جامعة حماه – كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول

الكيمياء الحيوية السريرية

CLINICAL BIOCHEMISTRY

المحاضرة الأولى

د. أسامة مخزوم

السكري Diabetes Mellitus

1-1- تعريف

السكري مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية تشترك فيما بينها بارتفاع سكر الدم Hyperglycemia، وتنتج غالباً عن عوز الأنسولين النسبي أو المطلق.

1-2- الوبائيات والانتشار

ارتفع المعدل العالمي للإصابة بالسكري بشكل كبير خلال العقدين الأخيرين، حيث بلغ عدد المصابين به 451 مليوناً في عام 2017، في حين يقدر عدد المصابين بعدم تحمل السكر حوالي 374 مليوناً، ومن المتوقع أن يصل عدد مرضى السكري إلى أكثر من 693 مليوناً عام 2045.

بين مركز المكافحة للأمراض والوقاية منها Centers for Disease Control and Prevention (CDC) في الولايات المتحدة الأمريكية أن حوالي 30.3 مليون شخصاً أو ما يعادل 9.4% من التعداد السكاني في أمريكا هم مصابون بالسكري حتى عام 2015.

بلغت نسبة مرضى السكري في سورية حتى عام 2016 حسب تقارير منظمة الصحة العالمية 11.9%.

1-3- تنظيم استتباب الغلوكوز Glucose homeostasis

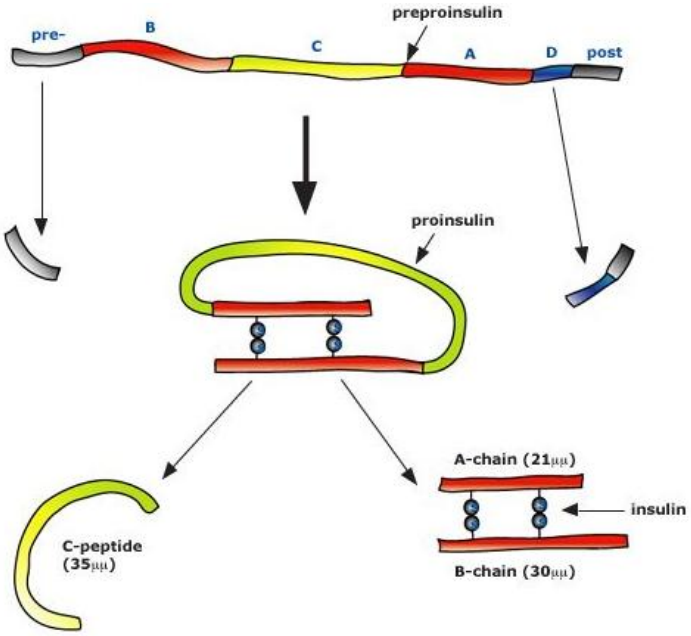
يعود استتباب الغلوكوز إلى التوازن بين إنتاج الكبد للغلوكوز وقبط الغلوكوز المحيطي واستهلاكه. الأنسولين هو المنظم الأكثر أهمية في هذا التوازن الاستقلابي، لكن يوجد عوامل أخرى تتدخل مثل عوامل عصبية وهرمونات أخرى مثل الغلوكاكون الذي يفرز من خلايا ألفا في البنكرياس عند انخفاض مستويات سكر الدم ويحرض على تحلل الغليكوجين glycogenolysis واستحداث السكر gluconeogenesis في الكبد.

بعد الوجبات، يحرض الغلوكوز على زيادة مستويات الأنسولين وتناقص مستويات الغلوكاكون مما يؤدي إلى عكس العمليات السابقة.

1-4- مراحل اصطناع الأنسولين وإفرازه وتأثيراته

يُنتج الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس، يتم تصنيعه في البدء على شكل سلسلة ببتيدية تتألف من 86 حمضاً أمينياً ويسمى سلف طليعة الأنسولين preproinsulin، تتشكل بعدها طليعة الأنسولين proinsulin عبر معالجة حالة للبروتين proteolytic processing ويتكون من سلسلة عديدة الببتيد polypeptide chain تنقسم إلى السلسلة A (21 حمضاً أمينياً) والسلسلة B (30 حمضاً أمينياً) ويربط بينهم سلسلة بيبتيدات تسمى الببتيد C. يتعرض جزيء طليعة الأنسولين إلى تفاعل تشطر Cleavage ليعطي الببتيد C وجزيء الأنسولين المكون من

السلسلتين A و B متصلتين ببعضهما بجسور ثنائية الكبريت، يتم تخزين جزيء الأنسولين الناضج والببتيد C معاً داخل حبيبات إفرازية secretory granules ضمن خلايا بيتا ويفرزان سوياً (الشكل 1).

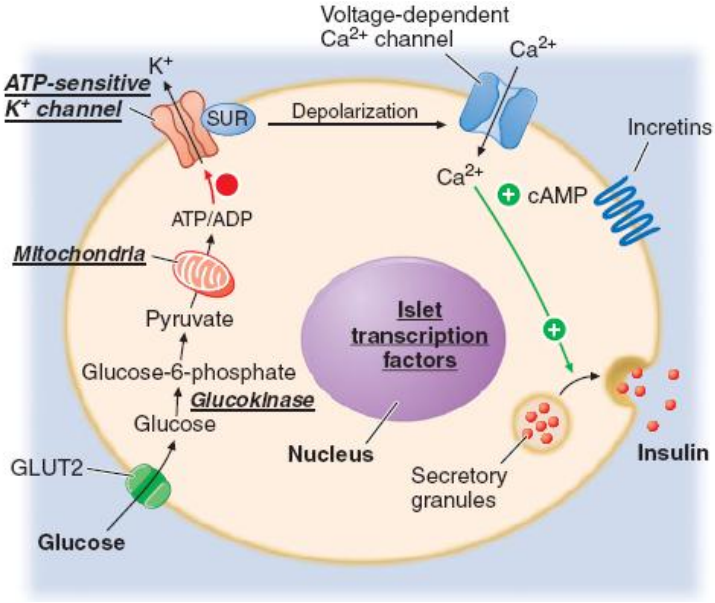


الشكل (1): تفاعل تشطر طليعة الأنسولين وتحوله إلى الأنسولين والببتيد C

يرتبط إفراز الأنسولين مع مستويات غلوكوز الدم والذي يعد المحرض الأساسي لإفرازه، حيث يزداد إفرازه بسرعة استجابة لارتفاع غلوكوز الدم (بعد الوجبات مثلاً). إن تحريض الغلوكوز لإفراز الأنسولين يبدأ بنقل الغلوكوز إلى داخل خلايا بيتا عبر ناقل الغلوكوز GLUT2. يبدأ الغلوكوز بعد دخوله بتفاعلات استقلابية وينتج عن ذلك زيادة في تراكيز ATP (Adenosine triphosphate) والتي تسبب إغلاق قنوات البوتاسيوم الحساسة للـ ATP (ATP-sensitive K channel)، يؤدي هذا إلى ارتفاع تراكيز البوتاسيوم داخل الخلية وبالتالي نزع استقطاب غشاء خلية بيتا، نتيجة لذلك تفتح قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولطاج voltage-dependent calcium channels ويدخل الكالسيوم إلى داخل الخلايا، والذي يحفز الحبيبات الحاوية على الأنسولين على الارتباط بالغشاء وتحرير محتوياتها من الأنسولين.

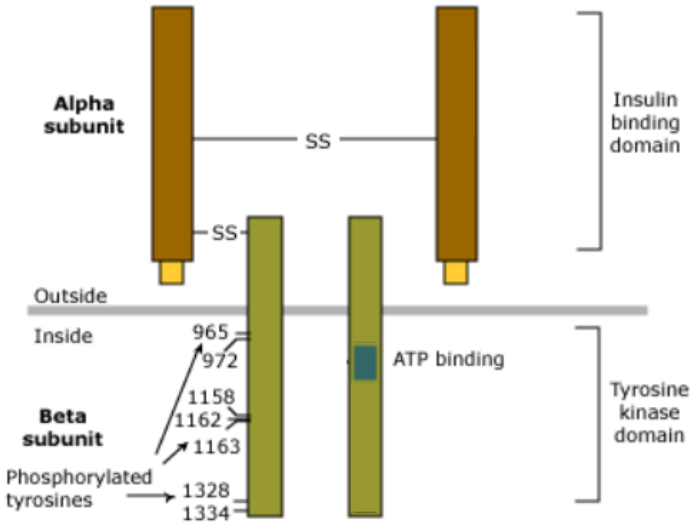
يُفرز الانكريتين من الخلايا العصبية الصماوية neuroendocrine cells للمسلك الهضمي بعد ابتلاع الطعام، ويقوم بتضخيم عملية إفراز الأنسولين المحرض بالغلوكوز وتثبيط افراز الغلوكاكون، ومن أقوى الانكريتينات الببتيد المشابه للغلوكاكون-1 Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)، حيث يفرز من خلايا في الأمعاء الدقيقة ويحفز إفراز الأنسولين فقط في حال تجاوزت قيم غلوكوز الدم المستوى الصيامي.

ويمثل الشكل 2 آلية مبسطة لتحرير الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس.



الشكل (2): آلية تحرير الأنسولين من خلايا بيتا في البنكرياس

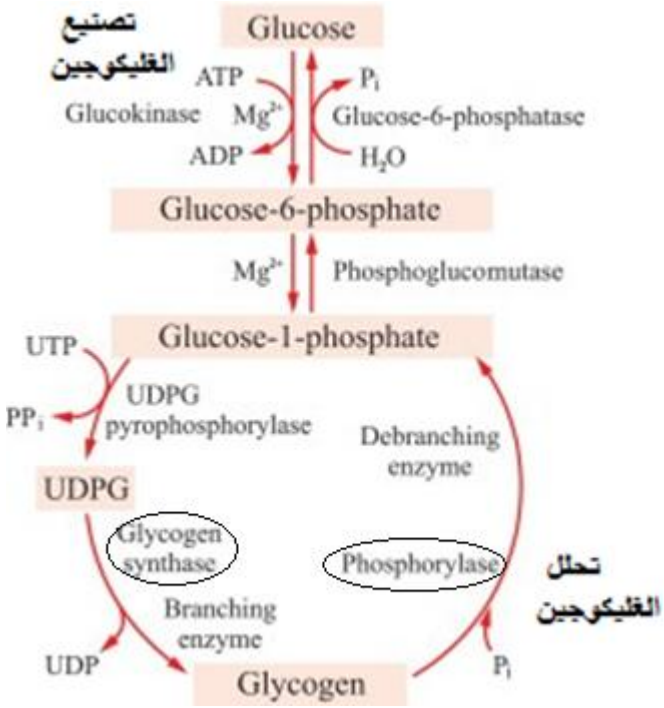
يبدأ فعل الأنسولين بارتباط الأنسولين مع مستقبله رباعي القسيمات tetrameric receptor على الغشاء الخلوي للخلايا الهدف، وهو عبارة عن بروتينات سكرية غشائية تتألف من تحت وحدتين ألفا منفصلتين رابطتين للأنسولين وتحت وحدتين بيتا لتنبيغ الإشارة signal transduction. يؤدي ارتباط الأنسولين بمستقبله إلى تغير شكلي في تحت الوحدتين ألفا والذي سيسمح لجزيء ATP الارتباط بالمجال داخل الخلوي لتحت الوحدتين بيتا. يؤدي هذا إلى تفعيل التيروزين كيناز في تحت الوحدتين بيتا والتي تفسفر المستقبل ذاتياً. يُفسفر المستقبل المُفسفَر ركازات بروتينية أخرى تبدأ بركازة مستقبل الأنسولين 1 و 2 insulin-receptor substrate (IRS1-2). تنتشر إشارة الأنسولين بعدها عبر فسفرة ركائز أخرى داخل خلوية (الشكل 3).



الشكل (3): بنية مستقبل الأنسولين رباعي القسيمات، حيث يتألف من تحت وحدتين ألفا رابطتين للأنسولين وتحت وحدتين بيتا لهما فعالية تيروزين كيناز الذي يفسفر ثمالات تيروزين خاصة

الأنسولين هرمون ابتنائي Anabolic يحث على تخزين الكربوهيدرات، والشحوم وتصنيع البروتين، وتشمل تأثيراته التالي:

زيادة تصنيع الغليكوجين ومعاكسة تدركه: يحرض الأنسولين تصنيع الغليكوجين حيث يفعل إنزيم الغلوكوكيناز الذي يفسفر الغلوكوز ويحجزه داخل الخلايا، كما يفعل الأنسولين إنزيم غليكوجين سنتاز ويثبط إنزيم غليكوجين فسفوريلاز بشكل غير مباشر وكله لصالح تصنيع الغليكوجين وإنقاص تدركه.



الشكل(4): مراحل اصطناع الغليكوجين وتحلله

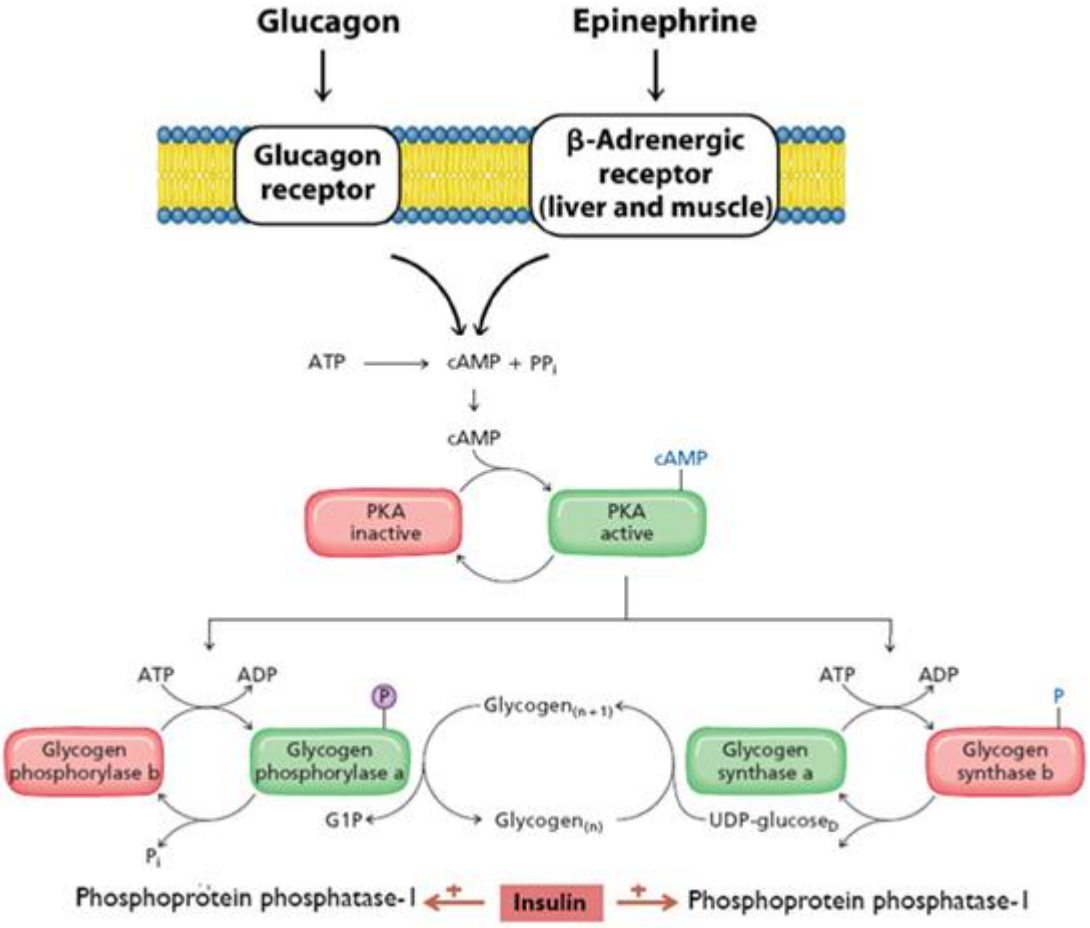
بالنسبة لإنزيم غليكوجين فسفوريلاز فإنه يتواجد على شكل فعال a أو غير نشط b.

- إن فسفرة غليكوجين فسفوريلاز تحوله من الشكل b غير الفعال إلى الشكل الفعال a.
- تقوم هرمونات الغلوكاكون والإبنفرين بتفعيل إنزيم أدينيل سيكلاز والذي يحول ATP إلى cAMP.
- يفعل cAMP إنزيم بروتين كيناز.
- يفسفر إنزيم بروتين كيناز بعد عدة مراحل إنزيم الغليكوجين فسفوريلاز ويحوله للشكل الفعال، وبالتالي لصالح تحلل الغليكوجين ورفع مستوى سكر الدم، لذا تتفعل هذه الهرمونات عند انخفاض مستوى سكر الدم.
- يقوم الأنسولين بمعاكسة تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز من قبل الغلوكاكون والإبينفرين وذلك عبر تفعيل إنزيم فسفو دي إستراز الذي يخرب cAMP المتشكل بالإضافة لتفعيل إنزيم فسفوبروتين فسفاتاز الذي

يزيل ذرات الفوسفات المضافة من الكيناز، وبالتالي معاكسة خطوات تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز، وهذا لصالح خفض سكر الدم.

بالنسبة لإنزيم غليكوجين سنتاز فإنه يتواجد على شكل فعال a أو غير نشط b.

- إن فسفرة غليكوجين سنتاز تحوله إلى الشكل غير الفعال b.
- كما ذكرنا آنفاً فإن هرمونات الغلوكاكون والإبينفرين تفعل إنزيم بروتين كيناز الذي يفسفر غليكوجين سنتاز ويحوله للشكل غير الفعال، أي لصالح تثبيط اصطناع الغليكوجين وزيادة قيم سكر الدم.
- يعاكس الانسولين هذه التأثيرات عبر معاكسة تفعيل البروتين كيناز (كما ذكر آنفاً) وبالتالي معاكسة تثبيط غليكوجين سنتاز، وهذا لصالح تصنيع الغليكوجين وخفض سكر الدم.

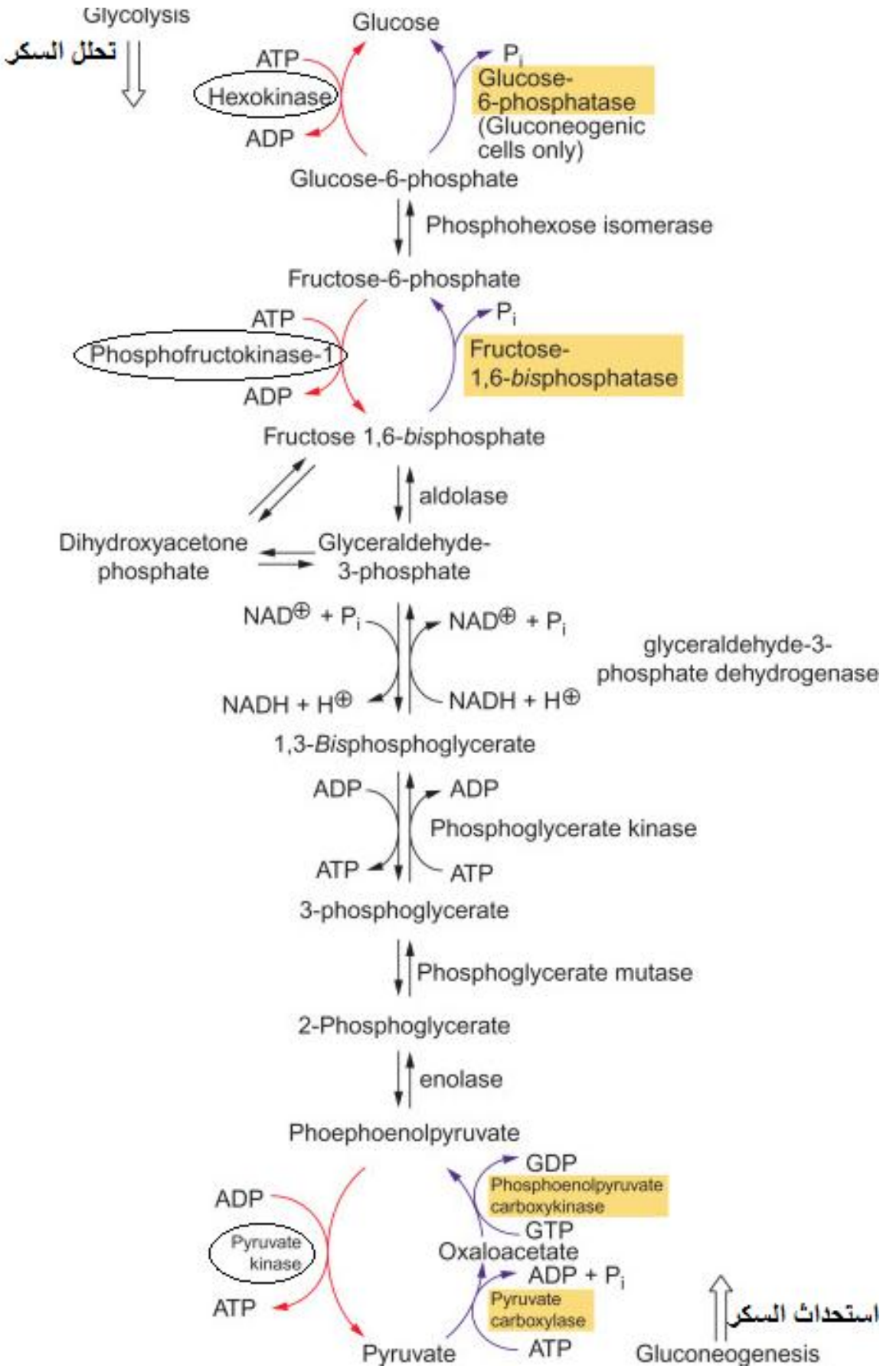


إنقاص استحداث الغلوكوز: يثبط الأنسولين استحداث السكر gluconeogenesis بشكل غير مباشر عبر تثبيط تدفق الركازات الضرورية لاستحداث السكر مثل الغليسرول (الذي قد ينتج عن حل الشحوم الثلاثية من النسيج الشحمي والأنسولين يثبط هذا الانحلال).

تحفيز استعمال الغلوكوز Glucose utilization: يحفز الأنسولين قبط الغلوكوز المحيطي في العضلات الهيكلية والنسيج الشحمي عبر ناقل الغلوكوز GLUT-4. يقع هذا الناقل ضمن الهيولى وإن ارتباط الأنسولين مع مستقبله يؤدي إلى انتقاله إلى الغشاء الخلوي لتسهيل عبور الغلوكوز إلى داخل هذه الخلايا (بعد الوجبات مثلاً). علماً أنه في الحالات الطبيعية فإن أغلب قبط الغلوكوز المحيطي المحرض بالأنسولين يتم في العضلات، في حين تكون مساهمة النسيج الشحمي أقل من 10%.

إنتاج الطاقة من الغلوكوز (التخلص من الغلوكوز) يبدأ بدخوله بتحلل السكر لإنتاج البيروفات، والتي تتحول إلى أستيل كو- A الذي يدخل حلقة كريبس.

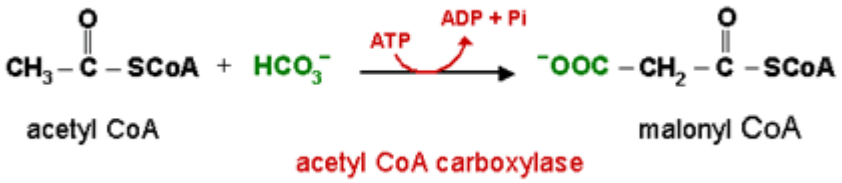
يعزز الأنسولين زيادة استخدام الغلوكوز عبر زيادة تحلل السكر glycolysis في العضلات والنسيج الشحمي وإنتاج البيروفات عبر تفعيل إنزيمات غلوكوكيناز، فسفوفركتوكيناز-1، بيروفات كيناز، كما يحفز الأنسولين إنزيم بيروفات ديهيدروجيناز الذي يحول البيروفات إلى أستيل كو-A الذي يدخل حلقة كريبس. (الشكل 5).



الشكل (5): مراحل استحداث السكر وتحلله

استقلاب الشحوم: يعزز الأنسولين تخزين ثلاثيات الغليسيريد في النسيج الشحمي، ويثبط تحلل الشحوم lipolysis. يتم ذلك عبر عدة آليات:

- يتم تحويل الغلوكوز الفائض في الكبد وذلك بعد إشباع الكبد بالغليكوجين إلى الأحماض الدهنية، حيث يقوم الأنسولين بتحفيز إنزيم أستيل كو-A كربوكسيلاز، الذي يحول أسيتيل كو-A الناتج عن تحلل السكر إلى مالونيل كو-A والذي يتحول بالنهاية إلى أحماض دهنية. تخرج الأحماض الدهنية من الكبد إلى الدم على شكل بروتينات شحمية lipoproteins وتوفر الأحماض الدهنية الحرة لمختلف الأنسجة خاصةً النسيج الشحمي الذي يصنع منها ثلاثيات الغليسيريد (الشكل 6).
- يحرض الأنسولين دخول الغلوكوز إلى داخل خلايا النسيج الشحمي والذي يمكن أن يتحول إلى الغليسيرول في سبيل تحلل السكر (بدءا من ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات) ويعطي ثلاثيات الغليسيريد بوجود الأحماض الدهنية.
- يثبط الانسولين إنزيم ليبوبروتين ليباز داخل النسيج الشحمي وبالتالي يثبط حلمهة ثلاثيات الغليسيريد ويساهم هذا بشكل غير مباشر بإنقاص استحداث السكر في الكبد عبر تقليل تدفق ركازات استحداث السكر إلى الكبد.



الشكل (6): المرحلة البدئية في تصنيع الأحماض الدهنية بدءاً من أسيتيل كو-أ ومصدر لـ CO_2 حيث يتشكل مالونيل كو-أ

استقلاب البروتينات: يعزز الأنسولين دخول الحموض الأمينية إلى داخل الخلايا الكبدية والعضلات الهيكلية لتصنيع البروتين، وينقص من تدركه.

1-5- تصنيف السكري

يُصنّف السكري تبعاً لمنظمة الصحة العالمية WHO وجمعية السكري الأمريكية ADA 2018 (American Diabetes Association) إلى:

- ❖ سكري النمط الأول Type1 Diabetes.
- ❖ سكري النمط الثاني Type2 Diabetes .
- ❖ سكري حملي Gestational Diabetes Mellitus (GDM).
- ❖ أنماط أخرى (الجدول 1).

الجدول (1): تصنيف السكري تبعاً لمنظمة الصحة العالمية WHO وجمعية السكري الأمريكية ADA

التصنيف	الإمراضية
سكري النمط الأول	○ تخرب خلايا بيتا بآلية مناعية ذاتية غالبا ○ نقص أنسولين مطلق
سكري النمط الثاني	○ مقاومة للأنسولين مع خلل في إفراز الأنسولين ○ نقص أنسولين نسبي
سكري حملي	○ عدم تحمل الغلوكوز خلال الحمل نتيجة تبدلات هرمونية واستقلابية، يحدث لدى 7% من الحوامل في الولايات المتحدة الأمريكية
أنماط أخرى	○ عيوب وراثية في وظيفة خلايا بيتا ○ عيوب وراثية في عمل الأنسولين ○ أمراض البنكرياس ○ أمراض الغدد الصماء ○ السكري المحرض بالأدوية مثل الستيروئيدات القشرية، التيازيد، منبهات البيتا ○ السكري المترافق مع متلازمات وراثية أخرى

1-5-1- السكري النمط الأول Type1 Diabetes

يشكل السكري النمط الأول 5-10% من نسبة مرض السكري، ويتظاهر بتخرب خلايا بيتا في البنكرياس، مما يؤدي إلى غياب كامل للأنسولين. يحدث ذلك غالباً بآليةٍ مناعيةٍ ذاتيةٍ ويسمى سكري نمط 1A، تتضمن تشكل أضداد ذاتية لخلايا جزر لانغرهانس Islet cell autoantibodies (ICAs)، وأضداد ذاتية أخرى موجهة ضد جزيئات في جزر لانغرهانس مثل الأنسولين و glutamic acid decarboxylase، وZnT8 (ناقل زنك في خلايا بيتا). وقد تكون معايرة هذه الأضداد في المصل مفيدة للتأكد من تشخيص المرض.

لكن لوحظت بعض الحالات لتطور السكري النمط الأول بآليات غير مناعية مجهولة السبب ويسمى عندها سكري نمط 1B.

يتطور هذا النمط بشكل سريع ويعتمد على الأنسولين، وهنالك ميل إلى فرط كيتون الجسم Ketosis وله علاقة بالوراثة.

1-5-2- السكري النمط الثاني Type2 Diabetes

يشكل السكري النمط الثاني 90% من نسبة مرض السكري، ويتظاهر بمقاومة الخلايا للأنسولين، وخلل نسبي في إفراز الأنسولين، وخلل في معالجة طليعة الأنسولين وتحويله إلى الأنسولين.

تعرّف المقاومة على الأنسولين بأنها تناقص قدرة الخلايا الجسدية وخاصة الخلايا العضلية والشحمية على الاستجابة لتأثير الأنسولين في نقل الغلوكوز من الدوران العام إلى داخل هذه الخلايا.

يقوم البنكرياس بإنتاج كميات إضافية من الأنسولين لمواجهة هذه المقاومة على فعل الأنسولين، مما ينتج عنه زيادة في مستويات الأنسولين وبالتالي حدوث فرط الأنسولين في الدم hyperinsulinemia.

يفشل البنكرياس عند البعض في الحفاظ على حالة فرط إنتاج الأنسولين، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الغلوكوز بعد الأكل وهذا يسمى اضطراب تحمل الغلوكوز impaired glucose tolerance. مع مرور الوقت تنقص قدرة البنكرياس على إفراز الأنسولين بشكل أكبر مما يؤدي إلى زيادة مستويات الغلوكوز، حتى في حالات الصيام، وهذا ما يدعى بالسكري النمط الثاني.

يكون معظم مرضى هذا النمط بدينين ولديهم نسبة زائدة في توزع دهون الجسم في منطقة البطن (أكثر من 80% من مرضى السكري النمط الثاني هم من البدينين).

يبقى هذا النمط غير مشخص عدة أعوام، وهو يترافق مع الاستعداد الوراثي والتقدم بالعمر والسمنة ونقص النشاط الفيزيائي.

يعتقد أن المقاومة على فعل الأنسولين قد يكون لها علاقة بمواد تفرز من النسيج الشحمي تدعى أديبوكينات مثل الأديبونكتين، والريزيستين.

الأديبونكتين بروتين إفرازي نوعي للخلايا الشحمية، وزنه الجزيئي بحدود 30 كيلو دالتون. ينظم الأديبونكتين بشكل مباشر استقلاب الغلوكوز حيث يزيد الحساسية على الأنسولين ويسبب إنقاص تراكم الشحوم من خلال تحفيز الأكسدة البائية للشحوم، وبالتالي فإن عوز الأديبونكتين قد يلعب دوراً في تطور السكري النمط الثاني والتصلب العصيدي، وبالفعل وجدت دراسة في سورية عام 2008 انخفاضاً في قيم الأديبونكتين لدى مرضى سكري النمط الثاني مقارنةً بأصحاء.

أُكتشف الريزستين عام 2001، وسمي بهذا الاسم بسبب المقاومة على الأنسولين التي يسببها عند الفئران المحقونة به. ينتمي الريزستين إلى عائلة من البروتينات غنية بالسيستئين، ويبلغ طول طليعة ببتيد الريزستين عند البشر 108 حمضاً أمينياً والوزن الجزيئي له 12.5 كيلو دالتون. يُنقص الريزستين الحساسية على الأنسولين، ولقد افترض أن الريزستين يشكل رابطاً بين البدانة والسكري النمط الثاني. بينت دراسة جرت في سورية عام 2007 ارتفاعاً واضحاً في مستويات الريزستين لدى كل من مرضى السكري البدينين والأشخاص البدينين الذين يتجاوز منسب كتلة الجسم (BMI) لديهم 30 كغ/ م2 مقارنة بأصحاء.

تشمل عوامل الاختطار للإصابة بالسكري النمط الثاني كلاً مما يلي:

- العمر أكبر من 45 عاماً (سكري كهلي).
- السمنة خاصة في الأحشاء.
- قلة النشاط الفيزيائي.
- قصة عائلية للإصابة بالسكري النمط الثاني.
- قصة سابقة لاضطراب تحمل الغلوكوز أو خلل مستويات السكر الصيامي.
- قصة سكري حملي.
- زيادة الوزن عند الولادة (أكبر من 4 كغ) أو انخفاض الوزن عند الولادة.
- متلازمة المبيض متعدد الكيسات.
- الأمراض القلبية الوعائية (احتشاء قلبي وفشل القلب).
- ارتفاع مستويات حمض البول.

6-1- تشخيص السكري النمط الثاني

جرى تشخيص السكري النمط الثاني حسب توصيات الجمعية الأمريكية للسكري 2018 American Diabetes Association بناء على أحد المعايير التالية:

- غلوكوز بلازما صيامي Fasting Plasma Glucose (FPG) ≥ 126مغ/دل (7ميلي مول/ل)، الصيام لا يقل عن 8 ساعات.
- اختبار تحمل الغلوكوز الفموي Oral Glucose Tolerance Test (OGTT): غلوكوز البلازما ≤ 200مغ/دل (11.1 ميلي مول/ل) بعد 2 ساعة من إعطاء كمية 75 غ من الغلوكوز الفموي.
- أعراض فرط غلوكوز الدم + مستوى غلوكوز البلازما بشكل عشوائي Random Plasma Glucose > 200 مغ/دل (11.1 ميلي مول/ل).
- هيموغلوبين سكري Hemoglobin A1c ≤ 6.5%، وهو اختبار يعبر عن النسبة المئوية لجزيئات هيموغلوبين الدم المرتبطة إلى الغلوكوز، ويعكس هذا الاختبار مستويات الغلوكوز في الدم خلال الفترة السابقة للتحليل بـ 2-3 أشهر أي طيلة فترة حياة الكرية الحمراء، مع ملاحظة أن قيمه قد تكون غير دقيقة في حال فقر الدم أو الحمل.

ويبين الجدولين المعايير التشخيصية لمرضى السكري نمط ثاني ومرضى اضطراب تحمل السكر impaired glucose tolerance:

المعايير التشخيصية لمرضى لسكري

1- Random plasma glucose ≥200 mg/dl (11.1mmol/L) + symptoms of diabetes
2- Fasting plasma glucose ≥ 126mg/dl (7mmol/L)
3- Two- hour plasma glucose ≥ 200mg/dl (11.1mmol/L) during OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)
4- Hemoglobin A1c > 6.5%

المعايير التشخيصية لمرضى اضطراب تحمل السكر

1- Fasting plasma glucose ≥100mg/dl (5.55mmol/L) and < 126mg/dl (7mmol/L)
2- Two- hour plasma glucose ≥ 140mg/dl (7.77mmol/L) and < 200mg/dl (11.1mmol/L)
3- Hemoglobin A1c : 5.7- 6.4%

1-7- أعراض السكري

يتميز مرض السكري بمجموعة كبيرة من العلامات والأعراض التي تصيب مختلف أجهزة البدن ومنها ألم بطني، غثيان، فقدان الوزن (أكثر شيوعاً لدى مرضى النمط الأول)، تبوال متكرر نتيجة زيادة الضغط الأوزمولي للبول، تجفاف وعطاش نتيجة خروج الماء خارج الخلايا، تشوش رؤية، خدر واعتلال أعصاب محيطية.

من الممكن ألا تظهر أي أعراض خلال الأعوام القليلة الأولى خاصة لدى مرضى السكري النمط الثاني، ويتم التشخيص أثناء فحص روتيني.

1-8- الآليات الإمراضية لمضاعفات السكري

في كثير من الأنسجة مثل الأعصاب، شبكية العين، الكبيبة، الخلايا الوعائية، يحدث التقاط الغلوكوز بواسطة نواقل الغلوكوز GLUTs بشكل غير معتمد على الأنسولين، ولذلك ترتفع تراكيز الغلوكوز داخل خلايا هذه الأنسجة تبعاً لارتفاع سكر الدم.

يوجد عدة فرضيات حول كيفية إحداث فرط سكر الدم لمضاعفات السكري :

زيادة استقلاب الغلوكوز عبر سبيل الـ Polyol، زيادة تشكيل المنتجات النهائية للغلكزة المتقدمة Advanced Glycation Endproducts (AGEs)، زيادة تفعيل سبيل البروتين كيناز C (PKC).

1-8-1- زيادة استقلاب الغلوكوز عبر سبيل الـ Polyol

إن استقلاب الغلوكوز بواسطة سبيل الـ Polyol يشكل نسبة ضئيلة من استخدام الغلوكوز عند الأشخاص غير السكريين، حيث إن ألفة إنزيم الألدوز ريدكتاز aldose reductase تكون منخفضة للغلوكوز في التراكيز السوية. تبين أن سبيل الـ Polyol هو المصدر الرئيسي للشدة التأكسدية التي تلعب دوراً هاماً في إمراضية مضاعفات السكري وذلك بعدة آليات.

يتحول الغلوكوز إلى سوربيتول في سبيل الـ Polyol عبر إنزيم الألدوز ريدكتاز. يتم استخدام التميم الإنزيمي NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) في هذا التفاعل ويتحول إلى NADP.

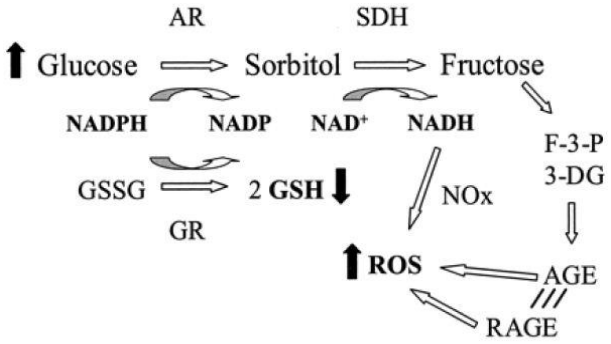
إن التميم الإنزيمي NADPH هو عامل أساسي في عملية توليد الغلوتاتيون المرجع GSH عبر إنزيم غلوتاتيون ريدكتاز glutathione reductas.

فعند حدوث فرط في غلوكوز الدم فإن 30% من الغلوكوز يتجه نحو سبيل الـ Polyol، مؤدياً إلى استهلاك كميات كبيرة من الـ NADPH، وبالتالي انخفاض مستويات الغلوتاتيون المرجع GSH بشكل كبير، ويؤدي هذا إلى انخفاض قدرة الخلايا المضادة للأكسدة وتفاقم الشدة التأكسدية.

بالإضافة إلى ذلك فإن السوربيتول لا ينفذ بسهولة عبر أغشية الخلايا، وبالتالي تزداد الشدة التناضحية.

كما تؤدي أكسدة السوربيتول إلى فركتوز بواسطة إنزيم نازعة هيدروجين السوربيتول sorbitol dehydrogenase (SDH) إلى حدوث الشدة التأكسدية، وذلك بسبب أن التميم الإنزيمي (nicotinamide adenine dinucleotide) NAD يتم إرجاعه إلى NADH الذي يعد ركازة لإنزيم الـNADH Oxidase الإنزيم المسؤول عن توليد مركبات الـ reactive oxygen species (ROS)، وبالتالي فإن زيادة الـ NADH يؤدي إلى زيادة أنواع الأكسيجين التفاعلية (ROS) وبالتالي زيادة الشدة التأكسدية.

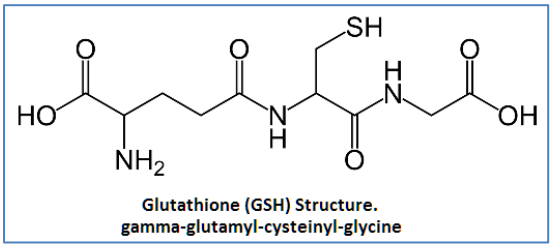
يتحول الغلوكوز في حال فرط غلوكوز الدم إلى فركتوز في سبيل الـ Polyol، وبما أن الفركتوز ومستقلباته مثل 3-deoxyglucosone وfructose-3-phosphate هي مركبات تملك قدرة على إحداث غلكزة غير إنزيمية تفوق قدرة الغلوكوز، فإن هذا السبيل يزيد من تشكل النواتج النهائية للغلكزة المتقدمة Advanced (AGEs) Glycation End Products التي ترتبط مع مستقبلاتها وتؤدي إلى حدوث الشدة التأكسدية، ويبين الشكل 7 آليات حدوث الأذية الوعائية في سبيل الـ Polyol .



الشكل (7): رسم تخطيطي يبين الآليات التي يحدث بواسطتها سبيل الـ Polyol الأذية الوعائية

AR: Aldose Reductase - SDH: Sorbitol Dehydrogenase - GR: Glutathione Reductase - ROS: Reactive Oxygen Species - AGE: Advance Glycation End Products - RAGE: Receptor for Advanced Glycation Endproducts -
NOx: NADH Oxidase - F-3-P: Fructose-3-phosphate-
3-DG: 3-deoxyglucosone

تذكرة: ما هو الغلوتاتيون؟



Glutathione (GSH) Structure.
gamma-glutamyl-cysteinyl-glycine

هو ببتيد ثلاثي يتكون من غاما غلوتاميل، سيستئين (يحوي الكبريت الزمرة الوظيفية الفعالة في الغلوتاتيون)، غليسين.
(4كربوكسيل + 3أمين + 1 كبريت).

الشكل الفعال من الغلوتاتيون هو الشكل المرجع ويرمز بـ G-SH، أما الشكل غير الفعال هو الشكل المؤكسد ويرمز بـ G-S-S-G "اتحاد جزيئتين مؤكسدتين 2G-S"

الغلوتاتيون مادة مهمة للجسم كمضادة أكسدة ولا يستطيع الجسم تعويضها بسهولة، لذلك في حال أكسدة الغلوتاتيون يجب إعادته للشكل المرجع الفعال.

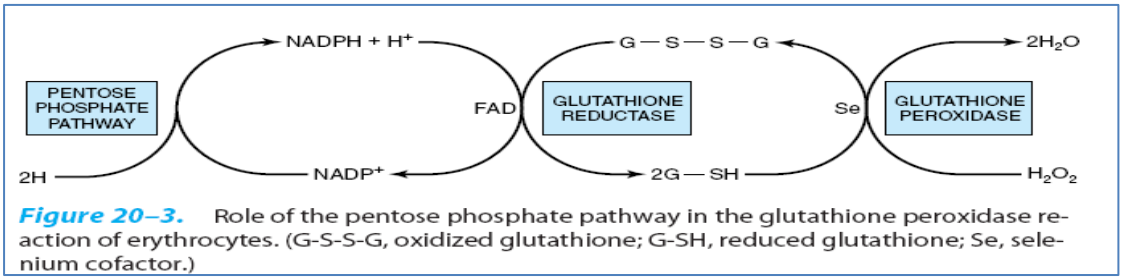


Figure 20–3. Role of the pentose phosphate pathway in the glutathione peroxidase reaction of erythrocytes. (G-S-S-G, oxidized glutathione; G-SH, reduced glutathione; Se, selenium cofactor.)

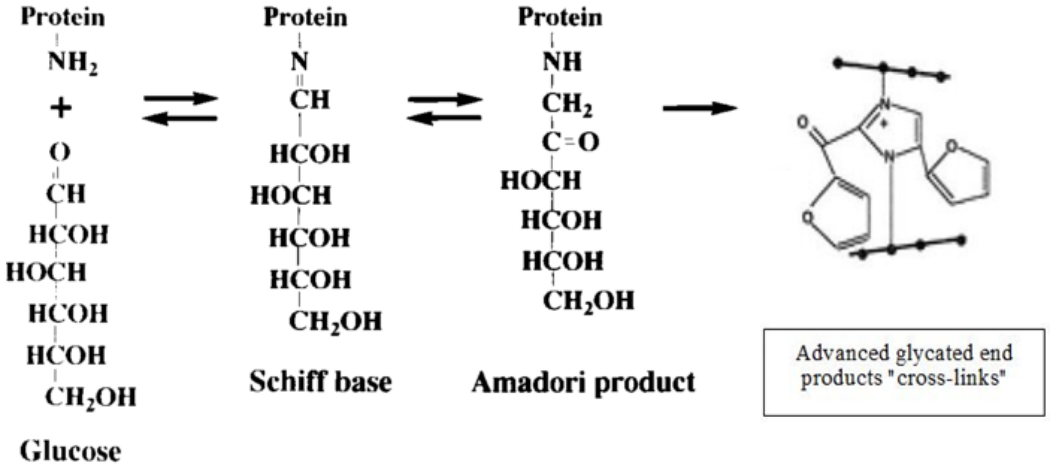
في حال التعرض لـ H_2O_2 يتم تحويله إلى H_2O وذلك عبر تحول الغوتاتيون المرجع G-SH إلى غلوتاتيون مؤكسد G-S-S-G وبتواسط إنزيم غلوتاتيون بيروكسيداز (اللاحقة بيروكسيداز تعني التخلص من المركبات التأكسدية والجذور الحرة).

هكذا نكون تخلصنا من H_2O_2 لكننا خسرنا الغلوتاتيون بشكله الفعال المرجع، وأصبح مؤكسداً، **فما هو السبيل لإعادته لشكله المرجع الفعال ؟**

يتم ذلك عبر تواسط إنزيم غلوتاتيون ريدكتاز الذي يعيده للشكل المرجع لكنه بحاجة إلى NADPH، لذا فاستهلاك NADPH كما ذكر آنفاً يؤثر على عمل الغلوتاتيون كمضاد أكسدة.

1-8-2- زيادة تشكيل المنتجات النهائية للغلكزة المتقدمة AGEs (Advanced Glycation Endproducts)

هي مجموعة مركبات تنتج عن تفاعل غير إنزيمي بين مجموعة الكربونيل للسكاكر المرجعة والمجموعة الأمينية للبروتينات داخل أو خارج الخلوية، يدعى هذا التفاعل بتفاعل ميلرد Maillard reaction (الشكل 8).

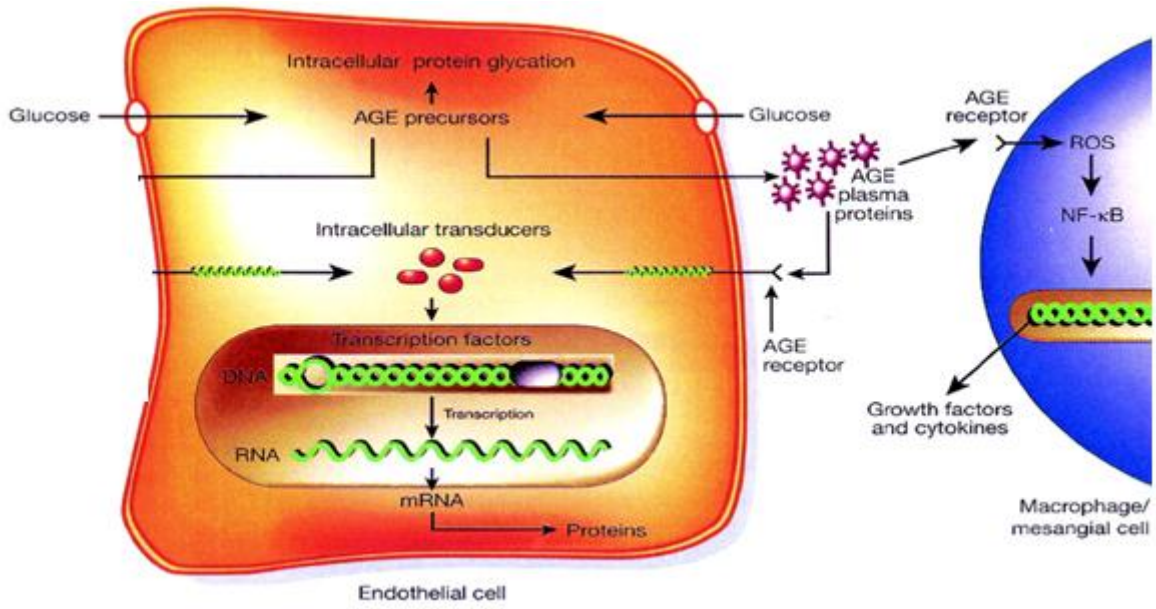


الشكل (8): رسم تخطيطي يبين مراحل تشكل المنتجات النهائية للغلكزة المتقدمة بتفاعل ميلرد [24].

تتشكل مركبات AGEs بشكل طبيعي مع التقدم بالعمر، لكن العملية تتسارع بشكل كبير لدى مرضى السكري بسبب ارتفاع غلوكوز الدم.

تقوم مركبات الـ AGEs بأذية خلايا الجسم بعدة آليات منها:

- ❖ تبدل في وظيفة البروتينات المعدلة مثل البروتينات المنظمة للانتساخ الجيني أو الألبومين بسبب تشكل الـ AGEs مما يؤدي إلى خلل في وظيفتها.
- ❖ ترتبط مركبات الـ AGEs مع مستقبلات خاصة بها تدعى بالـ Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) موجودة على سطح الخلايا الالتهابية (مثل البلاعم والخلايا التائية) وخلايا الكبيبة في الكلية والخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء الوعائية، ويؤدي هذا الارتباط إلى تحرر السيتوكينات الالتهابية وعوامل النمو وتوليد جذور أكسجين تفاعلية (ROS) مما يزيد العملية الالتهابية.



الشكل (9): رسم تخطيطي يبين دور مركبات الـ AGEs في إحداث الأذية لخلايا الجسم

تقوم طلائع الـ AGEs بتعديل البروتينات وتغير وظيفتها والتي بدورها قد ترتبط مع مستقبلاتها في الخلايا البطانية والبلاعم وخلايا مسراق الكبيبة مما يؤدي لتحرر السيتوكينات وعوامل النمو.

1-8-3- تفعيل سبيل البروتين كيناز C (PKC)

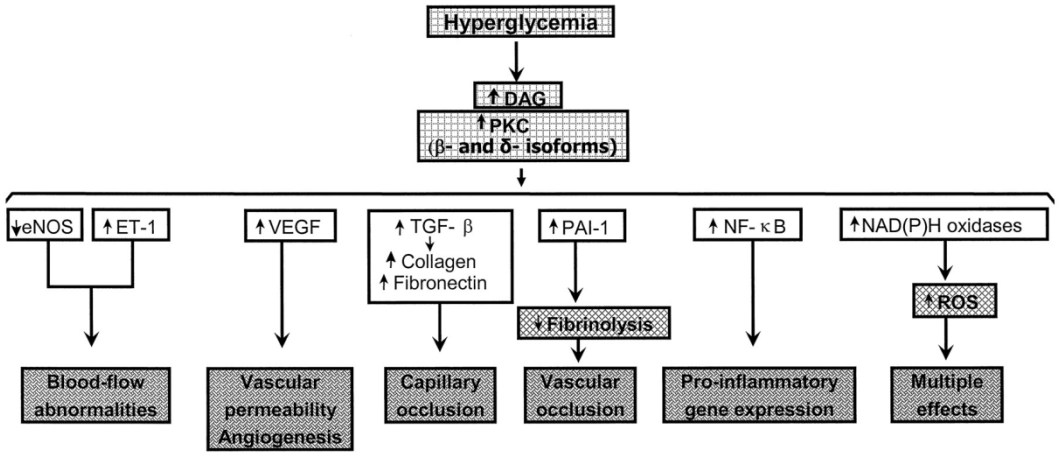
البروتين كيناز C (PKC) هي عائلة تتألف من 11 نظيراً إنزيمياً، يتفعل تسعة منها عن طريق المرسال الثانوي ثنائي أسيل الغليسرول DAG Diacyle Glycerol.

ترتفع مستويات ثنائي أسيل الغليسرول DAG عند ارتفاع مستوى الغلوكوز داخل الخلايا عن طريق زيادة اصطناع الغليسرألدهيد 3 فسفات (الناتج من تحلل السكر)، والذي يتم إرجاعه إلى غليسيرول-3 فسفات، ومن ثم الأسيلة التدريجية. تفعل مستويات الـ DAG المرتفعة البروتين كيناز C.

تتلخص نتائج تفعيل البروتين كيناز C (PKC) المحدث بفرط الغلوكوز في الدم بما يلي:

- اضطرابات في تدفق الدم ناتجة عن تثبيط إنتاج أكسيد النتريك NO الموسع للأوعية الدموية عبر تثبيط التعبير عن الرنا المرسال mRNA الخاص بإنزيم أكسيد النتريك سنتاز البطاني، وزيادة فعالية الإندوثيلين-1 Endothelin-1 المقبض للأوعية الدموية في الخلايا البطانية.
- زيادة النفوذية الوعائية من خلال زيادة التعبير عن عامل النمو الوعائي البطاني VEGF في خلايا العضلات الملساء.
- الانسداد الوعائي والشعيري: يزداد التراكم الشاذ لبروتينات المطرس على جدار الأوعية مثل الكولاجين والفيبرونكتين نتيجة زيادة التعبير عن عامل النمو المحدث للاستحالة (TGFβ)، بالإضافة إلى تثبيط الفعالية الحالة للفيبرين fibrinolysis نتيجة فرط التعبير عن العامل المثبط لمفعل مولد البلازمين-1 Plasminogen activator inhibitor -1(PAI-1).

- تفعيل إنزيمات oxidase المعتمدة على NAD(P)H: مما يؤدي إلى زيادة مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية ROS.
- زيادة مستويات NF-Kb (Nuclear Factor-kb) مما يؤثر على التعبير عن الجينات الالتهابية، ويبين الشكل 5 نتائج تفعيل البروتين كيناز C (الشكل 10).



الشكل (10): رسم تخطيطي يبين نتائج تفعيل البروتين كيناز C (PKC)

DAG: Diacyle Glycerol – PKC: Protein Kinase C – eNOS: Endothelial Nitric Oxide Synthase – ET-1: Endothelin-1 – VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor- TGF–β: Transforming Growth Factor –β – PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor -1- NF- Kb: Nuclear Factor-kb – ROS: Reactive Oxygen Species