC, Williams G (eds) Textbook of Diabetes. Blackwell Science Ltd, Oxford

Juronen, E.; Tasa, G.; Veromann, S.; Parts, L.; Tiidla, A.; Pulges, R.; Panov, A. Soovere, L.; Koka, K. & Mikelsaar, A. V. (2000). Polymorphic glutathione S-transferase M1 is a risk factor of primary openangle glaucoma among Estonians. Exp. Eye Res., 71:447-52.

Kahn, C. R.; Flier, J. S. & Bar, R. (1976). The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. N. Engl. J. Med., 294:739-745.

Khan, S. E. (2000). The importance of the B-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Am. J. Med., 108 : 2-8.

Kahn, S. E. (2003) The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia, 46:3–19.

Kajimoto, Y. & Kaneto, H. (2004). Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. Ann. N. Y .Acad. Sci., 1011: 168–176.

Kaprio, J.; Tuomilehto, J.; Koskenvuo, M.; Romanov, K.; Reunanen, A.; Eriksson, J.; Stengard, J.; & Kesaniemi, Y.A. (1992). Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. Diabetologia, 35: 1060–1067.

Karavanaki , K.; Kakleas, K.; Paschali, E.; Kefalas, N.; Konstantopoulos, I .; Petrou, V .; Kanariou, M . &

karayianni, C. (2009). Screening forassociated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) . Horm. Res., 71: 201-206

Katsoynnis, P. G. (1964). The synthesis of the insulin chains and their combination to biologically active material. Diabetes Rev., 13: 339-348.

Keane, K. N.; Cruzat, V. F.; Carlessi, R. de Bittencourt P. I. & Newsholme P. **(2015).** Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and β-Cell Dysfunction. Oxid. Mid. Cell. longev.,: 1- 15.

Keenan, H. A.; Costacou, T.; Sun, J. K.; Doria, A.; Cavellerano, J.; Coney, J.; Orchard, T. J.; Aiello, L. P. & King, G. L. (2007). Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year meda. Diabetes Care, 30: 1995-1997,2007

Ketterer, B.; Harris, J. M.; Talaska, G.; Meyer, D. J.; Pemble, S. E. & Taylor J. B. (1992). The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer. Environ Health Perspect, 98:87-94.

Keku TO, Millikan RC, Martin C, Rahkra-Burris TK, Sandler RS (2003). Family history of colon cancer: what does it mean and how is it useful? *Am J Prev Med*; 24: 170-176 [PMID: 12568823 DOI: 10.1016/S0749-3797(02)00590-1]

Khalilzadeh, S.; Afrand, M. H.; Froozan- Nia, S. K. & Sheikhha, M. H. (2014). Evaluation of Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) deletion polymorphism on type 2 diabetes mellitus risk in a

sample of Yazdian females in Yazd, Iran. Electronic physician., 6: 856- 862

Khan, M. M. (2008). Role of cytokines. In: Khan MM, editor. Immunopharmacology. Amsterdam: Elsevier. : 33-59.

Knowler, W. C.; Barrett-Connor, E. & Fowler, S. E. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 346: 393–403**.**

Kobberling, J. & Tillil, H. (1982). Empirical risk figures for first-degree relatives of non-insulin dependent diabetics. The Genetics of Diabetes Mellitus; Academic Press: London, UK, 1982; . 201–209**.**

Kopp, W. (2005). Role of high-insulinogenic nutrition in the etiology of gestational diabetes mellitus. Med. Hypotheses, 64: 101-103.

Kowluru, R. A. & Chan, P. S. (2007). Oxidative stress and diabetic retinopathy. Exp Diabetes Res 2007;1-12

Kroder, G.; Bossenmaier, B. & Kellerer, M. (1997). Tumor necrosis factor-alpha and hyperglycemia-induced insulin rsistance: evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. J. Clin. Invest., 97: 1471-1477.

Kühl, C. (1991). Aetiology of gestational diabetes. Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 5: 279-292.

Kujalov, V.; Lukas, E.; Sperlingov, I.; & Frantik, E. (1979). Glucose tolerance and occupational exposure to carbon disulphide. Lancet., 313: 664pp.

Kunkel, S. L.; Chensue, S. W.; Colletti, C.; Standiford, T.; Luckacs, N. & Strieter, R. M. (2000). Cytokine networks and

leukocyte recruitment In: Cytokines in Pulmonary Disease: Infection and Inflamma-tion. Lung Biology in Health and Disease. Eds: Nelso S, Martin TR, Dekker M Inc, *New York*, NY 19-35.

Law, E.; Lu, S.; Kieffer, T. J.; Warnock, G. L.; Ao, Z.; Woo, M. & Marzban, L. (2010). Differences between amyloid toxicity in alpha and beta cells in human and mouse islets and the role of caspase-3. Diabetologia, 53: 1415 1427.

Lazar, M. A. (2005). How obesity causes diabetes: not a tall tale?. Science, 116: 99- 111.

Ledermann, H. M. (1995). Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed?. Lancet, **345**:p 648.

Lee, D. H.; Lee, I. K.; Song, K.; Steffes, M.; Toscano, W.; Baker, B. A.; Jacobs, D. R. (2006). A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. Diabetes Care. 29:1638- 1644**.**

Lee, J. H.; Haselkorn, T.; Borish, L.; Rasouliyan, L.; Chipps, B. E. & Wenzel S. E. (2007). Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult- to-treat asthma: insights from the TENOR Study. Chest., 132: 1882- 1889

Lehtovirta, M.; Tuomi, T.; Karanko, S.; Nissen, M.; Ehrnstrom, B. O.; Forsen, B.; Isomaa, B.; Snickars, B.; Taskinen, M. R.(1996). Metabolic consequences of a family history of

NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. Diabetes, 45: 1585–1593.

Lehtovirta, M.; Tuomi, T.; Karanko, S.; Nissen, M.; Ehrnstrom, B. O.; Forsen, B.; Isomaa, B.; Snickars, B.; Taskinen, M. R.(1996). Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. Diabetes, 45: 1585–1593.

Li, R.; Boerwinkle, E; Olshan, A. F.; Chambless, L. E.; Pankow, J. S. & Tyroler, H. A. (2000). Glutathione S-transferase genotype as a susceptibility factor in smoking-related coronary heart disease. Atherosclerosis, 149: 451-462

Lieberman, L. S. (2003). Dietary, evolutionary, and modernizing influences on the prevalence of type 2 diabetes. Annu. Rev. Nutr. 23:345–377.

Linda, S. G.; William, H. H. & Smith, P. J. (1995). Mortality in Non-Insulin- Dependent Diabetes[A]. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. Bethesda 2nd edition. NIH Publication NO.9521468

Liu, H.; Wang, H.; Shenvi, S.; Hagen, T. M.; & Liu, R. M. (2004). Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. Annals of the New York Academy of Sciences, 1019: 346–349**.**

Liu, Y. Z.; Dvornyk, V.; Lu, Y. & Shen, H. (2005). A novel pathophysiological mechanism for osteoporosis suggested by an *in vivo* gene expression study of circulating monocytes. J. Biol. Chem., 12: 29011–29016.

Ludvigsson, J. F.; Andersson, E. & Ekbom A. (2011). External review and validation of the Swedish national inpatient register. BMC public health. 11:1-16**.**

Lynch, S. M.; Vrieling, A.; Lubin, J. H.; Kraft, P.; Mendelsohn, J. B. & Hartge, P. (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer: A pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. Am. J. Epidemiol., 170: 403 413.

Lyssenko, V.; Jonsson, A.; Almgren, P.; Pulizzi, N.; Isomaa, B.; Tuomi, T.; Berglund, G.; Altshuler, D.; Nilsson, P. & Groop, L. (2008). Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 359: 2220–2232.

Malecki, T. M. (2005). Genetics of type 2 diabetes mellitus. ." Diabetes Research and Clinical Practice : 68; 10- 21

Matschinsky, F. M.; Landgraf, R.; Ellerman, J. & Kotler-Brajtburg, J. (1972) Glucoreceptor mechanisms in islets of Langerhans. Diabetes, 21: 555-569.

Maritim, A. C.; Sanders, R. A. & Watkins, J. B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. J. Biochem. Mol. Toxicol., 17: 24-38.

Marty, C.; Misset, B. & Tamion, F. (1994). Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. Crit. Care. Med., 22: 673–9

Mannervick, B.; Awasthi, Y. C.; Board, P. G.; Hayes, J. D.; Di Ilio, C.; Ketterer, B.; Listowsky, I.; Morgenstern, R.; Muramapsu, M. & Pearson W. R. (1992). Nomenclature for human glutathione transferases. Biochem J., 282: 305–306.

Manson, J. E.; Rimm, E. B. & Stampfer, M. J. (1991). Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. Lancet, 338: 774-778.

Mark, A. S. (2000). Diabetes Mellitus . In: Nelson Textbook of Paediatric (16th) by Richard B, Robert MK , Waldo EN and Victor CV III, W.B. Saunder: 390- 408.

Masetti, S.; Botto, N.; Manfredi, S. & Colombo, M. G. (2003). Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk. J. Mol. Med., 81: 488-494.

McCarthy, M. I. & Hattersley, A. T. (2008) Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. Diabetes 57: 2889-2898.

McIlwain, C. C.; Townsend, D. M. & Tew, K. D. (2006). Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. Oncogene, 25: 1639–1648.

Meyer, D. J.; Coles, B.; Pemble, S. E.; Gilmore, K. S.; Fraser, G. M. & Ketterer B. (1991). Theta, a new class of glutathione transferases purifi ed from rat and man. Biochem J., 274:409-414.

Meyer, M.; Schreck, R.; Baeuerle, P. A. (1993). H2O2 and antioxidants have opposite effects on activation of NF-kappa B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. EMBO J., 12: 2005–2015.

Meigs, J. B.; Cupples, L. A & Wilson, P. W.(2000). Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes, 49:2201–2207.

Metzger, B. E.; Lowe, L. P.; Dyer, AR.; Trimble, E. R.; Chaovarindr, U.; Coustan, D. R.; Hadden, D. R.; McCance, D. R.; Hod, M.; McIntyre, H. D.; Oats, J. J.; Persson, B.; Rogers, M. S. & Sacks, D. A. (2002). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N. Engl. J. Med. 358: 1991–2002.

Metzger, B. E.; Buchanan, T. A.; Coustan, D. R. & de Leiva, A. (2007). Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes Care, 30: 251-260**.**

Moasser, E.; Kazemi-Nezhad, S. R.; Saadat, M. & Azarpira, N. (2012). Study of the association between glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) polymorphisms with type II diabetes mellitus in southern of Iran. Mol. Biol. Rep. 39:10187-10192.

Mohamed-Ali, V.; Pinkney, J. H. & Coppack, S. W. (1998). Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ., Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 22: 1145–1158.

Moller, D. E & Flier, J. S. (1991). Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications. N. Engl. J. Med., 325:938-948

Moon, J. H.; Kwak, S. H.; Jung, H. S. & Choi, S. H. (2015). Weight Gain and Progression to Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab., 100: 3548-3555.

Moore, K. R.; Harwell, T. S.; McDowall, J. M.; Helgerson, S. D. & Gohdes, D. (2003). Three-year prevalence and incidence of diabetes among American Indian youth in Montana and Wyoming, 1999 to 2001. J. Pediatr., 143: 368- 371.

Morihar, A.; Oka, T. & Truzuki, H. (1979). Semi synthesis of human insulin by trypsin-catalyzed replacement of Ala-B30 by Thr in porcine insulin. Nature., 280: 412-423

Morrow, J. D.; Frei, B.; Longmire, A. W.; Gaziano, J. M.; Lynch, S. M.; Shyr, Y.; Strauss, W. E.; Oates, J. A.; & Roberts, L. J. (1995). Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2- isoprostanes) in smokers as a cause of oxidative damage. N. Engl. J. Med., 332 1198– 1203**.**

Mosser, E.; Nezhad, S. R.; Saadat, M. & Azarpia, N. (2012) Study of the association between glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) polymorphisms with type II diabetes mellitus in southern of Iran. Mol. Biol. Rep., 39: 10187-10192.

Mtiraoui, N.; Ezzidi, I.; Kacem, M.; Ben Hadj Mohamed, M.; Chaieb, M.; Haj Jilani, A. B.; Mahjoub, T. & Almawi, W. Y. (2009). Predictive value of interleukin-10 promoter genotypes and haplotypes in determining the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients. Diabetes Metab. Res. Rev., 25: 57-63.

Nacol, S.; Coudert, B.; Closetti, P.; Riedinger, J. & Brunet, P.(1999). Glutathione – s – Transpherase M1null genotype lack of association with tumor charcracteristics and survival in advanced breast cancer. Breast cancer Res., 1: 81–87.

Nan, h. M.; Kim, H.; Lim, H. S.; Choi, J.; Kawamoto, T.; Kang, J. W.; Lee, C. H.; Kims, Y. D. & Kwon, E. (2001). Effect of occupation, life style and genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 on urinary 1-

hydroxy Pyrene and 2-naphthol concentrations. Carcinogenesis, 22: 787- 793.

Nakajima, T. & Aoyama, T. (2000). Polymorphism of Drug-Metabolizing Enzymes in Relation to Individual Susceptibility to Industrial Chemicals. Ind. Health, 38:143-152.

Naslafkih, A. & Sestier, F. (2003) .“Diabetesmellitus related morbidity, risk of hospitalization and disability,” J. Insurance Med., 35: 102–113.

Nath, K. A.; Grande, J.; Croatt, A.; Haugen, J.; Kim, Y.; Rosenberg, M. E. (1998). Redox regulation of renal DNA synthesis, transforming growth factor- beta1 and collagen gene expression. Kidney Int., 53: 367–381

Ndisang, J. F. & Jadhav, A. (2009). Heme oxygenase system enhances insulin sensitivity and glucose metabolism in streptozotocininduced diabetes. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 296: 829–841.

Neel, J. V. (1976). Diabetes Mellitus — A Geneticist’s Nightmare. In The Genetics of Diabetes Mellitus,

Newsholme, P.; Rebelato, E.; Abdulkader, F.; Krause, M.; Carpinelli, A.; & Curi, R. (2012). Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defenses, and beta-cell function: a critical role for amino acids. J. Endocrinol., 214: 11–20.

Nolan, C. J. & Prentki, M. (2008). The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. Trends Endocrinol. Metab., 19: 285-291.

Notkins, A. L. & Lernmark, A. (2001) . Autoimmune type 1 diabetes resolved and unresolved issues. J. clin. invest., 108:1247-1252.

Nowier, S. R.; Kashmiry, N. K.; Abdel Rasool, H. A.; Morad, H. & Ismail, S. (2009). Association of Type 2 Diabetes Mellitus and Glutathione S Transferase (GSTM1 and GSTT1) Genetic Polymorphism**.** Res. J. Med. Scien., 4:181-188.

Oberg, B. P.; McMenamin, E.; Lucas, F. L.; McMonagle, E.; Morrow, J.; Ikizler, T. A. & Himmelfarb, J. (2004). Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chroni kidney disease. Kidney Int., 2 65: 1009-1016.

Oke, B.; Akbas, F.; Agdin, M. & Berkan, H. (1998). *GSTT1* null genotype frequency in a Turkish population. Arch. Toxicol., 77: 454-455.

Oliveira, A.L.; Rodríguez, F.O. & Santos, R. E. (2010). GSTT1, GSTM1, and GSTP1 Polymorphisms and Chemotherapy Response in Locally Advanced Breast Cancer. Genet. Mol. Res., 9: 1045-1053.

Olsen, W. A. & Rosenberg, I. H (1970). Intestinal transport of sugar and amino acids in diabetic rats. J. Clin. Invest., 49: 96-105.

Opara, E. C. (2002). Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. J. R. Soc. Promot. Health. 122: 28-34**.**

Oscarson, M.; Alexandrie, A. K.; Seidegård, J.; Evans, D. A.; Rannug, A. & Ingelman-Sundberg, M. (1997). Characterization of human Glutathione S- transferase Mcluster

containing a duplicated *GSTM1* gene that causes Uitrarapid enzyme activity. Mol. Pharmacol., 52 : 958- 965

Osterby, R. (1993). Renal pathology in diabetes mellitus .Curr. Opin. Nephrol. Hypertention., 2:475-483**.**

Paneni, F. Costantino, S. & Cosentino, F. (2014). Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. Curr. Atheroscler Rep., 16: 414-419**.**

Park, Y.; 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. Arch. Intern. Med., 163:427–436.

Patlak, M. (2002) New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. FASEB J., 16: 1853**.**

Paul, W. E.; Kishimoto, T.; Melchers, F.; Metcalf, D. & Mosmann, T. (1992). Nomenclature for secreted regulatory proteins of the immune system (interleukins). WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee on Interleukin Designation. Clin. Exp. Immunol., 88: 367.

Pearson, W. R.; Vorachek, W. R.; Xu, S. J.; Berger, R.; Hart, I.; Vannais, D. & Patterson, D. (1993). Identification of class-mu glutathione transferase genes *GSTM1-GSTM5* on human chromosome. Am. J. Hum. Genet. 53: 220– 233.

Pemble, S.; Schroeder, K. R.; Spencer, S. R.; Meyer, D. J.; Hallier, E. & Bolt, H. M. (1994). Human glutathione *S*-transferase _ (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. Biochem. J., 300: 271–276.

Pereira, E. C.; Ferderbar, M. C.; Bertolami, A. A.; Faludi, O.; Monte, H. T.; Xavier, T. V.; Pereira, D. S. & Abdalla, D. S. (2008). Biomarkers of oxidative stress and endothelial dysfunction in glucose intolerance and diabetes mellitus. Clin. Biochem. 41: 1454-1460.

Pettitt, D. J.; Aleck, K. A.; Baird, H. R.; Carraher, M. J. Bennett, P. H.; Knowler W. C. (1988). Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. Diabetes, 37:622–628.

Pettitt, D. J. & Knowler, W. C. (1998). Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breastfeeding in Pima Indians. Diabetes Care, 21: 138–141.

Pickup, J. C.; Chusney, G. D. & Thomas, S. M. (2000). Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. Life Sci., 67:291–300.

Pierce, M.; Keen, H. & Bradley C. (1995). Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes. Diabet Med., 12: 6–13

Pinero, P. A. & Raskin, P. (2001). Complications. J. Diabet., 15: 328-35.

Pinheiro, D. S.; Rocha- Filho, C. R.; Mundim, C. A., Junior Pde, M.; Ulhoa, C. J. Reis, A. A. & Ghedini, P. C. (2013). Evaluation of Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Deletion Polymorphisms on Type-2 Diabetes Mellitus Risk. PloS One. 8:1-5.

Pinsky, M. R.; Vincent, J. L. & Deviére, J. (1993). Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ failure and mortality. Chest 103: 565–575.

Pitocco, D.; Tesauro, M.; Alessandro, R.; Ghirlanda, G.; & Cardillo, C. (2013). Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. Inter. J. Molec. Scien., 14: 21525–21550**.**

Pitocco, D.; Zaccardi, E.; DIistasio, F.; Romitelli, S. A.; Santini, C.; zuppi, G. & Ghirlanda, G. (2010). Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. Rev. Diabet. Stud. 7: 15-25.

Polak, M. & Shield, J. (2004). Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. Semin Neonatol, 9: 59– 65.

Poulton J, Luan J, Macaulay V, Hennings S, Mitchell J, Wareham NJ (2002). Type 2 diabetes is associated with a common mitochondrial variant: evidence from a population-based case-control study. Hum Mol Genet.;11:1581-3.

Pollack, M. & Leeuwenburgh, C. H. (1999). Molecular mechanisms of oxidative stress in aging: free radicals, aging, antioxidants and disease. In Handbook of Oxidants and Antioxidants in exercise. 881-923

Polonsky, K. S.; Given, B. D. & Hirsch, E. T. (1988a). Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. J. Clin. Invest.,81:435-441**.**

Porojan, M. D.; Bala, C.; Ilies, R.; Catana, A.; Popp, R. A. & Dumitrascu, D. L. (2015). Combined glutathione transferase M1/T1 null genotypes is associated with type 2 diabetes mellitus. Clujul Medical, 88: 159-163.

Pugliese, A. & Eisenbarth, G. S. (2007). Human Type 1 Diabetes Mellitus: Genetic Susceptibility and Resistance. In Type1 Diabetes: Molecular, Cellular, and Clinical Immunology. 3rd ed., G.S. Eisenbarth, K.J. Lafferty. New York. 134- 152**.**

Reaven, G. M. (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiological reviews., 75:473-486

Rebrin, I. & Sohal, R. S. (2008). Pro-oxidant shift in glutathione redox state during aging. Advanced Drug Delivery Reviews, 60: 1545–1552.

Ris, C. (2007) . U.S. EPA health assessment for diesel engine exhaust: a review. Inhal. Toxicol., 19 :229–239.

Roman,A.,Melellan,M.O.,Anna,K.A.,JanericS.,DavidA. &Price , E.

(1997). Agneta Rannug and Magnus Ingelman – Sundbery

Robertson, R. P.; Harmon, J.; Tran, P. O. & Poitout, V. (2004). Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes, 53: 119–124.

Rahman,M.M.& Laher, I.(2007). Structural and functional alteration

of blood Vessels caused by cigarette smoking : An overview of molecular mechanisms. Curr Vasc Pharmacol 5: 276-292

Robertson, R. P.; Harmon, J.; Tran, P. O.; Tanaka, Y. & Takahashi, H. (2003) Glucose Toxicity in β-Cells: Type 2 Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection. Diabetes, 52: 581-587.

Rosen, P.; Nawroth, P. P.; King, G.; Moller, W. Tritschler, H. J. & Packer, L. (2001). The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: A summary

of a Congress Series sponsored by UNESCO MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. Diabetes Metab. Res. Rev., 17: 189-912.

Rosenbloom, A. L.; Joe, J. R.; Young, R. S. & Winter, W. E. (1999). Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care, 22: 345-354

Rossini, A.; Rapozo, D.C. & Soares, S. C. (2007). Polymorphism of *GSTP*

and *GSTT1* but not of CYO2A6,CYP2E1 or *GSTM1* , modify the risk of esopharyngeal cancer in western population . Carcinogenesis, 28: 2537 – 2542.

Ramprasath T, Senthil Murugan P, Prabakaran AD, Gomathi P, et al. (2011). Potential risk modifications of *GSTT1, GSTM1* and *GSTP1* (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 407: 49-53.

Sambrook, j.; Fritsch, E. F. & Maniatis, T. (1989). Molecular cloning Cold spring harbor laboratory press New York.

Schefler, W. C. (1980). statstic for the biology science. Addision, Wesley publication company California .

Seidegard, J.; Vorachek, W. R.; Pero, R. W. & Pearson, W. R. (1988). Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 85: 7293–7297.

Sinha, N. & Dabla, P. K. (2015). Oxidative stress and antioxidants in hypertension - a current review. Curr. Hypertens. Rev., 11: 132-142.

Smith, A. F. & Beckett, G. J. (2000). Lecture notes on clinical Biochemistry, 6th ed. Blackwell Scientific Ltd, Oxford,UK,pp:546

Saadat, M. & Dadbine-Pour, A. (2005). Influence of polymorphism of glutathione S-transferase M1 on systolic blood pressure of normotensive individuals. Biochem. Biophys. Res. Commun., 326: 449-454.

Saadat, M.; Farhud, D. D. & Saadat, I. (2001). Frequency of Glutathione STransferase M1(*GSTM1*) and *GSTT1* nill genotypes in Fars Population (South of Iran). Iranian J. Pupl. Health, 30: 83-86.

Sadi, G.; Irtem, D. I. & Gűray, T. (2013). Regulation of glutathione S-transferase Mu with type 1 diabetes and its regulation with antioxidants. Turk. J. Biochem., 38: 106-114.

Saenger , P.; Czernichow, P.; Hughes, I.; & Reiter, E. O. (2007). Small for gestational age: short stature and beyond," Endocrine Reviews, 28: 219–251.

Salama, S. A.; Au, W. W.; Hunter, G. C. & Sheahan, R. G. (2002). Polymorphic metabolizing genes and susceptibility to atherosclerosis among cigarette smokers. Environ. Mol. Mutagen., 40: 153 160.

Saltiel, A. R. & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature., 414: 799-806**.**

Savitz, D. A.; Janevic, T. M.; Engel, S. M. & Kaufman, J. S. (2008). Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995- 2003. BJOG 115: 969-978.

Schaffer, S. W.; Jong, C.J. & Mozaffari, M.(2012). Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: Unifying hypothesis of diabetes revisited. Vascul. Pharmacol., 57, 139-149

Schmidt, M. I.; Duncan, B. B.; Reichelt, A. J.; Branchtein, L.; Matos, M. C.; Costa e Forti, A.; Spichler, E. R.; Pousada, J. M.; Teixeira, M. & Yamashita, T. (2001). Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care, 24: 1151-5.

Sendag, F.; Terek, M. C.; Itil, I. M.; Oztekin, K. & Bilgin, O. (2001). Maternal and perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus as compared to nondiabetic controls. J. Reprod. Med., 46: 1057–1062.

Seidegard, J.; Vorachek, W. R.; Pero, R. W. & Pearson, W. R. (1988). Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 85: 7293- 7297.

Sella, T.; Shalev, V.; Elchalal, U. & Chovel-Sella, A. (2013). Screening for gestational diabetes in the 21st century: a population-based cohort study in Israel. J. Matern. Fetal Neonatal Med., 26: 412-416.

Seshiah,V.; Sahay, B. K.; Das, A. K.; Shah, S.; Banerjee, S.; Rao, P. V.; Ammini, A.; Balaji, V.; Gupta, S.; Divakar, H.; Misra, S.& Thanawala, U. (2009). Gestational diabetes mellitus—Indian guidelines. J. Indian. Med. Assoc., 107, 799–806.

Shaikh, M. K.; Devrajani, B. R.; Shaikh, A.; Shah, S. A.; Shaikh, S. & Singh, D. (2012). Plasma homocysteine level in patient with diabetes mellitus. World applied Sciences Journal, 16: 1269-1273.

Sheehan, D.; Meade, G.; Foley, V. M. & Dowd, C. A. (2001). Structure, function and evolution of glutathione transferase: implications for classification of non- mammalian members of an ancient enzyme superfamily. Biochem. J., 360: 1– 16

Shikano, M.; Sobajima, H. & Yoshikawa, H. (2000). Usefulness of a highly sensitive urinary and serum IL-6 assay in patients with diabetic nephropathy. Nephron. 85: 81–85.

Shi, X.; Cai, Q.; Zou, M. & Shen, Y. (2014). Correlation between TCF7L2 gene polymorphism and genetic susceptibility in women with gestational diabetes mellitus. Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi., 49: 588-593.

Skyler, J. S.; Krischer, J. P.; Wolfsdorf, J.; Cowie, C.; Palmer, J. P.; Greenbaum, C.; Cuthbertson, D.; Rafkin-Mervis, L. E.; Chase, H. P. & Leschek, E. (2005). Effects of Oral Insulin in Relatives of Patients with Type 1 Diabetes: The Diabetes Prevention Trial—Type 1. Diabetes Care, 28: 1068- 1076.

Sorensen, A. R. & Sorensen, E. (1983). Human insulin (Novo): chemistry and characteristics. Diabetes Care., 6 : 4-6.

Sotgia, F.; Martinez-Outschoorn, U. E. & Lisanti, M. P. (2011). Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? BMC Med., 9: 62.

Soto-Quintana, O.; Cabrera-Galeana, P.; Téllez-Trevilla, G. & Barrera-Franco, J. L. (2011). Relationship of polymorphisms of glutathione S-transferase *GSTT1* and *GSTM1* with the response to chemotherapy in Mexican women with advanced breast cancer. J. C. T., 2: 354-361.

Stadler, K. (2012). Oxidative stress in diabetes. Adv. Exp. Med. Biol., 771: 272–287.

Stirban, A. (2014). Microvascular dysfunction in the context of diabetic neuropathy. Cur. Diab. Rep. 14: 541.

Straub, S. G & Sharp, G. W. (2002). Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion. Diabetes Metab. Res. Rev., 18:451–463.

Stucker, I.; de Waziers, I.; Cenée, S.; Bignon, J.; Depierre, A. & Milleron, B.

(1999). *GSTM1*, smoking and lung cancer: a case-control study. Int. J. Epidemiol., 28: 829–35.

Sturchio, E.; Ficociello, B.; Minoia, C.; Biamonti, G.; Signorini, S.; Moccaldi, A.; Imbriani, M. (2008). Gene expression and environmental exposure to xenobiotics: Overview and applications. G. Ital. Med. Lav. Ergon., 30: 101– 114.

Sliwinska-Mosson, M.; Milnerowicz, H.; Jabonowska, M.; Milnerowicz, S.; Nabzdyk, S. & Rabczynski. J. (2012). The effect of smoking on expression of IL- 6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology, 12: 295 304

Speakman, J. R. & O'Rahilly, S. (2012) Fat: an evolving issue. Dis. Model. Mech. 5:569–573.

Tang, S. T.; Wang, C. J.; Tang, H. Q.; Zhang, Q. & Wang, Y. (2013). Evaluation of glutathione S-transferase genetic variants affecting type 2 diabetes susceptibility: A meta-analysis. Gene, 530: 301-308.

Taniguchi, T.; Koido, Y. & Aiboshi, J. (1999). Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit. Care. Med. 27:1262–4.

Taplin, C. E. & Barker, J. M. (2008). Autoantibodies in type 1 diabetes. Autoimmunity, 41:11-18**.**

Teuscher, A. (2007). The history of insulin. In: Insulin – a voice for choice. Basel: Karger, 10-13.

Their, R.; Lewalter, J.; Kempkes, M.; Selinski, S.; Brüning, T. & Bolt, H. M. (1999). Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. Arch Toxicol ., 73: 197- 202.

Therond, P. (2009). Catabolism of lipoproteins and metabolic syndrome. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care., 12: 366-371.

Thorens, B. (2001). GLUT2 in pancreatic and extra-pancreatic gluco-detection (review). Mol. Membr. Biol.. 18:265-273.

Tiedge, M.; Lortz, S.; Drinkgern, J. & Lenzen, S. (1997). Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. Diabetes, 46: 1733-1742.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.*;344:1343–1350.

Tomkin, G. H. (2008) The intestine as a regulator of cholesterol homeostasis in diabetes. Atheroscler., 9:27 32.

Tryggestad, J. B. & Willi, S. M. (2015). Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial. J Diabetes Complications. 29: 307–312**.**

Tuomi, T.; Groop, L. C.; Zimmet, P. Z.; Rowley, M. J.; Knowles, W.; Mackay, I. R. (1993). Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes. 42: 359-362

Turko, I. V.; Marcondes, S. & Murad, F. (2001). Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacid CoAtransferase. Am J Physiol Heart Circ. Physiol., 281: 2289-2294.

Turkanoglu, A.; Demirdogen, B. C.; Demirkaya, S.; Bek, S. & Adali, O. (2010). Association analysis of GSTT1, GSTM1 genotype polymorphisms and serum total GST activity with ischemic stroke risk. Neurol. Sci., 31: 727-734**.**

Unger, R. H. (1995). Perspectives in Diabetes. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implication. Diabetes., 44: 863-870.

Unger, R. H.; Eisentraut, A. M. & Madison, L. L. (1963). The effects of total starvation upon the levels of circulating glucagon and insulin in man. J. Clin. Invest., 42: 1031-1039.

Vander, Z. M. (2000). Medical diseases complicating pregnancy. In: Campbell S,

Lees S, editors. Obstetrics by Ten Teachers. Seventh ed. London; Arnold. P p: 247 - 250

Vargas, R. & Repke, J. T. (2010). Ural SH. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. Rev Obstet Gynecol, 3: 92–100**.**

Vega-Lopez, S.; Devaraj, S. & Jialal, I. (2004). Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. J . Investig. Med., 52: 24-32.

Verge, C. F.; Gianani, R.; Kawasaki, E.; Yu, L.; Pietropaolo, M., Jackson, R. A.; Chase, H. P. & Eisenbarth, G. S. (1996). Prediction of Type 1 Diabetes in First-Degree Relatives Using a Combination of Insulin, GAD, and ICA512- bdc/IA-2 Autoantibodies. Diabetes, 45: 926-933.

Vinay, K.; Ramzi , S. and Stanley , L. (2003). Basic pathology . W. B. Saunders Company. USA., P. 641 – 642**.**

Vincent, M.; Russell, J. W.; Low, P. & Feldman, E. L. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocrine Reviews, 25, 612–628**.**

Volcik, K. A.; Barkley, R. A., Hutchinson, R. G. (2006). Apolipoprotein E polymorphisms predict low density lipoprotein cholesterol levels and carotid artery wall thickness

but not incident coronary heart disease in 12,491 ARIC study participants. Am. J. Epidemiol., 164: 342–348.

Walter, J. B.; Talbot, I. C.; Garadner, H. A.; Halloran, P. F.; Zucherman, M.; Bird, A. & Forbes, A. (1996). General pathology 7th ed Churchill Livingstone , London , U.K., 591-690

Wang, G.; Zhang, L. & Li, Q. (2006). Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. Biochem. Biophys. Res. Commun. 341: 310–313.

Wang , P.; Fiaschi-Taesch, N. M.; Vasavada, R. C.; Scott, D. K.; Garc´ıa- Oca˜na, A. & Stewart, A. F. (2015). Diabetes mellitus— advances and challenges in human beta-cell proliferation. Nat. Rev. Endocrinol., 11: 201– 212.

Waterfield, T. & Gloyn, A. L. (2008). Monogenic ß-cell dysfunction in children: clinical phenotypes, genetic etiology and mutational pathways. Pediatr Health 2: 517- 532**.**

West, J. C. (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. Diabet. Med., 17: 171- 180**.**

White, P. (1949). Pregnancy complicating diabetes. Am. J . Med., 7: 609–616.

Wilce, M. C. & Parker, M. W. (1994). Structure and function of glutathione S- transferases. Biochim. Biophys. Acta., 1205: 1-18**.**

Wilson, A. G.; Symons, J. A.; McDowell, T. L.; McDevitt, H. O. & Duff, G. W. **(1997).** Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc**.** Nat. Acad. Sci. USA., 94: 3195- 3199.

Wilson, M. H.; Grant, P. J. Hardie, L. J. & Wild, C. P. (2000). Glutathione S- transferase M1 null genotype is associated with a decreased risk of myocardial infarction. FASEB J. 14: 791-796.

Wu, W.; Peden, D. B. & Diaz-Sanchez, D. (2012). Role of GSTM1 in resistance to lung inflammation. Free Radic. Biol. Med., 53:721–729.

WHO, (World Health Organization) 2003. Screening for Type 2 diabetes. Report of a WHO and diabetes Federation Meeting. Geneva: Marketing and Dissemination, World Health Organization.

Neel, J.V. (1976). Diabetes Mellitus — A Geneticist's Nightmare. In The Genetics of Diabetes Mellitus, W. Creutzfeldt, J. Ko¨bberling, .and J.V. Neel, eds

(Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 1–11.

Wolff, S. P. & Dean, R. T. (1987). Glucose autoxidation and protein modification: the potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. Biochem. J., 245: 243 –250.

Wolff, T. and Ready, D. F. (1991). Cell death in normal and rough eye mutants

of *Drosophila*. *Development* **113**, 825-839

Xie, Y.; Zhou, X.; Chen, L.; Zhang, Z.; Wang, C.; Gu, X.; Wang, T.; Peng, X.; Yang, G. (2015). Cloning and characterization of a novel sigma-like glutathione S-transferase from the giant panda parasitic nematode, Baylisascaris schroederi. Parasit. Vectors, 8, 44.

Xu, S. J. & Pearson W. R. (1996). Characterization of the polymorphic human classmu GSTM1–0 deletion, in *Glutathione S-Transferases: Structure, Function and Clinical Implications* (N. P. E. Vermeulen, G. J. Mulder, H. Nieuwenhuyse, W. H. M. Peters, and P. J. Van Bladerer, eds.). Taylor & Francis Ltd., London, 227–238 .

Yalin, S.; Hatungil, R.; Tamer, L.; Ates, N. A.; Dogruer, N.; Yildirim, H.; Karakas, S. & Atik, U. (2007). Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Turkish patients with diabetes mellitus, Cell Biochem. Funct., 25: 509–513.

Yildirim, O., N.A. Ateº, L. Tamer, O. Oz, A.Yilmaz , U. Atik, H. Camdeviren, (2005). May glutathione S-transferase M1 positive genotype afford protection against primary open-angle glaucoma? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Apr., 243(4): 327-33. Epub 2004 Nov 17.

Yang, Y.; Kao, M. T; Chang, C. C.; Chen, C. M.; Tsai, J. J. & Chang, J. G. (2004). Glutathione S-transferase T1 deletion is a risk factor for developing end-stage renal disease in diabetic patients. Int. J. Mol. Med., 14: 855-859**.**

Yazdanpanah, L.; Nasiri, M. & Adarvishi, S. (2015). Literature review on the management of diabetic foot ulcer. World J Diabetes, 6: 37–53.

Zia, M. A. ; Aslam, M.; Jafri, S. & Ahmed, I. (2012). Enzyme based self - prepared kit to measure the glucose concentration in comparison with standard kit. World Applied Science Journal. 19:70-76.

Zídek, Z.; Anzenbacher, P. & Kmonickoval, E. (2009) Current status and challenges of cytokine pharmacology. Br. J. Pharmacol.; 157: 342- 361.

Zimmet, P. Z. (1995) The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Diabetes Care, 18: 1050-1064.

Zimmer, S.; Pollard, V.; Marshall, G. D.(1996). Effects of endotoxin on the Th1/Th2 response in humans. Journal of Burns Care Rehabilitation 17:491–6.