

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة والحياة
المكتبة
رقم الجرد : 1799

Université de Jijel

جامعة جيجل

Faculté des Sciences Exactes et Science
De la nature et de La vie

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلاوية



17

مذكرة التخرج لنيل شهادة الدراسات العليا

DES

في الكيمياء الحيوية

عنوان المذكرة



ميكانيزم التسمم بالجلوكوز

Glucotoxicité عند مرضى السكري من خلال منهج إنزيم الـ Aldose Réductase

لجنة المناقشة

- الممتحن : كبسة و داد

- المشرف : حنديس محمد الصادق

من إعداد الطالبتين

- سويط أمال

- عطار رقية



Année Universitaire : 2011-2012

تَشْكُر

قال الله تعالى :

((فاذكروني أذكركم واشكروا لي ولا تكفرون))

«الآية 152 من سورة البقرة»

الحمد والشكر لله جل وعلا على توفيقه وامتنانه اللذان بهما تم انجاز هذا العمل

الشكر كل الشكر إلى الأولياء اللذين كانوا سند و عون لنا طيلة المشوار الدراسي

الشكر إلى الأستاذ المشرف "حنديس محمد الصادق" على ما قدمه لنا من توجيهات

وإفادته لنا بنصائحه القيمة وكان لنا المشرف .

كما نشكر الأستاذة الفاضلة كبسة و داد لمناقشتها المذكرة بصفتها عضو ممتحن.

الشكر إلى كل طلبة السنة الرابعة بيولوجيا تخصص "كيمياء حيوية" جيبل.

وإلى كل من ساعدنا من قريب أو من بعيد في إعداد هذا العمل المتواضع.

قائمة المختصرات:

- ADA : American Diabetes Association
- AGE : Advanced Glycosylation End Products
- AR : Aldose Réductase
- CMH : Complexe Majeur D'histocompatibilité
- CMV : Cytomégalovirus
- CNT_s : Clary Neutrophic Factor
- CPE : Cellules Progénitrices Endothéliales
- DAG : DiAcylGlycérol
- DID : Diabète Insolino-Dépendant
- DNID : Diabète Non Insolino-Dépendant
- ECG : Electrocardiogramme
- HBA1c : Hemoglobine Glyquée A1c
- HDL : High Density Lipoprotein
- HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie orale
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- HTA : Hypertension Arterielle
- ICA : Islet Cell Antibody
- ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1
- IGF-1 : Insulin-Like Growth Factor
- IRT : Insuffisance Renale Terminale
- LDL : Low Density Lipoprotein
- MCP-1 : Monocyte Chemotactic Proteine-1
- M-CSF : Monocyte-ColonyStimulating Factor
- NADH : Nicotinamide Adenine Dehydrogenase
- NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
- NGF : Nerve Growth Factor
- OCT : Optical Coherence Tomography

قائمة الأشكال

الصفحة	الأشكال
12	الشكل 01: وذمة البقعة Oédème Maculaire
12	الشكل 02: تمدد الأوعية الدموية الدقيقة Microanévrismes
14	الشكل 03: مسار تشكل ال AGE
15	الشكل 04: مسار البولويول La Voie de Polyol
28	الشكل 05: الفيزيولوجية المرضية لتصلب الشرايين

الفهرس

1.....	مقدمة
2.....	I. داء السكري
2.....	1.I تعريفه
2.....	2.I تشخيصه
2.....	3.I أعراضه
2.....	4.I أنواعه
3.....	I.4.1 داء السكري غير المعتمد على الأنسولين
3.....	1. تعريفه
3.....	2. أسبابه
4.....	3. أعراضه
4.....	4. علاجه
5.....	I.2.4.1 داء السكري المعتمد على الأنسولين
5.....	1. تعريفه
5.....	2. تصنيفه
6.....	3. أعراضه
7.....	4. أسبابه
8.....	5. الفيزيولوجية المرضية
9.....	6. علاجه
9.....	I.3.4.1 سكري الحمل
10.....	II. المضاعفات المزمنة للسكري
10.....	1.II اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة
10.....	1.1.II اعتلال الشبكية السكري
10.....	1. تعريفه
10.....	2. تشخيصه

3. أعراضه.....11
4. أسبابه.....11
5. تصنيفه.....11
6. الفيزيولوجية المرضية.....13
- دور الـ AGE في اعتلال الشبكية السكري.....13
- مسار متعدد الكحول في اعتلال الشبكية السكري.....14
- II-2-اعتلال الكلية السكري.....16**
1. تعريفه.....16
2. أعراضه.....16
3. أسبابه.....16
4. المراحل المختلفة من تطور اعتلال الكلية السكري.....17
5. الفيزيولوجية المرضية.....18
- دور الـ AGE في اعتلال الكلية السكري.....19
- مسار متعدد الكحول في اعتلال الكلية السكري.....19
- II.3.1.اعتلال الأعصاب.....21**
1. تعريفه.....21
2. أعراضه.....21
3. أسبابه.....21
4. تصنيفه.....21
5. الفيزيولوجية المرضية.....22
- دور الـ AGE في اعتلال الأعصاب.....23
- مسار متعدد الكحول في اعتلال الأعصاب.....23
- II.2.اعتلال الأوعية الدموية الكبيرة.....24**
- II.1.2.تصلب الشرايين.....24**

24.....	1. تعريفه.
24.....	2. تشخيصه.
24.....	3. أعراضه.
25.....	4. أسبابه.
26.....	5. الفيزيولوجية المرضية.
28.....	- دور الـ AGE في تصلب الشرايين.
29.....	- مسار متعدد الكحول في تصلب الشرايين.
30.....	الخاتمة
	المراجع

مقدمة

يعتبر الداء السكري من المشاكل الكبرى التي تواجه الصحة العالمية لكونه يمس شريحة واسعة من الأفراد دون التمييز بين الجنس و العمر، و انتشاره يزداد مع العمر، حيث أن أكثر من 10% من الأشخاص فوق 65 سنة يعانون منه [1].

تتوقع منظمة الصحة العالمية أنه بحلول عام 2025م فإن عدد مرضى السكري ستزيد بنسبة 70% في البلدان النامية مقابل 41% في البلدان المتقدمة.

إن الداء السكري بنوعيه المرتبط بالأنسولين (يحدث عادة في الشباب البالغين و يمثل حوالي 16% من مرضى السكري)، و غير المرتبط بالأنسولين(هو الأكثر شيوعا و يؤثر على ما يصل إلى 5% من الأشخاص البالغين)، قد لا يكون خطيرا في حد ذاته مقارنة بالمضاعفات الناتجة عنه(اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، اعتلال الأعصاب، و تصلب الشرايين [2]. و التي من أخطرها الاعتلال الكلوي بمراحله الأخيرة، و انتشاره في تزايد في السنوات الأخيرة و هو وحده المسؤول عن زيادة الوفيات بين الأشخاص المصابين بالسكري؛ يغطي من 35 إلى 45% من مرضى السكري. و تشير الإحصائيات إلى أن معدل تردد المرضى الذين يتطلب علاجهم غسيل الكلى تقدر بـ 12% في فرنسا، إيطاليا و هولندا، 24% في فنلندا، أما في الولايات المتحدة الأمريكية فقد تجاوزت نسبتها 30% [3].

تهدف دراستنا إلى التحسيس بخطورة مضاعفات السكري من أجل نشر ثقافة وقائية لتفادي الإصابة به أو تأخيرها، و ذلك من أجل تأخير الإصابة بالسكري عند الأشخاص الذين لهم استعدادا وراثيا للإصابة [2].

و لتحقيق هذه الأهداف قمنا بدراسة بيبليوغرافية لهذا المرض، تناولنا فيها السكري، أنواعه، و مضاعفاته.

الفصل الأول :

داء السكري

1.I. تعريفه

داء السكري هو اضطراب الغدد الصماء الأكثر شيوعاً، التي لوحظت في الممارسة السريرية [4]. ويمكن تعريفه على أنه متلازمة ثانوي لتفاعل متغير من عوامل وراثية وبيئية [5].

ويعرف داء السكري بيولوجياً حسب توصيات منظمة الصحة العالمية (OMS) و الجمعية الأمريكية حول السكري (ADA) (1997 م) كالتالي :

نسبة الجلوكوز في الدم عند الصائم (على الريق) تكون أكبر أو مساوية ل 1,26 غ/ل (7ملي مول/ل)، أو مقاسة بعد ساعتين في حالة اختبار رفع الجلوكوز عن طريق الفم Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) تكون أكبر أو تساوي 2 غ/ل تدل على الإصابة بالسكري [6].

2.I. تشخيصه

يستند التشخيص على:

- 1- الزيادة الصافية في مستوى السكر في الدم مع أعراض نموذجية من بول و عطش و فقدان السريع للوزن
- 2- السكر في الدم عند الصائم يكون أكبر أو يساوي 1,40 غ/ل عند تكرير الاختبار.
- 3- الزيادة في مستوى السكر في الدم أكثر من مرة، بعد اختبار رفع الجلوكوز عن طريق الفم (HGPO) عدة مرات [5].

3.I. أعراضه

تظهر الأعراض الإكلينيكية لداء السكري تدريجياً ابتداءً من أعراض بسيطة إلى أعراض معقدة جداً في حالة عدم المعالجة أو السيطرة على المرض.

أولاً: الأعراض الأولية: وتتمثل في كثرة التبول، كثرة العطش، كثرة الأكل و فقدان الوزن [7].

ثانياً: الأعراض اللاحقة (المتأخرة): كالرؤيا غير الواضحة، الشعور بالإرهاق و نقص النشاط عند الأطفال، حكة في الجلد أو التهابه، فقدان القوة و بطء التام الجروح [7].

4.I. أنواعه

ينقسم داء السكري بوجه عام إلى نوعين أساسيين و هما: النوع الأول و يطلق عليه اسم داء السكري المعتمد على الأنسولين، والنوع الثاني داء السكري غير المعتمد على الأنسولين، ويعتبر هذان النوعان أكثر أمراض السكري انتشاراً [8].

1.4.I داء السكري غير المعتمد على الأنسولين (DNID) Diabète non Insolino-dépendant

1. تعريفه

هذا النوع من السكري لا ينتمي إلى أمراض المناعة الذاتية على عكس السكري المعتمد على الأنسولين، وهو يؤثر في كلى الجنسين مع أغلبية طفيفة للذكور، وخاصة بالنسبة للأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً، كما تشير الإحصائيات إلى أن 80% من مجموع مرضى السكري هم من النوع II، ومن بينهم 80% يعانون من الزيادة في الوزن أو السمنة [9].

2. أسبابه

السكري من النوع II هو حالة ناجمة عن مزيج من عدة عوامل: [10]

❖ الوراثة

داء السكري من النوع II عبارة عن مرض ذو نزعة عائلية. في الواقع وجود مرض السكري مع الأب أو الأم يزيد من خطر الإصابة بالمرض. [11]

❖ النظام الغذائي

النظام الغذائي الغني بالأحماض الدهنية المشبعة ينجم عنه المقاومة للأنسولين [11].

❖ الخمول البدني

أظهرت الدراسات الحديثة أن ممارسة الرياضة تؤدي إلى التحسين المستمر في مراقبة نسبة السكر في الدم [12].

❖ البدانة

هناك زيادة كبيرة في عدد المرضى الذين يعانون من السكري نوع II، الذي يرتبط بشكل مباشر مع تطور السمنة بسبب زيادة السرعات الحرارية [13].

❖ العمر

أثبتت الدراسة أن انتشار داء السكري من النوع II يزداد مع التقدم في السن [1].

3. أعراضه

الأعراض الأربعة الرئيسية المكونة لهذا المرض هي: كثرة التبول، كثرة العطش، كثرة الأكل، ارتفاع نسبة السكر في الدم. تعتبر كثرة التبول من الأعراض الأكثر شيوعاً (73%)، يليه العطش (67%). [14].

4. علاجه

★ الأدوية (الأقراص الفموية)

هناك أربع عائلات من مضادات السكري الفموية :

Les insulino-sécréteurs

● مفرزات الأنسولين

Les sulfamides hypoglycémian

● السلفوناميدات

✓ تستعمل لعلاج السكري من النوع II [9].

✓ تؤثر بشكل خاص على الخلايا بيتا في البنكرياس، و تحفزها على إفراز الأنسولين [15].

✓ ليس لديها أي تأثير على حساسية الأنسولين إلا بشكل غير مباشر عن طريق الحد من سمية

الجلوكوز [9].

Les biguanides

● مركبات البايجوانيد

الميثوفورمين : عملها الرئيسي هو خفض الإنتاج الزائد من الجلوكوز في الكبد عند مرضى السكري

من النوع II. الميثوفورمين تستعمل لممارسة تأثير على وزن المرضى الذين يعانون من داء السكري [9].

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG)

● مثبطات ألفا غلوكوزيداز

تؤثر بشكل خاص على الأنبوب الهضمي، وتمنع جزئياً هضم الكربوهيدرات المعقدة (النشويات و

السكريات) [9].

Les thiazolidinediones

●

تؤثر على حساسية الأنسولين على مستوى الخلايا الدهنية.

★ النظام الغذائي

إن أهداف النظام الغذائي هي:

- التقليل من استعمال الجلوكوز [16].
- تخفيض وزن المريض في حالة زيادة الوزن عن المعدل الطبيعي، وهذا يؤدي إلى تحسن ملحوظ في جلوكوز الدم [8].
- المشاركة في الوقاية تساعد في الحد من تطور المضاعفات [16].

★ النشاط البدني

تفيد الرياضة البدنية في علاج مرضى النوع II، والذي يتميز بتدني استجابة الخلايا للأنسولين، حيث أن ممارسة الرياضة تؤدي إلى زيادة هذه الاستجابة. كما يفيد أثر الرياضة في تقليل احتمال حدوث مضاعفات المرض، خاصة أمراض القلب و الشرايين [8]، بالإضافة إلى ذلك فإنها تشجع على فقدان الوزن و التقليل من التوتر [16].

2.4.I. داء السكري المعتمد على الأنسولين (Diabète Insolino-dépendant (DID)

1. تعريفه

داء السكري من النوع I يمثل حوالي 15% من مجموع حالات السكري. و يمكن أن يحدث في أي عمر، لكنه أكثر شيوعا في أوساط الشباب [4]. وهو عبارة عن أحد أمراض المناعة الذاتية الناجم عن التدمير الانتقائي للخلايا بيتا (β) لجزر لانجر هانز البنكرياسية بواسطة الخلايا للمفاوية التائية (T) [17]. ويرتبط هذا النوع من السكري مع مولدات ضد التوافق النسيجي (HLA) على الكروموزوم 6 [5].

2. تصنيفه

تشير جمعية السكري الأمريكية في تصنيفها للسكري إلى وجود نوعين:

▷ داء السكري من النوع I المناعي الذاتي Auto-immune

هو الأكثر شيوعا (يمثل أكثر من 90% من الحالات في أوروبا) [18]. أثناء الإصابة بهذا الداء يتم تخريب الخلايا β بواسطة آلية يمكن التعرف عليها عن طريق تواجد أجسام مضادة لكل من الأنسولين، الخلايا β ، Glutamate décarboxylase.

إن الأجسام المضادة لإنزيم الـ DAG يعد الأسهل تمييزا وتتواجد عند ثلث المرضى الذي يفوقون 5 سنوات. في حين أن الأجسام المضادة للخلايا الجزيرية تختفي في هذه الفترة [19].

داء السكري من النوع I مجهول الأسباب (Idiopathique)

يتعلق الأمر بداء السكري المعتمد على الأنسولين، ولكن دون أسباب واضحة [19]، ويتميز بعدم وجود الأجسام المضادة [18].

3. أعراضه

✦ نقص الأنسولين (عجز أنسوليني)

عندما يبدأ المرض في الظهور إكلينيكيًا، فسرعان ما يصبح العجز الأنسوليني تامًا، خصوصًا عند المصابين الشباب (قبل 20 سنة). في حالات أخرى يبقى مخزون صغير من الأنسولين و لكنه يبقى غير كافي لسد حاجيات الجسم [6].

✦ ارتفاع نسبة السكر في الدم

هي نتيجة حتمية لنقص الأنسولين، لا يستطيع الجلوكوز أن يدخل إلى الخلايا المستهدفة له (العضلات، الأنسجة الدهنية، الكبد، الكلية)، ماعدا الخلايا الدماغية التي يدخل إليها الجلوكوز بحرية. تصل نسبة السكر في الدم بسرعة من 3-4 غ/ل و يتواصل ارتفاعها في غياب العلاج [6].

✦ كثرة التبول

عندما يزداد مستوى الجلوكوز في الدم فإنه يبدأ في التسرب إلى البول ولهذا يزداد الضغط الأسموزي للبول نتيجة لارتفاع مستوى الجلوكوز، مما يؤدي إلى تبول شديد و فقدان للشوارد وذلك بعد تجاوز الجلوكوز العتبة الكلوية [6].

✦ العطش المفرط

يؤدي كثرة التبول إلى حدوث جفاف للأنسجة، مما يشعر الشخص بالعطش [7].

✦ كثرة الأكل

لا يحدث أيض طبيعي للجلوكوز لهذا فإن الخلايا تبدأ في أيض الدهون والبروتينات لإنتاج الطاقة وهذا يؤدي إلى زيادة الحاجة إلى الغذاء [7].

✦ ظهور السكر في البول

في الحالات الطبيعية لا يحتوي البول أي من السكر اللهم إلا مقادير زهيدة، ويتطلب تقدير البيلة الجليكوزية عندما تتجاوز الكمية المطروحة في البول 24 ساعة 1 غ من السكر، كما أن 15% من حالات البيلة السكرية لاتعزى إلى الداء السكري [20].

✦ تخليق الأجسام الكيتونية

تحدث نتيجة تحلل الدهون الضرورية للحصول على الـ Acetyl COA في غياب الجلوكوز التي تحدث بدورها نتيجة نقص الجلوكوز الداخل خلوي، ينتج الـ Acetyl COA بكمية كبيرة جدا تتجاوز طاقة حلقة كربس على استعماله، ومن تم يتجه إلى منهج بيوكيميائي آخر و هو إنتاج الأجسام الكيتونية المتمثلة في حمض الأسيتواستيك، حمض β هيدروكسي بيوتيريك، الأسيتون [6].
و يحدث ذلك نتيجة الانخفاض الخلوي للجلوكوز، بسبب نقص الأنسولين و الجوع (الصيام) [6].

4. أسبابه

❖ العوامل الوراثية

حتى وإن كان أكثر من 90% من الحالات تظهر عند عائلات بعيدة عن أية إصابة بهذه الداء، فإن العوامل الوراثية موجودة قطعاً، إن خطر الإصابة بالنسبة لقريب من الدرجة الأولى يكون على الأقل 10 أضعاف مثيله عند عامة الناس ولو أنه يبقى ضئيلاً. ويبدو أن عامل الخطر هذا يتضاعف مرتين إذا كان الأب هو المصاب عما إذا كانت الأم هي المصابة [19].

إن الدراسات الإحصائية عند العائلات المصابة بداء السكري أوضحت جليا الدور الكبير لنظام معقد التوافق النسيجي الأكبر (HLA) في إمكانية الإصابة بالمرض، ولكن من جهة أخرى أظهرت محدودية الوراثة على اعتبار أن العديد من الجينات الداخلة في إمكانية التعرض للمرض قد تتموقع داخل و خارج منطقة الـ HLA، كما أن الجينات المشفرة لنظام الـ HLA من الصنف II تكون في حالة عدم استقرار الرابطة [21].

❖ العدوى الفيروسية Viral infection

مثل فيروس النكفية و الفيروس المضخم للخلايا [7].

❖ تغذية الرضع على حليب الأبقار خلال الشهور الأولى من الولادة

يعتقد بأن بروتين حليب البقر يعمل على إثارة تفاعلات المناعة الذاتية (الحث على تكوين أجسام مضادة تخرب الخلايا بيتا في البنكرياس)، الأمر الذي يؤدي إلى الإصابة بالسكري من النوع II [7].

5. الفيزيولوجية المرضية

➤ الميكانيزمات المناعية

إن فيزيوباثولوجية السكري من النوع I يغلب عليها التخريب المناعي الذاتي للخلايا بيتا β لجزر لانجر هانز البنكرياسية. عندما تتخرب 80% منها، فإن إفراز الأنسولين يصبح غير كافي للمحافظة على نسبة السكر العادية في الدم. ومنه تظهر العلامات الأولى لداء السكري من النوع I، ومنه فإن الداء يكون نتيجة لمرض مناعي ذاتي بدأ قبل عدة أشهر أو حتى عدة سنوات من قبل [6].

➤ الإلتهاب الجزيري Insulite

خلال الإصابة بالسكري المعتمد على الأنسولين (النوع I)، فإن النسيج البنكرياسي يتغير جزئياً. حيث يتم اختزال الخلايا بيتا (β) البنكرياسية إلى 80% في كل جزيرة لانجر هانز، و يتم تجمع الخلايا أحادية النواة المشكلة أساساً من الخلايا اللمفاوية التائية (T). إنها الأنسوليت هذا الأخير يدل على أن تفاعلاً مناعياً يحدث داخل الجزيرة و لكن هذا لا يدل على الطبيعة الذاتية للمناعة.

إن الخلايا التائية (T) التي وجدت في البنكرياس تكون منشطة ولها CMH_{II} أنتيجيني، كما لوحظ وجود كل من T_4 و T_8 [6].

➤ الأجسام المضادة

إن الأجسام المضادة للخلايا الجزيرية (Isulet cell antibody = ICA) تم العثور عليها عند 60 إلى 80% من الأشخاص المصابين ب DID حديث، وينقص عددها مع تقدم المرض، وهي تعتبر خاصية مهمة في التنبؤ بالمرض عند الأشخاص غير المصابين به.

إن خطر الإصابة يتناسب مع نسبة ICA مضادات الـ GAD (Glutamate Acide Décarboxylase) يكون موجبا عند 60-80% من المصابين ب DID حديث [6]. و هو من العلامات المحددة لظاهرة المناعة الذاتية، و يمكن أن يظهر قبل عدة سنوات من بداية المرض.

➤ العلامات الوراثية المناعية الذاتية

إن DID يحدث عند 90% من الأشخاص الذين يحملون نظام HLA خاص.

• $HLA_{B18}, HLA_{B15}, HLA_{B8}, HLA_I$

• HLA_{II} تتواجد خصوصا عند القوقاز و هي من نوع DR_3 أو DR_4 في الواقع يبدو أن استكشاف الـ HLA_I لا يسمح بإظهار استعداد وراثي للإصابة بـ DID غير أن ذلك ممكن مع أنتيجينات HLA_{II} خلال الإصابة المناعية الذاتية، فإن الأنتيجينات من الصنف II تظهر على الخلايا غير العادية إضافة إلى الخلايا للمفاوية، هذا التعبير غير العادي لأنتيجينات الصنف II يمكن أن تسبب تفاعل مناعي ذاتي [6].

6. علاجه

الهدف من العلاج هو منع ظهور أو إبطاء تقدم المضاعفات من دون الزيادة في وتيرة نقص السكر في الدم [22].

★ الأنسولين

الأنسولين هو النظام الأنسب للحياة، إن النمط المعتاد هو ثلاثة حقن قبل كل وجبة، وحقنة من الأنسولين بطيئة المفعول لـ 24 ساعة قبل النوم [22].

★ النظام الغذائي

✓ الكربوهيدرات تمثل 50% من مجموع السعرات الحرارية.

✓ يعتمد على توزيع نظام الأنسولين.

✓ ينبغي أن يحظر على السكريات و المشروبات السكرية ماعدا في حالات استثنائية [22].

3.4.1. سكري الحمل

هو عبارة عن داء سكري عابر خلال فترة الحمل، يترجم بارتفاع السكر في الدم بسبب عدم الكفاية في إفراز الأنسولين من البنكرياس [23]، غالبا ما يتم الكشف عن هذا النوع من داء السكري خلال النصف الثاني من الحمل حيث يكون الطفل أكبر من المعتاد، و لتجنب المخاطر التي يمكن أن يتعرض لها الجنين (تشوه، تطور سريع للغاية) تفرض على الحامل الرقابة الصارمة [24].

ويفسر التسبب في هذا النوع من داء السكري عن طريق التغيرات الفيزيولوجية الأيضية التي تحدث أثناء الحمل لتركيز تغذية الجنين، والتي من شأنها أن تولد مقاومة الأنسولين بشكل حاد في الربع الثالث [13].



الفصل الثاني:
المضاعفات
المزمنة للسكري

هناك مضاعفات مزمنة مصاحبة لداء السكري (نتيجة عدم السيطرة عليه وبقاء تركيز السكر المرتفع لفترات زمنية طويلة في الدم) وتحدث نتيجة تكون البروتينات السكرية الناتجة من اتحاد الجلوكوز مع بروتينات الدم، وكذلك نتيجة تراكم مادة السوربيتول الناتجة من الأيض غير الكامل للسكريات. حيث تتحول مادة السوربيتول في الشخص السليم (غير المصاب بالسكري) إلى فركتوز يطرح خارج الجسم. في حين يتراكم السوربيتول في مرضى السكري داخل الخلايا محدثاً أضراراً كبيرة في الجسم [8].

ويمكن تقسيم المضاعفات المزمنة للسكري إلى اعتلالات الأوعية الدموية الكبيرة والصغيرة، هذه الأخيرة تشمل اعتلال الكلية الذي قد يسبب فقد البروتين و فشل الكلية، واعتلال الشبكية الذي قد يؤدي إلى فقدان البصر، وكذلك اعتلال الأعصاب الذي قد يؤثر على المجاري الهضمية (انتفاخ البطن، الغثيان، الإسهال، حرقة المعدة)، كما يسبب مشاكل ضغط الدم (الدوخة عند الوقوف)، الشعور بالخدر والوخز الخفيف أو الحرقلة في اليدين والقدمين [2].

Microangiopathie

1.1.II اعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة

Rétinopathie Diabétique

1.1.II اعتلال الشبكية السكري

1. تعريفه

اعتلال الشبكية السكري يعتبر سبب رئيسي للعمى، ويتميز بتمدد في الأوعية الدموية وانسدادها مما ينعكس ذلك على شبكية العين، ويحدث عند مرضى السكري نتيجة لارتفاع نسبة السكر في الدم، وتضرر الأوعية الدموية الصغيرة التي تزود شبكية العين بالأغذية والأكسجين [25]. وهذا يمكن أن يؤدي إلى تشكيل عتمة عدسة العين (الساد) و الجلوكوما أو حتى فقدان البصر [26].

2. تشخيصه

الفحص السريري لشبكية العين غالباً ما يكون دقيقاً، ولكن هناك في بعض الأحيان اختبارات إضافية :

★ تصوير الشبكية غير الموسع للحدقة (RNM) Rétinographe Non Mydriatique

★ تصوير الأوعية الدموية Angiographie : اكتشاف اعتلال الشبكية لدى مرضى السكري

النوع الأول أو الثاني، دائماً قبل موازنة السكري المهمة بشكل كبير.

★ **Echographie**: أساسي للتحليل عند النزف الزجاجي، واعتلال الشبكية السكري التكاثري.

★ **Optical Coherence Tomography (OCT)** : التشخيص الدقيق للغاية من وذمة

البقعة الصفراء، التحليل المفصل لواجهة الشبكية [27].

3. أعراضه

+ تمدد الأوعية الدموية الدقيقة للشبكية هي العلامات الأولى لاعتلال الشبكية السكري. تظهر على شكل منقط أحمر من الحجم الصغير.

+ نزف نقطي في شبكية العين، في بعض الأحيان من الصعب تمييز تمدد الأوعية الدموية الدقيقة. التشخيص التفاضلي يعتمد على تصوير الأوعية الدموية.

+ وحدات قطنية هي آفات بيضاء، سطحية وصغيرة الحجم، والذي هو محور عمودي على محور من الألياف البصرية [28].

4. أسبابه

هناك عدة عوامل معروفة تساعد في ظهور اعتلال الشبكية السكري، وتسرع في تقدمه:

❖ مدة مرض السكري هو عامل الخطر الأكثر أهمية، في الواقع بعد 15 عاما من تطور المرض، أكثر من 80% من مرضى السكري لديهم اعتلال الشبكية [29].

❖ عدم السيطرة على نسبة السكر في الدم لفترة طويلة، أيا كانت مدة السكري تؤدي إلى اعتلال الشبكية السكري [30].

❖ ارتفاع ضغط الدم و التدخين وزيادة لبيدات الدم من عوامل الخطر الأخرى التي قد تشجع ظهور أو تطور اعتلال الشبكية السكري [31].

❖ خلال فترة الحمل، النساء المصابات بالسكري أكثر عرضة للإصابة بخطر متزايد من تطور اعتلال الشبكية السكري لأنه خلال الحمل تصعب السيطرة على نسبة السكر في الدم ويرتفع ضغط الدم [30].

5. تصنيفه

ينقسم اعتلال الشبكية السكري إلى قسمين: [31]

◆ اعتلال الشبكية السكري غير التكاثري

يتميز في بدايته بتوسع الأوعية التي تظهر مثل نقط حمراء صغيرة عند فحص قاع العين ونزيف صغير على مستوى الشبكية [32].

◆ اعتلال الشبكية السكري التكاثري

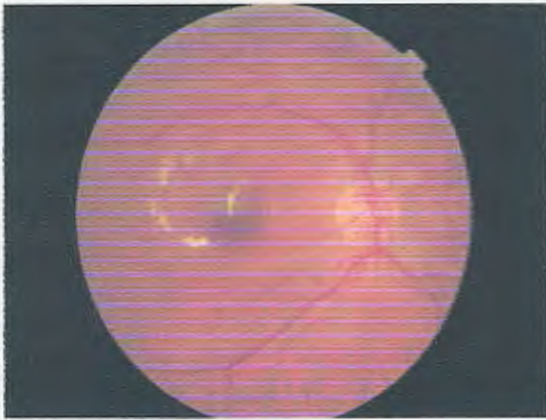
يسبق في بعض الأحيان بمرحلة ما قبل التكاثري (La rétinopathie pré-proliférante) الذي يمتاز:

✓ تشوهات في الأوردة الكبيرة.

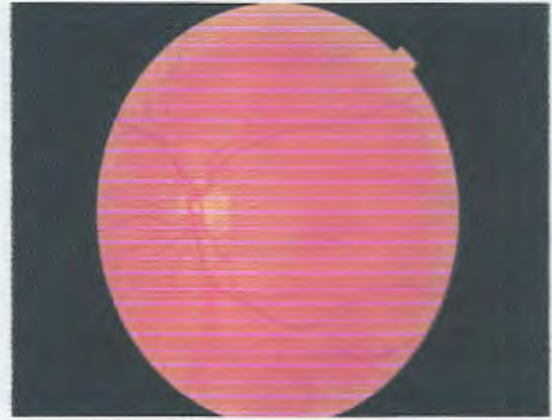
✓ خلل في الأوعية الدموية الدقيقة.

✓ انسداد الشعيرات الدموية [33].

بينما يمتاز اعتلال الشبكية التكاثري بتمدد الأوعية الدموية الدقيقة والنزيف المتكررة جدا، مما يؤدي إلى نقص تزود شبكية العين بالأكسجين والأغذية شيئا فشيئا، وتشكل أوعية دموية صغيرة جديدة مشكلة على سطح شبكية العين التي من المحتمل أن تنكسر وتسبب نزف في العين. التي تسمى نزف داخل زجاجي، وفي النهاية انفصال لشبكية العين [32].



شكل 1: وذمة البقعة [32]



شكل 2: تمدد الأوعية الدموية الدقيقة [32]

6. فيزيولوجية المرض

اعتلال الشبكية السكري هو مظهر من مظاهر اعتلال الأوعية الدقيقة. هناك عمليتين مرضيتين تؤثران على الشعيرات الدموية في شبكية العين هما أساس هذا المرض [28].

➤ النفاذية المفرطة للشعيرات الدموية

- مصدر وذمة في شبكية العين، وخاصة وذمة البقعة.
- انسداد الشعيرات الدموية في شبكية العين مسؤولة عن نقص تروية الشبكية. عندما يصل انسداد الشعيرات إلى عتبة معينة. تظهر استجابة وعائية جديدة واعتلال الشبكية يصبح تكاثري.

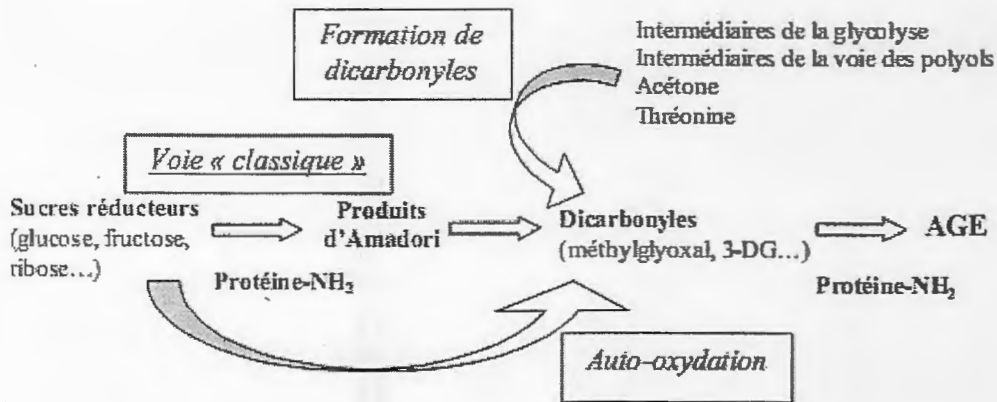
➤ ظواهر الانسداد والوذمية تتطور بشكل متزامن: ظواهر الانسداد تؤثر في المقام الأول على شبكية العين الطرفية، في حين الظواهر الوذمية تسود في المنطقة الوسطى [28].
الآليات الرئيسية البيوكيميائية التي تشارك في التسبب في اعتلال الشبكية السكري هي تراكم السوربيتول، AGE، نشاط البروتين كيناز C، نشاط نظام Système Rénine Angiotensine، التهاب، وتخليق عوامل النمو [34].

➤ دور الـ AGE في اعتلال الشبكية السكري

الجلكزة هي عبارة عن تفاعل كيميائي غير إنزيمي بين الوظيفة الكربونيلية لسكر أحادي (الجلوكوز، الفركتوز) مع المجموعة الأمينية في السلسلة البيبتيدية للبروتين [35]، و يسمى هذا التفاعل بتفاعل ماير Maillard و يتم وفق مرحلتين: المرحلة الأولى تتشكل خلالها قاعدة Shiff بواسطة تفاعل عكوس، و التي تتحول إلى مركبات Amadori. أما المرحلة الثانية فتبدأ انطلاقاً من نواتج Amadori التي تمر بعدة تفاعلات لتعطي الناتج النهائي للجلكزة وهو الـ Advanced Glycosylation End Product (AGE). [36]، و كمثال عن الجلكزة نجد الهيموغلوبين السكري (HbA1c). حيث يؤدي تراكم AGE على مستوى جدار الأوعية الدموية لشبكية العين إلى انسدادها، والزيادة في نفاذية الخلايا المبطنة للشبكية و فقدان الخلايا المحيطة. الـ AGE يكون ساماً للخلايا المحيطة التي تحتوي على مستقبلاتها (RAGE) [37].



الموت الخلوي المبرمج للخلايا المحيطة هو سمة من سمات المرحلة المبكرة من اعتلال الشبكية . إن تعرض خلايا الشبكية إلى الـ AGE يؤدي إلى الاستنساخ المفرط لمورث (VEGE)؛ عبارة عن عامل يحفز تخليق و نمو الأوعية الدموية [38].



شكل 3 : مسار تشكل الـ AGE [39]

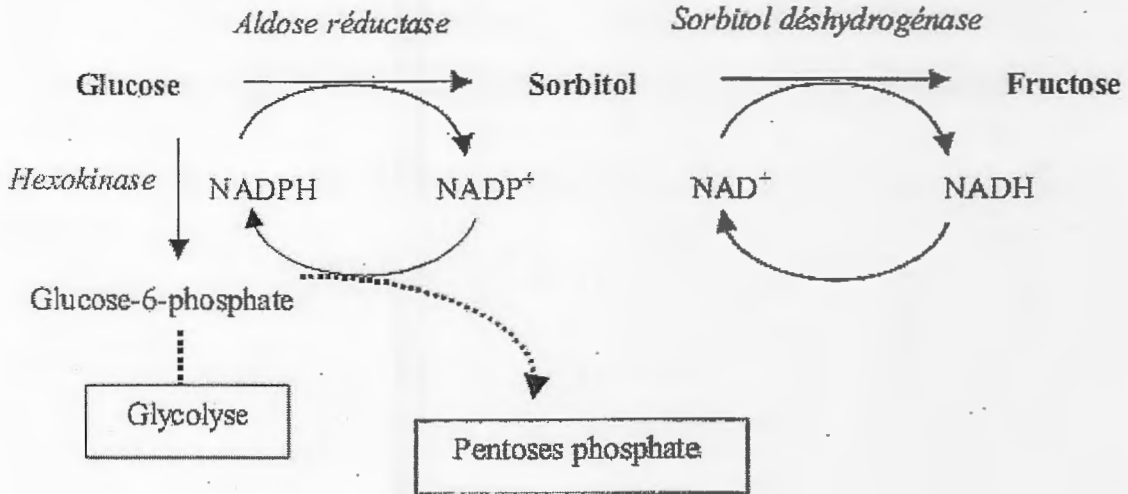
La voie de L'aldose réductase

مسار متعدد الكحول في اعتلال الشبكية السكري

يعرف أن الجلوكوز الزائد داخل الخلايا يخلق قوة أسموزية تعزز التراكم الصافي للماء داخل الخلايا، مما يؤدي إلى وذمة خلوية، هذه الظاهرة أكثر وضوحاً في عدسة العين، وتفسر عدم وضوح الرؤية لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع السكر في الدم [40]. بعد ذلك تم اكتشاف دور مسار البوليبول في خصائص السكري، حيث يضم:

الخطوة الأولى: تحويل الجلوكوز إلى السوربيتول بواسطة الإنزيم Aldose Réductase باستخدام NADPH (Cofacteur Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate)

الخطوة الثانية: تحويل السوربيتول إلى فركتوز بواسطة إنزيم نازع للهيدروجين من السوربيتول Surbitol Deshydrogénase [41].



شكل 4: مسار البوليتول [39]

هذا المسار الأيضي قليل النشاط عندما يكون السكر في الدم طبيعي، لكن عند ارتفاع السكر في الدم يتم تنشيط هذا المسار بشكل كبير، ويمكن أن تصنع كميات كبيرة من السوربيتول [42]. السوربيتول الذي تشكل داخل الخلايا غير قادر على عبور الأغشية الخلوية لذلك يتراكم في الخلية بتركيز عالية الضرر مما يؤدي إلى انخفاض في الـ Myo-inositol وخلل في عمل مضخة NA/ATPase [43].

La Néphropathie Diabétique

2.1.II اعتلال الكلية السكري

1. تعريفه

هو عبارة عن مرض الكلى التدريجي الناجم عن اعتلال الأوعية الشعرية للكبيبات الكلوية [44]. ويؤثر داء السكري أساساً على كبيبات الكلى التي تعد الجزء المسؤول عن عملية تصفية الدم من مخلفات الأيض الضارة وطرحها مع البول، حيث يحدث خلل في عملية التصفية مما يؤدي إلى مرور بعض المواد الغذائية التي يحتاجها الجسم وخروجها مع البول كالزلال، أو عدم قدرتها على التخلص من مخلفات الأيض الضارة أو السامة الموجودة في الدم واحتجازها داخل الجسم، مما يسبب تسمم الدم ويطلق على ذلك الفشل الكلوي [7].

2. أعراضه

تبدأ أعراض الاعتلال الكلوي بظهور كميات ضئيلة من الزلال في بول المريض، ثم تتفاقم الإصابة تدريجياً حيث ترتفع نسبة الزلال في البول مع تدهور حالة الكلية [8].

تزداد نسبة اليوريا في الدم وحدث تورمات أو أوديماً وبخاصة في الساق مع ارتفاع ضغط الدم. يزداد احتمال إصابة المسالك البولية بالعدوى الجرثومية في مرضى السكري. وحينما تتفاقم العدوى الجرثومية يبدأ المريض في الإحساس بأعراض مميزة مثل حرقة أو ألم التبول وكثرة التبول، مع احتمال تعكير البول وظهور دم فيه [8].

4. أسبابه

العوامل الرئيسية التي تتسبب في تطور اعتلال الكلى السكري هي :

❖ ارتفاع ضغط الدم

ارتفاع ضغط الدم شائع جداً في مرضى السكري، فهو يزيد من تفاقم اعتلال الكلية السكري وتسارع نموها [45].

❖ نوع داء السكري

في مرضى السكري من النوع الثاني الذين هم أكثر عدداً، التطور نحو اعتلال الكلية أقل شيوعاً [46].

❖ السيطرة على نسبة السكر في الدم

خطر تطور اعتلال الكلية بين المرضى الذين يعانون من ضعف السيطرة على سكر الدم أكبر بتسع مرات من المرضى الذين يعانون من مراقبة مقبولة في نسبة السكر في الدم [46].

❖ نسبة البروتين

إتباع نظام غذائي عالي البروتين يزيد من خطر اعتلال الكلية السكري. تحديد البروتين يقلل اليوريا، ومعدل انخفاض وظيفة الكلى [46].

❖ الاستعداد الوراثي

وجود أحد الوالدين مع اعتلال الكلى السكري يؤدي إلى الإصابة [47].

❖ مدة تطور المرض

5% من اعتلال الكلية السكري تحدث في أقل من 10 سنوات من بداية داء السكري. وبعد 20-25 سنة حدوث المرض ينخفض تدريجياً [46].

❖ التدخين

يضاعف من خطر تطوير اعتلال الكلية السكري، ويؤثر على التمثيل الغذائي [48].

❖ الجنس

خطر اعتلال الكلية السكري أعلى عند الرجال عنه عند النساء [46].

5. المراحل المختلفة من تطور اعتلال الكلية السكري

المرحلة الأولى: متلازمة تضخم- فرط الوظيفة Syndrome Hypertrophie-Hyperfonction

إن الترشيح الكبيبي يزداد من 30 إلى 40% في هذه المرحلة لا يوجد للبول، كما نلاحظ زيادة في حجم الكليتين [44].

المرحلة الثانية: اعتلال الكلية الصامت (قبل السريري) Néphropathie Silencieux

هذه المرحلة تستمر عدة سنوات. معدل الترشيح الكبيبي دائما مرتفعة من 30 إلى 40% ويمكن أيضا أن تعاد إلى الحدود الطبيعية. معدل إفراز الزلال البولي يبقى ضمن الحدود الطبيعية أو يرتفع نسبيا في حالات مثل الجهد [44].

المرحلة الثالثة: اعتلال الكلية في بدايته Néphropathie Débutante (Incipiens)

يقوم هذا المصطلح على مفهوم الزلال، يكون أكبر من 20 ملغ/24 ساعة أو من 15 ميكروغرام/الدقيقة، وأصغر من 300 ملغ/24 ساعة أو 200 ميكروغرام/الدقيقة [49].

المرحلة الرابعة: اعتلال الكلية العلني La Néphropathie Manifeste (patente)

في هذه المرحلة هناك وجود لمسراق الكبيبية، وتصلب الزجاجي، وانخفاض في معدل الترشيح الكبيبي [44].

المرحلة الخامسة: الفشل الكلوي النهائي Insuffisance Rénale Terminale

تتميز هذه المرحلة أساسا بانخفاض متكرر في نسبة البروتين في البول، معدل الترشيح الكبيبي أقل من 10 مل/الدقيقة، في هذه المرحلة يحتاج المريض إلى غسيل الكلى [49].

6. الفيزيولوجية المرضية

الفيزيولوجية المرضية لاعتلال الكلية السكري لم توضح تماما، ومع ذلك هناك مشاركة للعديد من العوامل الميتابولية والديناميكية الدموية، تأثيراتها تنظم بقوة من طرف عوامل وراثية و/أو بيئية [46].

➤ عوامل الديناميكية الدموية Facteur Hémodynamique

التغيرات الديناميكية الدموية لوحظت في مرحلة مبكرة من اعتلال الكلية السكري. فهي تتميز بتوسع الشريان الوارد بدرجة أقل منه في الشريان الصادر. الزيادة الثانوية في تدفق البلازما الكلوي يساهم في ارتفاع الضغط الهيدروستاتيكي داخل الكبيبية. وينتج عن ذلك ظاهرة ارتفاع الترشيح الكبيبي، هذا الارتفاع في الضغط داخل الكبيبية سيكون ضارا على المدى البعيد [46].

➤ العوامل الوراثية و البيئية

تتمثل في التاريخ العائلي من اعتلال الكلية السكري، التدخين والنظام الغذائي الغني بالبروتينات [46].

Les Facteurs Métaboliques

العوامل الميثابوليزمية

دور الـ AGE في اعتلال الكلية السكري

إن خصائص الاعتلال الكلوي تتمثل في سماكة الغشاء القاعدي، التوسع في مسراق الكبيبة (Mésangime)، و انخفاض قدرة الترشيح يؤدي إلى خروج الزلال في البول والفشل الكلوي [50]. عند الفئران المصابة بالاعتلال الكلوي السكري وجد أن كمية AGE تتراكم على مستوى مستوى الغشاء القاعدي الكبيبي، و مسراق الكبيبة Mésangime، خلايا Podocytes وفي الخلايا الطلانية [51]. تراكم AGE على مستوى الغشاء القاعدي لبروتين الكولاجين مرتبط مع قدرته على الاحتفاظ بالبروتينات البلازمية مما يؤدي إلى سماكة الغشاء القاعدي و تثبيط وظيفة الترشيح، وفي الأخير يؤدي إلى فقدان وظيفة الكبيبات. إن الانخفاض في عملية الترشيح عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية السكري يرجع إلى توسع طبقة Mésangium التي تسبب ضغط على الشعيرات الدموية وانخفاض في مساحة الترشيح، وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن سماكة الغشاء القاعدي وتوسع طبقة Mésangim كان بعد حقنها بـ AGE [52]. في الأخير ارتفاع السكر في الدم والـ AGE يؤدي إلى تحرير مركب $TGF-\beta$ Transforming Growth Factor الذي يحفز تحلل مركبات الكولاجين للحشوة التي تساهم على الأقل في سماكة الغشاء القاعدي [53].

مسار متعدد الكحول في اعتلال الكلية السكري

عندما يصبح الجلوكوز داخل الخلايا مرتفع يؤدي إلى زيادة التدفق من خلال مسار البولوليول، الذي يسبب تشوهات الأوعية الدموية والخلايا العصبية [54]. مسار البولوليول يعمل على تحويل الجلوكوز إلى فركتوز باستخدام إنزيمين هما: إنزيم الـ AR، والإنزيم النازع للهيدروجين من السوربيتول SDH، وهذان الإنزيمان يعملان على اختزال الجلوكوز إلى سوربيتول بمساعدة Phosphate Cofacteur Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NADPH) ثم تحول السوربيتول إلى فركتوز بتدخل العامل المساعد NAD^+

الـ AR له ألفة ضعيفة للجلوكوز عند حضور Euglycémie [55]، وأيضا عندما تكون نسبة السكر في الدم في النطاق المرجعي فهي تشكل نسبة صغيرة فقط من ميثابوليزم الجلوكوز. وتشير الدلائل على أن مسار البوليلول نشط في الكلى عند وجود ارتفاع السكر في الدم. وقد تم تحديد الـ AR والـ SDH في الخلايا الكبيبية بما في ذلك خلايا مسراق الكبيبية، ولوحظت زيادة مستويات السوربيتول في خلايا مسراق الكبيبية التي تتعرض لتركيزات عالية من الجلوكوز [56].

بالإضافة إلى ذلك، فإن التغيرات الأيضية التي يسببها التدفق المتزايد لمسار البوليلول التي تتماشى مع التغيرات التي تحدث في الكلى في وجود ارتفاع السكر في الدم، بما في ذلك تراكم السوربيتول، وهو استنزاف كبير لـ NADPH الناتج عن رد فعل الـ AR والذي يقلل من إنتاج أكسيد النيتريك (NO) من الخلايا البطانية وزيادة النسبة $NADPH/NAD^+$ ، زيادة تخليق DiAcylGlycerol (DAG)، وزيادة إنتاج المركبات النهائية للجلوكزة المتقدمة AGE التي تنشط مسار (منهج) البروتين كيناز C (PKC) [57].

La Neuropathie Diabétique

3.1.II. الاعتلال العصبي

1. تعريفه

من المضاعفات الشائعة جدا (80% من مرضى السكري لديهم اعتلال الأعصاب لمدة تفوق 15 عاما). يتميز باضطراب في الجهاز العصبي المحيطي، يسود في الأطراف السفلية بسبب هشاشة الألياف الحسية الطويلة قليلة الميالين، ويزداد الاعتلال العصبي مع زيادة مدة مرض السكري، حيث أن 15% من المرضى لا يتطور الاعتلال العصبي السريري لديهم حتى بعد 20 عاما من التطور [44].

2. أعراضه

✦ لقد أوضحت الدراسات أن زيادة قابلية مريض السكري للإصابة بالالتهابات أو الجروح يعزى إلى اعتلال الأعصاب التي تنتشر في جميع أجزاء الجسم، حيث يشعر المريض بالتنمل أو عدم الإحساس أو الألم.

✦ حيث يؤدي حدوث اعتلال الأعصاب التي تزود الدورة الدموية والجهاز البولي والهضمي إلى الإصابة بالإمساك أو الإسهال أو التقيؤ بعد الأكل أو احتباس البول أو الدوخة عند القيام من الوضع الأفقي.

✦ كما أن تلف الأعصاب التي تغذي القلب يزيد من معدل الإصابة بأمراض القلب والشرابين خصوصا السكتة القلبية [7].

3. أسبابه

اعتلال الأعصاب ينجم عن:

❖ وجود تلف في الأعصاب بسبب ارتفاع سكر الدم، حيث يتعرض السكر الزائد إلى تغيرات على مستوى الأعصاب ينتج عنها تكوين مادة السوربيتول وهي المادة التي تسبب تلف الأعصاب السكري.

❖ انسداد الأوعية الدموية المتصلة بالأعصاب.

❖ نقص الفيتامينات [8].

4. تصنيفه

Les mono neuropathies

♦ اعتلال الأعصاب الوحيدة

تمثل من 10% إلى 15% من الاعتلال العصبي السكري. يمس الأعصاب التي تتحكم في العضلات، بسبب إضعاف العضلة، ونقصا في حجمها وكذلك العجز الحركي وتفاقم الآلام في الليل.

وغالبا ما تؤثر على الأطراف السفلية (اعتلال الفخذ)، والأطراف العلوية هي الأقل تضررا. ويشمل هذا الاعتلال أيضا عضلات العين حيث يسبب في ازدواج الرؤية [8].

◆ الاعتلال العصبي السكري المتعدد Les Polyneuropathie Diabétique

تمثل من 80 إلى 85% من الاعتلال العصبي السكري [58]. ومن علاماتها ألم في الليل أو حروق، والإحساس بالتنميل و الوخز و البرودة والألم وبخاصة في القدم والساق. وقد تحدث هذه الأعراض أيضا في الذراع واليد وفي مناطق أخرى مثل الصدر والبطن. وتتراوح هذه الأعراض بين فقدان تام للإحساس إلى آلام شديدة، ويسبب فقدان الإحساس عدم إدراك المريض للجروح البسيطة والخدوش والإصابات [8].

◆ الاعتلال العصبي الإغاشي (اللاإرادي) Le Neuropathie Végétative

الأعصاب اللاإرادية هي الأعصاب التي ليس لنا إرادة في السيطرة عليها مثل أعصاب المعدة والأمعاء والقلب والمثانة والغدد العرقية والأعضاء الجنسية. ويترتب على هذا الاعتلال تباطؤ في حركة عضلات الأمعاء والمعدة والمثانة، وهذا يؤدي إلى الشعور بالغثيان والتقيؤ وزيادة حجم البول والإمساك. يؤدي اعتلال الأعصاب التي تتحكم في انقباضات الأوعية الدموية إلى حدوث انخفاض ضغط الدم عند الوقوف. ويعتبر العجز الجنسي من بين الآثار الناجمة عن اعتلال الأعصاب اللاإرادية [8].

5. الفيزيولوجية المرضية

العلاقة بين مدة تطور المرض والسيطرة عليه تشير إلى أن المرضية تنطوي على ارتفاع السكر في الدم مباشرة [58].

هناك عدة آليات وراء تلف الأعصاب السكري:

L'ischémie du nerf

◀ نقص تروية العصب

هذه الآلية تؤدي إلى اعتلال الأعصاب. تم العثور عليها خلال الفحص بعد الوفاة لمريض بعمر 88 سنة، لديه شلل العصب المحرك للعين [59].

Le Taux Plasmatique de Créatine

◀ المعدل البلازمي للكرياتين

يلعب L'Acetyl-L-Carnitine دور أساسي في ميثابوليزم الأحماض الدهنية. هذا الأيض شرط في استقرار الغشاء السيتوبلازمي وخصوصا الخلايا العصبية.

وبالإضافة إلى ذلك الكارنيتين له خصائص عصبية، لأنها تحفز تخليق مستقبلات عوامل النمو العصبي. وأخيرا الكارنيتين يحفز على إنتاج ال Prostacycline الذي يحسن تدفق الدم ضمن العصب [60].

عوامل نمو الأعصاب Les Facteurs de Croissance Nerveux

عوامل نمو الأعصاب مثل عامل نمو الأعصاب Nerve Growth Factors (NGF)، CNTs، (Ciliary neurotrophic factor)، IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor)، تخلق من طرف الأعضاء المستهدفة للأعصاب الحسية و المستقلة ذاتيا، وأيضا من قبل خلايا شوان البالغة [60]. يتم إدماج عامل النمو على المستوى المشبكي، ويتم نقلها بواسطة سيالة رجعية إلى الجسم الخلوي العصبي. في مرض السكري، هناك انخفاض في تخليق عوامل النمو، وأيضا انخفاض في نقلها إلى الوراء.

دور ال AGE في اعتلال الأعصاب

تعرق ال AGE تكون الأوعية العصبية، وتتفاعل مع الحشوة خارج الخلية بتدخل رابطة مزدوجة. وال AGE تنقص أيضا من التغذية العصبية للحشوة الخارج خلوية [60].

مسار متعدد الكحول في اعتلال الأعصاب

مسار البولويل يؤدي إلى اضطرابات متنوعة على مستوى الخلية العصبية أهمها:

✓ نقص ال MyoInositol داخل المحاور الأسطوانية.

✓ تغيير في الضغط الأسموزي الخلوي.

✓ استهلاك NADPH يشجع الإجهاد التأكسدي.

✓ نقص نشاط إنزيم $Na^+/k^+ATPase$.

الألياف العصبية عديمة الميالين هي أول من يتأثر محدثة فقدان الإحساس بالألم والحرارة. خلايا شوان تظهر أيضا انخفاضا في تخليق البروتينات الدهنية، التي لم تعد تسمح بالحفاظ على غمد الميالين الذي ينحل. ومنه تصبح الألياف عديمة الميالين. علاوة على ذلك، فمن المحتمل أن التعاون بين المحور العصبي و خلية شوان يختل في هذه الظاهرة من إزالة الميالين [58]. الخلايا العصبية تخلق بروتينات معينة بصورة رئيسية في حين أن خلايا شوان توفر معظم المركبات الدهنية من الميالين. هذه التشوهات قد تؤدي إلى نقص تدفق الدم إلى العصب، ونقص الأكسجة وبالتالي ضعف العصب [60].

II.2. اعتلال الأوعية الدموية الكبيرة

اعتلال الأوعية الكبيرة، هو السبب الرئيسي للوفاة لدى مرضى السكري من النوع 1 أو 2. (داء السكري عامل فعال في تصلب الشرايين) إعتلالات الأوعية الدموية الكبيرة يتميز بتصلب للشرايين وهو إعادة صياغة البطانية و الطبقة الوسطى الكبيرة والشرايين متوسطة الحجم عن طريق تراكم الدهون والمركبات النهائية للجلطة المتقدمة (AGE) ومشتقات الدم والأنسجة الليفية والكالسيوم [58].

II.2.1. تصلب الشرايين L'athérosclérose

1. تعريفه

تصلب الشرايين هو مرض مزمن في جدران الشرايين [61] ، أي حدوث ضيق أو انسداد للشرايين المختلفة في الجسم بسبب ترسب الدهون والكوليسترول على جدرانها الداخلية. حيث وجد أن الشخص المصاب بالسكري يكون أكثر عرضة لهذه المشكلة من الشخص السليم. فمن المعلوم أن الأوعية الدموية الكبيرة (الشرايين) تحمل الدم إلى الدماغ والكليتين والقلب والأطراف السفلية [7].

2. تشخيصه

في ظل وجود الأعراض التي قد تشير إلى انسداد الشريان، يتم تنفيذ بعض الاختبارات لاكتشاف مكان الانسداد وشدته، و ذلك بطريقتين :

★ تصوير الأوعية الدموية

Angiographie

هو فحص إشعاعي للكشف عن الانسداد أو غيره من المشاكل في الشرايين المغذية للقلب. يمكننا استخدام هذا الفحص لدى المرضى الذين يعانون من آلام في الصدر أو انسداد في الشرايين التي تمد القلب بالدم [5].

★ التخطيط الكهربائي للقلب

Une Electrocardiographie (ECG)

يسجل النشاط الكهربائي للقلب وضغط الدم، ومعدل ضربات القلب أثناء ممارسة الرياضة البدنية. عادة ما يتم إجراء هذا الاختبار لتحديد سبب آلام الصدر غير المبررة [5].

3. أعراضه

في بعض الأحيان النوبة القلبية أو السكتة الدماغية هي من الأعراض الأولى لتصلب الشرايين. وأعراض تصلب الشرايين تختلف وفقا للشريان المتضرر، وحسب الانسداد التدريجي أو المفاجئ للشريان.

- + الانسداد المفاجئ للشريان يمكن أن يسبب نوبة قلبية (عندما تكون الشرايين التي تحمل الدم إلى عضلة القلب مسدودة)
- + السكتة الدماغية (عندما تكون الشرايين التي تحمل الدم إلى الدماغ مسدودة).
- + الألم أو التشنجات العضلية هم في كثير من الأحيان الإشارات الأولى.
- + آلام في الصدر، عندما لا تستطيع الشرايين التاجية توفير ما يكفي من الدم لتلبية مطالب عضلة القلب بالأكسجين، ونتيجة ذلك تكون آلام في الصدر ونبحة صدرية.
- + ضيق في التنفس وتورم في القدمين والكاحلين [62].

4. أسبابه

❖ العوامل غير القابلة للتعديل

- ❖ العمر: حدوث المرض يزداد مع التقدم في السن.
- ❖ الجنس: ارتفاع نسبة الإصابة عند الرجال أكثر من النساء حتى سن اليأس، أين هذا الفرق يقل أو يختفي (حماية هرمونية عند النساء).
- ❖ الوراثة: بعض العائلات لديها مخاطر عالية مستقلة عن عوامل الخطر الأخرى [63].

❖ عوامل الخطر الرئيسية

- ❖ ارتفاع ضغط الدم الشرياني **L'hypertension Artérielle (HTA)**
- ارتفاع ضغط الدم يزيد من قوة الضغط التي يتم تطبيقها على بطانة الشرايين، ويمكن لهذه العملية تغيير اتجاه الخلايا البطانية وتزيد من امتصاص الـ LDL. وبالتالي سماكة الشرايين وزيادة صلابتها [64].

❖ التدخين

يؤدي إلى لزوجة البلازما، تراكم الصفائح الدموية والنشاط في الدم، ويقلل من توسع الأوعية [64].

❖ داء السكري

مرضى السكري يموتون من جراء تصلب الشرايين أكثر مما يموتون من مضاعفات اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة الناتجة عن ارتفاع نسبة السكر في الدم، لا يوجد أي دليل على أن الاستفادة المثلى من السيطرة على سكر الدم يوفر فائدة لمرضى السكري والكلية والأوعية الدموية. تصلب الشرايين لدى مرضى السكري سريع النمو والتطور والانتشار [64].

❖ فرط لبيدات الدم La Dyslipidémie

ارتفاع كوليسترول LDL والدهون الثلاثية ضار، أما ارتفاع كوليسترول HDL فإنه وقائي [63].

❖ عوامل الخطر الصغرى

❖ الخمول البدني

أكدت الدراسات المختلفة أن ممارسة التمارين الرياضية بانتظام يقلل من تطور آفات تصلب الشرايين من خلال تحسين أيض الدهون والجلوكوز، ضغط الدم، وظيفة بطانية الأوعية الدموية، والسيطرة على الوزن [64].

❖ السمنة

ترتبط الزيادة في كتلة الدهون مع الإصابة بالأمراض الدماغية. في الأشخاص ذوي الوزن الطبيعي خطر الإصابة بأمراض القلب و الأوعية الدموية هي ثلاث إلى أربع مرات أقل من الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة [63].

❖ الالتهابات المزمنة

دور فيروس الخلايا المتضخمة CytomégaloVirus (CMV) الذي يمكنه أن يصيب خلايا جدران الشرايين والصفائح، ويؤدي إلى تضخمها، ويتم الكشف عنه لدى المرضى الذين يعانون من تصلب الشرايين. ومع ذلك ليس هناك أي دليل على مسؤولية هذا الفيروس في زعزعة استقرار لويحات تصلب الشرايين [64].

5. الفيزيولوجية المرضية

هناك عدة آليات تتضافر تؤدي إلى تشكيل اللوحة:

أ. اختراق وتراكم البروتينات الدهنية في الشرايين البطانية

الخطوة الأولى من تصلب الشرايين هو تراكم البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL; كوليسترول LDL في البطانية. هذه الظاهرة سلبية وثانوية تؤدي إلى اختلال التوازن بين الدخل والخارج. وبالتالي فإن كوليسترول LDL عامل حاسم في تشكيل لوحة تصلب الشرايين. إن مرحلة تسرب الدهون تتبع بتعديل مؤكسد LDL، وهي ضرورية في تشكيل اللوحة، في الواقع فإن البالعات الكبيرة في جدار الأوعية الدموية ترتبط بـ LDL المؤكسد [65].

ب . استخدام الخلايا الوحيدة وتحويلها إلى بالعات كبيرة ثم إلى خلايا رغوية:

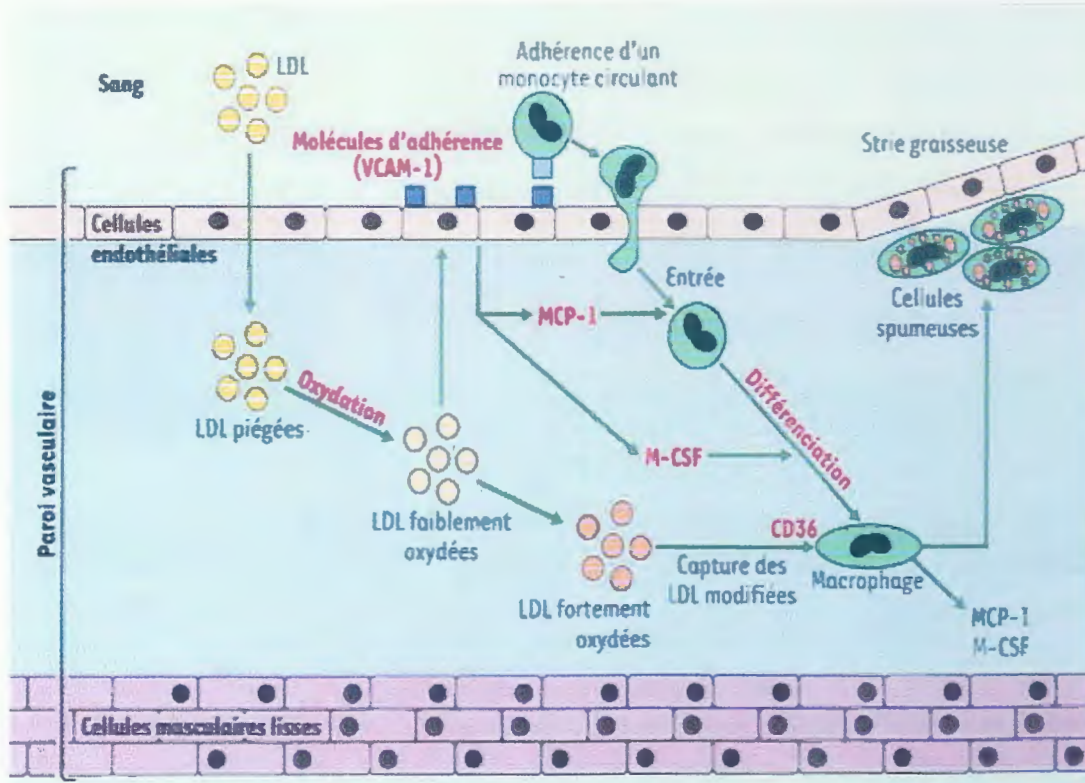
تشمل الخطوة الثانية التصاق الخلايا الوحيدة على سطح البطانة، وتتحول إلى بالعات كبيرة ثم إلى خلايا رغوية.

الخلايا الوحيدة تمر إذا بمرحلة "الخلل الوظيفي" و/أو "التنشيط" للبطانة، هذا التنشيط الذي يؤدي إلى التعبير عن جزيئات الالتصاق (VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule أو ICAM-1: Intercellul Adhesion Molecule) الموجودة على سطح البطانة تعتمد كثيرا على الأقل في البداية على وجود LDL المؤكسد.

هناك عدد من الخلايا الوحيدة تستطيع الالتصاق على سطح البطانة. وبعد الالتصاق تهاجر إلى تحتها أين يتم تحويلها إلى بالعات كبيرة، وتتأثر هذه الخطوات بفعل عوامل مختلفة Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) الضرورية لمرور الخلايا الوحيدة بين الخلايا البطانة، و Monocyte colony stimulating factor (M-CSF) الضرورية لتمايز الخلايا الوحيدة إلى بالعات كبيرة. البالعات الكبيرة الموجودة تحت البطانة تلعب دورا رئيسيا في كثير من حالات تصلب الشرايين (إنتاج السيتوكينات الالتهابية... الخ [65] .

ج. تشكيل مركز Athéromateux والغطاء الليفي

في هذه المرحلة تتجمع الليبيدات لتشكيل كتلة تسمى القلب أو المركز الدهني، لوحة تصلب الشرايين البالغة تتميز بتشكيل غطاء ليفي عضلي الذي يعزل المركز الليبيدي من تجويف الشرايين. ويتألف الغطاء الليفي من خلايا عضلية ملساء وبروتينات الحشوة خارج الخلية (الكولاجين، élastine، protéoglycanes) . الخلايا العضلية الملساء التي تأتي من الطبقة الوسطى تهاجر من خلال صفيحة مرنة داخلية نحو البطانة حيث تتكاثر تحت تأثير عوامل النمو مثل PDGF (platelet Derived Growth Factor) الذي يعتمد على تغيير في النمط الظاهري لخلايا العضلات الملساء [65] .



شكل 5: الفيزيولوجية المرضية لتصلب الشرايين [63]

دور الـ AGE في تصلب الشرايين

تصلب الشرايين هو السبب الرئيسي للوفاة لدى مرضى السكري، يتميز بترسب صفائح التجلط على جدران الشرايين وتشكل الجلطة الدموية، وهذا يؤدي إلى احتشاء عضلة القلب. وغالبا ما يلاحظ ارتفاع الجلوكزة على مستوى البروتينات الدهنية المنخفضة الكثافة (LDL) [66]، ولا يتم التعرف على هذه LDL المتحورة بواسطة مستقبلات LDL مما يؤدي إلى ترسيبها على جدران الأوعية الدموية [67]. ولوحظ أن AGE يتواجد على مستوى صفائح الشرايين المتصلبة عند مرضى السكري [68]، بالإضافة إلى ذلك توجد هذه المركبات على مستوى بروتينات الكولاجين، جدار الشرايين يسمح لـ LDL وبروتينات البلازما الأخرى بتحفيز صفيحة تصلب الشرايين [68].

مسار متعدد الكحول في تصلب الشرايين

مسار البوليول يضم إنزيمين هما الـ AR و الـ SDH . حيث يحفز الـ AR إنتاج السوربيتول والذي يتم استقلابه في وقت لاحق من قبل SDH إلى فركتوز، هذا قد يؤدي إلى ضغط أسموزي يزداد نتيجة تراكم السوربيتول بين الخلايا. كما يؤدي إلى انخفاض NADPH2 الضرورية للإنزيمات المضادة للأكسدة مثل Glutathion و بالتالي إحداث الإجهاد التأكسدي [69].

لقد أظهرت الدراسات أن الـ AR لديه دور مهم في إزالة الأدهيدات السامة في الفئران التي تعاني من نقص في Apo lipoprotéine E. لكنه وجد أن هناك تعبير مفرط لإنزيم AR في جدران الشرايين مقارنة بـ Apo lipoprotéine E عند الفئران يعزز تصلب الشرايين. على الرغم من أنه لم يتم تحديد الآليات الدقيقة التي يساهم بها الـ AR في تصلب الشرايين، فإنه تم اقتراح أن الـ AR تسهل نمو الخلايا العضلية [70].

الـ LDL المؤكسد يحث على التعبير المفرط لإنزيم AR في الخلايا الرغوية، ارتفاع السكر في الدم و الدهون يبدو أنها تعمل بالتآزر من أجل تعزيز الإجراءات الموائية لتصلب الشرايين من مسار البوليول على حد سواء [71].

خاتمة

يعرف داء السكري باضطراب في نشاط البنكرياس، ويحدث الداء نتيجة لعدم إفراز البنكرياس لهرمون الأنسولين أو قلة إفرازه. و ينقسم هذا الداء إلى نوعين أساسيين هما داء السكري غير المعتمد على الأنسولين (DNID) الذي يرجع إلى خلل أيضي معقد ذو أسباب مختلفة و يعرف بوجود ارتفاع في نسبة السكر التي تعود إلى عجز في إفراز الأنسولين مرتبط مع نقص الحساسية للأنسولين، و داء السكري المعتمد على الأنسولين (DID) الناجم عن التخريب الانتقائي لخلايا جزر لانجر هانس البنكرياسية بواسطة الخلايا للمفاوية التائية (T).

داء السكري يمهّد إلى مضاعفات مزمنة تؤثر على مختلف الأعضاء مثل: شبكية العين، الأعصاب، الكلى والأوعية الدموية. إن ارتفاع السكر في الدم يلعب دور مهم في ظهور هذه المضاعفات يليه بعد ذلك عدة أسباب مثل: ارتفاع ضغط الدم، التدخين، مدة المرض، الوراثة، الجنس، الخمول البدني، النظام الغذائي، السمنة، بالإضافة إلى انسداد الأوعية الدموية و تصلب الشرايين. فالمصابين باعتلال الشبكية السكري يلاحظ عندهم تمدد في الأوعية الدموية الدقيقة للشبكية، نزف نقطي في شبكية العين و ظهور نقط حمراء صغيرة الحجم. أما بالنسبة لاعتلال الكلية السكري تبدأ أعراضه بظهور كميات ضئيلة من الزلال في بول المريض، ارتفاع نسبة اليوريا في الدم، ارتفاع ضغط الدم، حرقة أو ألم التبول وكثرة التبول مع احتمال تعكير البول و ظهور الدم فيه. و تختلف هذه الأعراض تماما بالنسبة لاعتلال العصبي السكري، حيث يشعر المريض بالتنمل أو عدم الإحساس، الإصابة بالإمساك أو الإسهال أو التقيؤ بعد الأكل أو احتباس البول، وفي بعض الأحيان النوبة القلبية أو السكتة الدماغية هي من الأعراض الأولى لتصلب الشرايين.

ويبقى دائما ارتفاع السكر في الدم العامل الرئيسي في ظهور هذه المضاعفات، و ذلك عن طريق تشجيع الجلوكوز غير الإنزيمية للبروتينات و تراكم المركبات النهائية للجلوكوز المتقدمة على مستوى شبكية العين، الكلى، الأعصاب، و الأوعية الدموية، و الـ AGE هي مركبات غير متجانسة ناتجة عن تفاعلات غير إنزيمية بين السكريات المرجعة و المجموعة الأمنية الحرة للأحماض الأمنية. وعن طريق تشجيع منهج البولبول الذي يعمل على تحويل الجلوكوز إلى سوربتول ثم إلى فركتوز بتدخل إنزيمين هما: الـ AR و الـ SDH. تراكم السوربتول على مستوى الخلايا (شبكية العين، الكلى، الأعصاب، و الأوعية الدموية) يؤدي إلى انخفاض NADPH2 الضرورية للإنزيمات المضادة للأكسدة مثل Glutathion و بالتالي إحداث الإجهاد التأكسدي كما أنه يؤدي إلى زيادة الضغط الأسموزي داخل الخلايا و بالتالي اختلال الكمون الخلوي للأكسدة و الإرجاع التي تؤدي إلى فقدان التوازن الإلكترونيولوجي لشبكية العين والأعصاب الطرفية، كما يؤدي إلى زيادة تخليق DAG و زيادة إنتاج الـ AGE التي تنشط مسار الـ PKC.

قائمة

المراجع

المراجع باللغة العربية:

- (2) لين غولديبرغ، دايان ل. إيلويت. أثر التمارين الرياضية في الشفاء. مكتبة العبيكان 2002: 128.
- (7) عصام حسين عويضة. الغذاء لعلاج السكري، القرن 21. مكتبة العبيكان الرياض 1421هـ: 25-47.
- (8) عز الدين الدنشاري، عبد الله البكري. مرض السكر الحاضر و أفاق المستقبل. دار المريخ 1994: 23-147.
- (20) نصوح القطب، عبد الوهاب مأمون. الكيمياء الحيوية. مطبعة طربين 1981: 339.

- (1) **Guillaume M.** L'âge moyen de découverte du diabète de type2, diffère significativement selon la catégorie sociale. Thèse pour le doctorat en médecine. 2004 : 13.
- (3) **Ouedraogo M, Ouedraogo S.M, Birba E, and al.** Complications aiguës du diabète sucre au centre hospitalier national yalgado ouedraogo. *Medecine d'Afrique Noire* 2000 ; 47 : 505.
- (4) **Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, Shepherd J, et al.** *Biochimie Clinique.* Elsevier 2004 : 58.
- (5) **Merck M.** Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. SIDEM-T.M 1998 : 1131.
- (6) **Perlemuter G, Morin NH.** *Endocrinologie Diabétologie Nutrition.* Med-Line 2002 : 149-152.
- (9) **Halimi S.** Le diabète de type2 ou diabète non insulino-dépendant(DNID). *Alpesmed* 2003 :2-10.
- (10) **Maunaud B.** Diabète, l'infirmière en diabétologie. Lamarre 1993 : 8.
- (11) **Khalifa S.** Le diabète sucré. Inesm d'Alger 2001 : 16.
- (12) **Arbouche Lezoul Z.** Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences médicales. 2007 : 22.
- (13) **Klein M.** Relation entre le diabète sucre de type2 et l'amyloidose chez le chat. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. 2009 :48.
- (14) **Buysschaert M.** Diabétologie clinique. De Boeck 2006 : 13.
- (15) **Stora D.** Pharmacie et surveillance infirmière 5édition. Lamarre 2008 : 49.
- (16) **Guerreiro L.** Synthèse Diabète. 2007 :16.
- (17) **Chatenoud L, Bach J-F.** *Immunologie* 5édition. Médecine-science Flammarion 2008 :297.
- (18) **Vialettes B.** Diabète sucre de type1 et de l'enfant et de l'adulte. *Diabète et maladies Métaboliques* 2004 : 2.
- (19) **Perlemuter L, Collin G, Selom J.** Diabète et maladies métaboliques 3ème édition. Masson 2000 :1-94.

- (21) **Grimaldi A, Jacqueminet S, Heurtier A, et al.** Guide pratique du diabète 3ème édition. Masson éditions 1999 :23.
- (22) **Darnac C.** L'adolescent face à l'annonce d'un diabète de type 1. Travail de fin d'étude conduisant au diplôme d'état d'infirmier. 2008 : 19.
- (23) **Drouin P, Blichle JF, Charbonnel B, et al.** Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères. 1999 :72-73.
- (24) **Morin Y.** Petit Larousse de la médecine 2ème édition. 2001 : 255-256.
- (25) **Massin P, Pâques M.** Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique-traité EMC-Endocrinologie-Nutrition-Elsevier Masson 2001.
- (26) **Langlois A.** Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique. Centre européen d'étude du diabète. 2008 :24.
- (27) **Guillaume PH.** Diabète et rétine. 2007 : 25.
- (28) **Rémond C, Sénéchal G, Hervé S, Roquette C.** ORL, stomatologie, ophtalmologie, et soins infirmiers 3ème édition. Ramarre 2007 : 123.
- (29) **Peterlin B, Hawlina M, Petrovic D, et al.** Aloe reductase (AC) n gene polymorphism and susceptibility to diabetic retinopathy in type 2 diabetes in Caucasians. Journal of Diabetes and Its Complications 2005; 19: 72.
- (30) **Massin P, Ben Mehidi A, Pâques M, et al.** Prise en charge des complications du diabète au cours de la grossesse-exemple de la rétinopathie diabétique. Masson 2001; 27:48.
- (31) **Dimitry A.** Diabetic retinopathy: Pathogenic mechanisms and current treatments. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 2012: 2.
- (32) **Guagnini A-P, Snyers B.** La rétinopathie diabétique. Clinique universitaires Saint-Luc 2007 ; 3 : 46.
- (33) **Mouillon M.** La rétinopathie diabétique. Alpesmed 2005 : 2.
- (34) **Massin P, Erginay A.** Rétinopathie diabétique 2ème édition Atlas en Ophtalmologie. Elsevier Health Sciences 2011: 160.
- (35) **Wautier J.** Les produits de glycation avancée ou produits de Maillard, La revue de praticien. 1998.

- (36) **Gellery P.** Produits avancée de glycation (AGE) radicaux libres et diabète. *Jsoc Biol* 2001; 195: 387-90.
- (37) **Chibber R, Molinatti P, Rosatto A, and al.** Toxic action of advanced glycation end products on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells: relevance to diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1997; 40: 156-164.
- (38) **Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, and al.** Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal pericytes from advanced glycation end product-induced injury through its antioxidative properties. *Biochem Biophys Res Commun* 2002: 877-882.
- (39) **Geoffroy K.** Role des sphingolipides endogènes dans les modifications de la prolifération des cellules mésangiales rénales en réponse aux produits avancés de glycation (AGE) : implication dans le développement de la néphropathie diabétique. Thèse pour obtenir le grade de docteur spécialité biochimie. 2005 : 52-61.
- (40) **Kinoshita JH.** Abiochimical evaluation of a cataract induced in a high glucose medium. *Invest Ophthalmol* 1996; 8: 401.
- (41) **Nishimura CH, Hotta Y, Fujimaki T, et al.** The level of erythrocyte aldose reductase is associated with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 37: 173-174.
- (42) **Ostrow E, Burgan JH, Williamson JR, et al.** Elevated glucose levels increase retinal glycolysis and Sorbitol pathway metabolism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1675.
- (43) **Hohman TC, Laver N, et al.** Intervention with the aldose reeducates' inhibitor, tolrestat, in renal and retinal lesions of streptozotocin diabetic rats. *Diabétologia* 1991; 34: 695.
- (44) **Azzedine RS.** Etude de quelques paramètres biologiques et physiologiques de la néphropathie diabétique. Thèse en vue de l'obtention du diplôme : Magister en biologie et physiologie cellulaire 2011 :10-30.
- (45) **Lurbe L, Redon J, Kesani A, Pascual JM, et al.** Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797.
- (46) **Coulibaly A.** Profile épidémiologique et cliniques des néphropathies chroniques chez les diabétiques adultes au centre hospitalier national yalgado ouedrago (CHN-YO). Thèse pour l'obtention de garde de docteur en médecin 1999 :11-17.
- (47) **Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, et al.** Genetic factors in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1306.

- (48) **Luka A, Chan JC.** Diabetic nephropathy-what are the unmet needs? *Diabètes Res Clin Pract* 2008; 82:15.
- (49) **Coulibaly D.** Etude épidémio-clinique de la néphropathie diabétique dans le service de diabétologie du Chu GABRIE L TOURE. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine 2008 :17.
- (50) **Sugiyam S, Miyata T, Horie K, et al.** Advanced glycation end-products in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 91-94.
- (51) **Gugliucci A, Bendayan M.** Reaction of advanced glycation end-products with renal tissue from normal and streptozotocin-induced rats: an ultra-structural study using colloidal gold cytochemistry. *J Histochem Cytochem* 1995; 43: 591-600.
- (52) **Karachalias N, Babaei-Jadidi R, Ahmed N, Thornalley PJ.** Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1423-1425.
- (53) **Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA, et al.** Mechanisms for the formation of glycoxidation products in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57: 2571-2585.
- (54) **Ohshiro Y, Leet Y, et al.** Mechanism of diabetic nephropathy : Role of protein kinase-C Activation. 2005; 5: 12.
- (55) **Sheetz MJ, King GL.** Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579.
- (56) **Kikkawa R, Umemura K, Haneda M, et al.** Identification and characterization of aldose reductase in cultured rat mesangial cells. *Diabetes* 1992; 41: 1165.
- (57) **Setter SM, Campbell RK, Cahoon CG.** Biochemical pathways for microvascular complications of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1858.
- (58) **Bertry R.** Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 2011 : 74-77.
- (59) **Said G.** Neuropathies diabétiques. *Neurologie* 2009 ; 17 : 109-110.
- (60) **Raccach D.** Physiopathologie des neuropathies diabétiques. Exploration fonctionnelle des atteintes périphériques. *Diabète et métabolisme* 1998 ; 24 : 73-78.
- (61) **Renard C, Van Obberghen E.** Role of diabetes in atherosclerotic pathogenesis. What have we learned from animal models? *Diabetes Metab* 2006; 32: 16.

- (62) **Cécile I.** Régulation de la signification calcique dans l'apoptose induite par les lipoprotéine oxydées. Implication dans l'athérosclérose. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse 2010 : 9.
- (63) **Saile R, Hassan T.** Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à physiopathologie. *Atherosclerosis* 2007 : 5.
- (64) **Boland B.** Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Louvain Med* 1999 ; 118 : 316-317.
- (65) **Kassam S, Stewart D.** Cardiologie-conférence scientifiques. SNELL Communication Médicale Inc 2001 ; 6 :1-2.
- (66) **Bucala R, Makita Z, Vega G.** Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 441-445.
- (67) **Bucala R.** Lipid and lipoprotein modification by advanced glycosylation end-products: role in atherosclerosis. *Exp Physiol* 1997; 82: 327.
- (68) **Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S.** Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patient. *J Clin Invest* 1997; 99: 272-280.
- (69) **Gleissner CA, Galkina E, Nadler JL, et al.** Mechanisms by which increases cardiovascular disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2007; 4: 132.
- (70) **Schaffer SW, Mozaffari M.** Role of oxidative stress in diabetes –mediated vascular dysfunction: unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vascular Pharmacology* 2012: 7.
- (71) **Gleissner CA, Sander JM, et al.** Upregulation of aldose reductase during foam cell formation as possible link among diabetes, hyperlipidemia, and atherosclerosis. *Thromb.Vasc. Biol* 2008; 28: 1137.

الإسم والنقيب: سوربيتد أمال

عطار رقية

عنوان المذكرة: ميكانيزم التسمم بالجلوكوز Glucotoxicité عند مرضى السكري من خلال منهج إنزيم الـ Aldose Réductase

الملخص:

السكري هو المرض الذي يزداد انتشاره بانتظام عبر العالم. هناك نوعان رئيسيان لداء السكري: داء السكري المرتبط بالأنسولين (DID) وداء السكري غير المرتبط بالأنسولين (DNID). تكمن خطورة داء السكري في مضاعفاته المختلفة مثل: اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، اعتلال الأعصاب وتصلب الشرايين. ويبقى دائما ارتفاع السكر في الدم العامل الرئيسي في ظهور هذه المضاعفات وذلك عن طريق تشجيع الجلوكوز غير الانزيمية للبروتينات، و تراكم المركبات النهائية للجلوكوز المتقدمة (AGE)، وكذلك مسار البوليتول الذي يعمل على تحويل الجلوكوز إلى سوربيتول بتدخل NADPH، ثم تحول هذا الأخير إلى فركتوز بتدخل NAD^+ .

الكلمات المفتاحية: داء السكري، المركبات النهائية للجلوكوز المتقدمة، مسار متعدد الكحول، مضاعفات السكري.

Résumé :

Le Diabète est une pathologie dont la fréquence continue à augmenter régulièrement de part le monde, il ya deux principaux types de diabète : le diabète insulindépendant (DID) et le diabète non insulindépendant (DNID). La gravité du diabète persiste dans ces différencier complications comme : la Rétinopathie, la Néphropathie, l'Atherosclérose et la Neuropathie. l'hyperglycemie reste toujours le facteur principale dans l'émergence de cette complication en favorisant la glycation des protéines et l'accumulation de produits terminaux de glycation (AGE), et aussi la voie de polyol qui transfère le glucose en sorbitol à l'aide de NADPH₂, et la transformation de ce dernier en fructose à l'aide de NAD^+ .

Mots clé: le diabète, produits terminaux de glycation, voie de polyols, complication du diabète.

Abstract:

Diabetes is a pathology whose the frequency continues to increase regularly in the world, there are two principal types of diabetes : diabetes type I (DID) and diabetes type II (DNID). The gravity of the diabetes persists in his different complication like : Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy and Atherosclerosis. hyperglycemia remains always the main factor in the emergency of this tropic complications by promoting protein glycation and acumulation of Advenced Glycation end Products (AGEs), and the polyol pathway witch reduces glucose to sorbitol in presence of NADPH, then turning this latter to fructose by intervention of NAD^+ .

Keywords : diabetes, Advenced Glycation end Products, polyols pathway ,diabete complication.