



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

تقييم العلاقة بين بعض التغيرات الفسلجية وتعدد الأشكال الوراثية للجين *CYP2D6(rs-1065852)* ومخاطر الإصابة بالسكري النوع الثاني

بحث مُقدّم

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة ديالى كجزء من متطلبات نيل

درجة الدبلوم العالي في علوم الحياة

من قبل الطالبة

حمدية محمد جاسم

بكالوريوس علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة الموصل

2000

بإشراف

أ. د عمار أحمد سلطان

The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Diyala
College of Education for Pure Sciences
Department of biology



**Evaluation of the relationship between some
physiological parameters,genetic polymorphism of
*CYP2D6(rs1065852)*gene and type 2 diabetes risk**

Report submitted to

The concil of College of Education for pure Science-Diyala
university as a Partial Fulfillment of the Requirements for the

Degree of

Higher diploma of Science in biology

by

Hamdiya Mohammed Jassim

B.Sc.Biology/College of Education for Pure Sciences/University of

AlMosul 2000

Supervised by

Professor

Prof. Dr. Ammar Ahmed Sultan

2023

1445

1- المقدمة Introduction

مرض السكري (Diabetes mellitus (DM) هو مرض مزمن يحدث عندما لا ينتج البنكرياس ما يكفي من الأنسولين أو عندما لا يتمكن الجسم من استخدام الأنسولين بشكل فعال ، أو ارتفاع السكر في الدم ، أو زيادة نسبة السكر في الدم ، هو تأثير شائع لمرض السكري غير المنضبط ويؤدي بمرور الوقت إلى أضرار جسيمة لنظام الجسم ، وخاصة الأعصاب والأوعية الدموية (Witka وآخرون، 2019)، يرتبط ارتفاع السكر في الدم المزمن في مرض السكري بمضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة ذات التعبير النوعي نسبياً التي تؤثر على العينين والكلية والأعصاب، فضلاً عن زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Punthakee وآخرون، 2018)، مرض السكري هو وباء عالمي ، مع تغير الحياة وزيادة السمنة ازداد انتشار مرض السكري في جميع انحاء العالم اذ بلغ معدل الانتشار العالمي لمرض السكر (425 مليوناً) في عام 2017، مع زيادة العمر يزداد انتشار مرض السكري أيضاً اذ يعاني حوالي 25% من السكان فوق سن 65 عاماً من مرض السكري (Carrillo-Larco وآخرون , 2019). ثبت انه عبء عالمي للصحة العامة اذ من المتوقع ان يرتفع هذا الرقم الى (200 مليون) شخص بحلول عام 2040 (Zheng وآخرون , 2018).

يتم تصنيف DM على نطاق واسع الى ثلاثة أنواع حسب المسببات والاعراض السريرية وهم مرض السكري من النوع الأول ، ومرض السكري من النوع الثاني وسكري الحمل وبعض الأنواع الأخرى الأقل شيوعاً من مرض السكري ويشمل السكري احادي الجين والسكري الثانوي (Malek وآخرون , 2019).

يشكل مرض السكري النوع 2 ومضاعفاته مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع انحاء العالم. مرض السكري النوع الثاني معرضون أيضا لأشكال مختلفة من المضاعفات وتشمل ارتفاع ضغط الدم، فرط شحميات الدم، النوبات القلبية، مرض الشريان التاجي، السكتات الدماغية، امراض الأوعية الدموية الطرفية، اعتلال الشبكية واعتلال الكلية والسرطانات (wu وآخرون، 2014).

كشفت التطورات الحديثة في تكنولوجيا الجينوم عن تعدد اشكال النوكليوتيدات المفردة (Single Nucleotide Polymorphism (SNP وهو الشكل الأكثر شيوعاً لتباين تسلسل الحامض النووي بين الليلات (Morgil وآخرون ، 2020)، تشير الأدلة إلى أن تعدد الأشكال الوراثية تلعب دوراً محورياً في التسبب في مجموعة واسعة من الاضطرابات البشرية بما في ذلك السرطانات والسكري واضطرابات القلب والأوعية الدموية وأمراض الكلى والأمراض التنكسية العصبية (Malazy وآخرون ، 2017). يشفر الجين CYP2D6 إنزيمًا مهمًا يشارك في المسارات الأيضية للعديد من الأدوية الشائعة الاستخدام. إنه جين متعدد الأشكال للغاية يحفز التباين بين الأعراق والأفراد في قابلية المرض والاستجابة للعلاج (EL Akil وآخرون، 2022) إنزيم السيتوكروم (D2CYP) هو عضو رئيس في عائلة السيتوكروم P450 الفائقة التي تشترك في إزالة السموم والتمثيل الغذائي لمجموعة واسعة من المركبات الداخلية والخارجية، وكذلك في اضطرابات الهرمونات وهو واحد من أكثر الإنزيمات التي تم استخدامها على نطاق واسع بسبب دوره في استقلاب 25% من جميع الأدوية المستخدمة سريريًا ، بما في ذلك مضادات الاكتئاب المختلفة ، والعديد من المسكنات الأفيونية والأدوية المضادة للسرطان Ingelman-Sundberg (2005).

أهداف الدراسة:

هدفت الدراسة الحالية الى ما يأتي:

- 1 - مقارنة بعض التغيرات الفسلجية والتي تشمل الديموغرافية ومؤشرات وظائف الكلى ومؤشرات الدهون بين مرضى السكري النوع الثاني والاصحاء
- 2 - التحري عن أي طراز وراثي للجين CYP2D6 كعامل وقائي لمرض السكري النوع الثاني واي طراز وراثي كعامل مسبب للمرض.

Summery

The current study included 30 patients with type 2 diabetes from Al-Wafa Specialized Center for Chronic Diseases, which is one of the health institutions affiliated with the Ninawaa Governorate Health Department. Samples were collected from the first of April until the end of June 2023. For comparison, 20 healthy people were taken and considered as a control group to compare with the patient group. The current study included tests of physiological and biochemical indicators from blood serum for both groups. The results of the demographic analysis showed that there were significant differences $P<0.01$ that most patients with type 2 diabetes fell within the age groups of 41-50 (23.33%), 51-60 (26.67%), and > 60 (33.33%), suffering from type 2 diabetes. The patient with type 2 diabetes was overweight (53.33%), obesity (33.33%), and some complications such as diabetic kidney infection (50.00%), diabetic foot ulcer (23.00%), keratitis (13.00%), in addition to suffering from neurological disorders (13.00%). It is noted that a small percentage of these patients suffer from chronic diseases (6.67%). On the other hand, there were no statistical differences ($P>0.05$) in gender between males and females.

The results of kidney function indicators showed a significant increase $P<0.05$ in the concentration of urea, random sugar, cumulative sugar, and Atherogenic index (11.549 ± 47.217 , 55.196 ± 233.533 , 4.256 ± 11.350 , and 1.88 ± 5.29), respectively, compared to healthy controls (5.178 ± 33.725 , 23.730 ± 121.45 , 5.950 ± 0.89 and 2.61 ± 0.43) respectively. On the other hand, it was not observed that there were statistical differences ($P>0.05$) between the two study groups regarding creatinine.

While lipid indicators showed higher levels of cholesterol, triglycerides, low-density fat, and very low-density fat in patients (53.934 ± 244.033 , 121.886 ± 271.683 , 26.553 ± 158.067 , and 6.91 ± 39.87), respectively, compared to healthy people (22.004 ± 183.475 , 17.301 ± 1). 136.325 , 16.165 ± 119.025 , and 2.91 ± 22.81) respectively, with significant differences ($P < 0.05$).

The results of the genetic analysis of the gene CYP2D6 for the variant site (rs-1065852) showed that the observed number of patients carrying the homozygous genotype GG was (7) and the G allele was (18). A slight noticeable decrease was recorded in the group of patients with type 2 diabetes, and according to the mentioned percentages, it was 41.17 and 52.94, respectively, compared to the control group (healthy people), which recorded 56.25 and 65.63, according to the Fisher probability ($P = 0.398$) between patients and healthy people. The homozygous genotype GG and allele G are considered a protective factor for the disease, as the odds ratio reached 0.54 and 0.59, respectively.

The homozygous genotype AA and the A allele also showed a significant increase in the diabetic group, where the percentages reached 35.29 and 47.06, respectively, compared to the control group (healthy people), where the percentages reached 25 and 34.38. According to Fisher probability, the probability value reached $P = 0.586$, so this AA genotype and the A allele was disease causing agent according to the probability values, which were 1.64 and 1.70, respectively.

While the heterozygous genotype GA and the A allele showed a significant increase in patients with a percentage of 23.52 and 47.06, respectively, compared to the control group, where the percentage reached 18.75 and 34.38, respectively, with an Fisher probability of $P = 0.844$. Therefore, the genotype GA

and the A allele are a causative factor for the disease, according to the values of The odds are 1.33 and 1.70, respectively.

The results showed that the distribution of the three genotypes, GG, GA, and AA, and the allelic frequency of the CYP2D6 gene at the variant site rs1065852 G/A in the study groups, according to the Hardy-Weinberg law, is not balanced, as there are statistically significant differences between the observed and expected values for the three genotypes and alleles, as they amounted to The Hardy-Weinberg probability value is 0.0295 and 0.0194 in the group of patients and healthy controls, respectively.