الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع اعتلال الشّبكيّة السّكّري ودونه

A Study of Serum Haptoglobin Levels in a Syrian Sample of Type 2 Diabetics with & without Diabetic Retinopathy

رسالة مُقدّمة لنيل درجة الماجستير في الطّب المخبري

إعداد
الطّبيبة فرح بديع عاروض
دراسات عليا – طب مخبري

بإشراف
أ.م. د. يوسف بركات
المشرف المشارك
أ.د. يسرى حدة

في قسم الطّب المخبري برئاسة
أ. د. تهاني علي

دمشق 2022م/ 1443هـ

نوقشت هذه الرسالة بعنوان:

(دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع اعتلال الشّبكيّة السّكّري ودونه)

في جلسة علنية بتاريخ 20 / 1 /2022 م

وأُجيزت من قبل لجنة التحكيم الآتية أسماؤهم:

أ.د. رويدة أبو سمرة

أ.م.د. يوسف بركات

م.د. إياد شدود

تصريح

أُصـرّح بـأن الموضـوع الـذي عـولج فـي هـذه الرسـالة بعنـوان **(دراســة مســتويات هـابتوغلوبين المصـل عنـد عيّنـة مـن السّـوريّين المصـابين بـالنّمط الثّـاني مـن الـدّاء السّكّري مـع اعتلال الشّـبكيّة السّكّري ودونـه)** لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أيّ جامعة أخرى أو أيّ معهد تعليمي وأن كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف والمشرف المشارك، وأن أيّة معلومات أو نتـائج أخـرى ذكـرت قـد نُسـبت إلـى مصـادرها ومؤلفيهـا فـي الـنص وفـي قائمـة المراجع.

الطّبيبة

فرح بديع عاروض

شهادة المشرف والمشرف المشارك

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة نتيجة عمل قامت به

الطّبيبة فرح بديع عاروض

تحت إشراف

الدكتور يوسف بركات – قسم الطّب المخبري – كلية الطّب البشري– جامعة دمشق

والدكتور يسرى حده (مشرفاً مشاركاً) – قسم أمراض العين وجراحتها– كلية الطّب البشري– جامعة دمشق

وأيّة مراجع أخرى بحثت في هذه الرسالة موثّقة في النص.

المشرف	المشرف المشارك
أ.م.د. يوسف بركات	أ.د. يسرى حده

الإهداء

بسم اللّه أبدأ وبسم الله أنتهي وعليه أتوكّل

إلى الأرواح الطّاهرة الّتي رافقني طيفها وذكراها في كلّ لحظة وكلّ خطوة من خطوات حياتي.....أبي (بديع عاروض) وأخي (سعيد عاروض)

إلى من كان دعاؤها لي منارة تضيء دربي وحنانها منبع قوّة لي ووجودها بركةً في حياتي.....(أمّي الغالية)

إلى عائلتي الصّغيرة الّتي تكبّدت معي عناء ومشقّة سنين من البعد والصّبر..... زوجي العزيز (م. معاذ العبدالله) وفلذة كبدي ونبض قلبي ابنتي (سما)

إلى من كانوا سنداً ودعماً ومنزلاً ثانياً لي.....أختي (م.ميساء عاروض) وزوجها (د. حسان العبد الكريم) وأبناؤهم (الصيدلانية رهف، م.رغد، محمد)

إلى الغائبين الحاضرين الذين لم تقف بعد المسافات بيننا حائلاً عن مُآزرتي والوقوف بجانبي خطوةً بخطوة.....أختي (أ. ميادة عاروض) وزوجها (أ. ياسرالجاسر) وأبناؤهم

وأختي (أ. سناء عاروض) وزوجها (م. جمال الحويج) وأبناؤهم

فهرس المحتويات

العنوان: **رقم الصفحة:**

فهرس الأشكال..... VII

فهرس الجداول..... IX

قائمة الاختصارات..... XI

الملخص..... XV

Abstract..... XVI

الجزء التمهيدي..... XVII

الفصل الأول: الجزء النظري : مراجعة النشرات الطبية..... 1

أولاً: الداء السّكّري:..... 2

1-المقدمة..... 2

2-الوبائيات..... 3

3-التصنيف..... 3

4-الآلية الإمراضية للنّمط الثّاني من الداء السّكّري..... 4

5-الأعراض السّريريّة..... 10

6-التشخيص..... 10

7-العلاج..... 11

8-الاختلاطات..... 12

ثانياً:اعتلال الشّبكيّة السّكري:..... 13

1-المقدمة..... 13

2-الوبائيات..... 13

3- التصنيف..... 14

4-عوامل الاختطار..... 14

5-الآليّة الإمراضيّة..... 14

5-التّشخيص 30

6-العلاج..... 31

رابعاً: الهابتوغلوبين..... 32

1- بنية الهابتوغلوبين وتعدد أشكاله 32
2- تنظيم التعبير عن جين الهابتوغلوبين..... 33
3- وظائف الهابتوغلوبين..... 33
4- التعبير عن الهابتوغلوبين وتعدد أشكاله والأمراض..... 38
5- الهابتوغلوبين والداء السّكّري ومضاعفاته..... 38

الفصل الثاني: الجزء العملي :..... 41

1- الخلفية 42
2- الفرضية البحثية والهدف..... 42
3- الطرائق والإجراءات والأدوات..... 43
4- النتائج..... 56
5- المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية..... 81
6-.الاستنتاجات..... 87
7-التوصيات..... 88
7- الملاحق..... 89
- الملحق (1): الموافقة المستنيرة..... 89
- الملحق(2): الاستبانة..... 90

المراجع 91

فهرس الأشكال

رقم الشكل:		رقم الصفحة:
الشّكل (1)	الجدول الزّمني لتطوّر الدّاء السّكري من النّمط الثّاني وتطوّر العلاج بالأنسولين.	2
الشّكل (2)	ترسيم تخطيطي لدور الالتهاب لتطور الداء السكري	6
الشّكل(3)	دور البدانة في مقاومة الأنسولين وتطور النمط الثاني من الداء السكري	7
الشّكل (4)	الآليات الخلوية في خلايا بيتا البنكرياسية وتأثيرها على إفراز الأنسولين وبدء الداء السكري	8
الشّكل (5)	الشذوذات الوعائية الدموية لاعتلال الشبكية السكري	15
الشّكل (6)	دور الالتهاب الجهازي والموضعي في اعتلال الشبكية السكري	17
الشّكل (7)	دور الوسائط ماقبل الإلتهابيّة في ترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكري.	19
الشّكل (8)	رسم تخطيطي لدور الكرب الأكسدي في اعتلال الشّبكيّة السّكري.	21
الشّكل (9)	الآليّات الإمراضيّة لمشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة ودور أوكسيد النّتريك في اعتلال الشّبكيّة السّكري.	23
الشّكل (10)	الكرب الأكسدي في الشّبكيّة.	24
الشّكل (11)	الأكسدة الفائقة للشّحوم.	26
الشّكل (12)	دور البروتينات الشّحميّة في اعتلال الشّبكيّة السّكري.	28
الشّكل (13)	نظام NOX في اعتلال الشّبكيّة السّكري.	30
الشّكل(14)	ترسيم تخطيطي لبنية مكاثير الهابتوغلوبين المختلفة. المحددة بالنّمط الظاهري	33
الشّكل(15)	ارتباط الخضاب بالهابتوغلوبين وتقويضهما	34
الشّكل(16)	أشكال الأذية التي يسببها الهيم الحر	36
الشّكل(17)	حساب حجم العينة	44
الشّكل(18)	نسب المعالجة بخافضات السّكر الفموية والأنسولين في مجموعة الداء السّكّري دون اعتلال الشّبكيّة	60
الشّكل(19)	نسب المعالجة بخافضات السّكر الفموية والأنسولين في مجموعة الداء السّكّري مع اعتلال الشّبكيّة	61
الشّكل(20)	النسب بين أنماط الاعتلال	61
الشّكل(21)	مقارنة متوسطات العمر بين المجموعات المدروسة	62

الشّكل(22) : مقارنة متوسطات منسب كتلة الجسم بين المجموعات المدروسة 63
الشّكل(23) : مقارنة متوسطات ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بين المجموعات المدروسة 64
الشّكل(24) : مقارنة متوسطات غلوكوز الدم الصيامي والخضاب الغلوكوزي بين المجموعات المدروسة 66
الشّكل(25) : مقارنة متوسطات الشحوم الثلاثية بين المجموعات المدروسة 67
الشّكل(26) : مقارنة متوسطات الكوليسترول الإجمالي بين المجموعات المدروسة 68
الشّكل(27) : مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة *LDL−C* بين المجموعات المدروسة 69
الشّكل(28) : مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة *HDL−C* بين المجموعات المدروسة 70
الشّكل(29) : مقارنة متوسطات كوليسترول *Non−HDL−C* ونسبة *TC|HDL−C* بين المجموعات المدروسة 71
الشّكل(30) : مقارنة متوسطات نسب *LDL−C|HDL−C* و*Non−HDL−C|HDL−C* بين المجموعات المدروسة 72
الشّكل(31) : مقارنة متوسطات البروتين المتّفاعل *C* بين المجموعات المدروسة 75
الشّكل(32) : مقارنة متوسطات الهابتوغلوبين بين المجموعات المدروسة 76

فهرس الجداول

رقم الجدول: **رقم الصفحة:**

الجدول(1): مقارنة المعطيات الأنثروبومترية والسريرية لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا 58

الجدول(2): دراسة المتغيرات بين مجموعات الدراسة 60

الجدول(3): النسب المئوية وقيمة الاعتداد للجنس في مجموعات الدراسة 62

الجدول(4): مقارنة متوسطات قيم الأعمار بين المجموعات المدروسة 62

الجدول(5): مقارنة متوسطات قيم منسب كتلة الجسم بين المجموعات المدروسة 63

الجدول(6): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية لضغط الدم الانقباضي والانبساطي بين المجموعات المدروسة 64

الجدول(7): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية لغلوكوز الدم الصيامي و الخضاب الغلوكوزي بين المجموعات المدروسة 65

الجدول(8): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية للشحوم الثلاثية بين المجموعات المدروسة 66

الجدول(9): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية للكوليسترول الإجمالي *TC* بين المجموعات المدروسة 67

الجدول(10): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية لكوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة *LDL−C* بين المجموعات المدروسة 68

الجدول(11): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية لكوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة *HDL−C* بين المجموعات المدروسة 69

الجدول(12): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية لكوليسترول *non−HDL−C* ونسبة *TC|HDL−C* بين المجموعات المدروسة 70

الجدول(13): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية للنسب *LDL−C|HDL−C* و *non−HDL−C|HDL−C* بين المجموعات المدروسة 72

الجدول(14): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية للبولة والكرياتينين بين المجموعات المدروسة 73

الجدول(15): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية لناقلة أمين الآلانين *ALT* وناقلة أمين الأسبارتات *AST* بين المجموعات المدروسة 73

الجدول(16): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية للألبومين بين المجموعات المدروسة 74

الجدول(17): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية لبروتين المتفاعلC بين المجموعات المدروسة 74

الجدول(18): مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية للهابتوغلوبين بين المجموعات المدروسة 75

الجدول(19):قيم المتوسطات والانحرافات المعيارية بالنسبة للجنس في مجموعة الشاهد 77

الجدول(20): قيم المتوسطات والانحرافات المعيارية بالنسبة للجنس في مجموعة الداء السكري دون اعتلال الشبكية 78

الجدول(21): قيم المتوسطات والانحرافات المعيارية بالنسبة للجنس في مجموعة الداء السكري مع اعتلال الشبكية 79

الجدول(22): نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين والقياسات الأخرى في المجموعات المدروسة 80

قائمة الاختصارات

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
DM	Diabetes Mellitus	الداء السّكّري
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus	النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري
IDF	International Diabetes Federation	الإتّحاد الدّولي للسّكّري
ADA	American Diabetes Association	جمعية السّكّري الأمريكية
T1DM	Type 1Diabetes Mellitus	النّمط الأول من الدّاء السّكّري
GDM	Gestational Diabetes Mellitus	الدّاء السّكّري الحملي
IR	Insulin Resistance	مقاومة الأنسولين
WAT	White Adipose Tissue	الأنسجة الدّهنيّة البيضاء
TNF-α	Tissue Necrosis Factor-α	عامل نُخر الورم-α
IL	Interleukin	الإنترلوكين
ROS	Reactive Oxygen Species	مُشتقّات الأوكسجين التفّاعلية
NO	Nitric Oxide	أوكسيد النتريك
HIF-1α	Hypoxia Induced Factor-1α	العامل المُحفّز بنقص الأكسجة-1α
FFAs	Free Fatty Acids	الحموض الدهنية الحرّة
ER Stress	Endoplasmic Reticulum Stress	كرب الشبكة البطانية الهيولية
UPR	Protein Response Unfolded Pathway	سبيل استجابة البروتينات غير المتطوية
IAAP	Amyloid PolypeptidesIslets of	الجزر النشوانية عديدة الببتيد
ROMs	Reactive Oxygen Metabolites	مستقلبات الأوكسجين التّفاعلية
VLDL	Very-Low-Density Lipoproteins	البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة
CMs	Chylomicrons	الدقائق الكيلوسية
TAG	Triglycerides	ثلاثيات أسيل الغليسرول
CRP	C-Reactive Protein	البروتين المتفاعل *C*
ATP	Adenosine Tri- Phosphate	أدينوزين ثلاثي الفوسفات
O_2^{-*}	Superoxide Radical	جذر فوق الأوكسيد
IFG	Impaired Fasting Glucose	اضطراب الغلوكوز الصيامي
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	اختبار تحمّل الغلوكوز الفموي
HbA_1c	Glycosylated Hemoglobin A_1c	الخضاب الغلوكوزي
GLP-1 RA	*Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists*	مُضاهئات مستقبلات الببتيد 1 المشابه للغلوكاغون
Dpp-4 Inhibitor	*Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor*	مثبّطات ببتيداز 4 ثنائيّة الببتيديل
SGLT2 Inhibitor	*Sodium – Glucose Co Transporter Inhibitor*	مثبّطات ناقل الصّوديوم الغلوكوز-2
HDL-C	High -Density Lipoprotein Cholesterol	كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة
DR	Diabetic Retinopathy	اعتلال الشّبكيّة السّكري
NPDR	Proliferative Diabetic Retinopathy	اعتلال الشّبكيّة السّكري غير المُنمّي
PDR	Proliferative Diabetic Retinopathy	اعتلال الشّبكيّة السّكري المنمّي
MA	Microanueurysms	أمّهات الدّم الصّغيرة
EXs	Exudates	النّتحات

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
Hms	Hemorrhages	النّزوف
BRB	Blood Retinal Barrier	الحاجز الدّموي للشّبكيّة
MD	Macular Edema	الوذمة البقعيّة
IRMAs	Intraretinal Microvascular Anomalies	شذوذات الأوعية الدّمويّة الدّقيقة في الشّبكيّة
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	عامل النمو البطاني الوعائي
ECM	External Cellular Matrix	المطرق خارج الخلوي
PRE	*Retinal Pigment Epithelium*	الخلايا الظهارية الصباغية الشبكية
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor-1	عامل النمو المماثل للأنسولين-1
FGF	Fibroblast Growth Factor	عامل النّمو الأرومي اللّيفي
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein	البروتين الجاذب الكيمائي للوحيدات
NF-ƙβ	Nuclear Factor-Kappa β	العامل النّووي-كابّا
ICAM	Inter Cellular Adhesion Molecule	جزيء الإلتصاق بين الخلوي
RNS	Reactive Nitrogen Species	مُشتقّات النّيتروجين التّفاعليّة
OH^*	Hydrogen Radical	جذر الهيدروكسيل الحر
ROO*	Peroxyl Radical	وجذر البيروكسيل
LOO^*	Lipid- Peroxyl Radical	جذر البيروكسيل الشحمي
e NOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase	مخلقّة أوكسيد النتريك البطانية
SOD	Superoxide Dismutase	ديسموتاز فوق الأوكسيد
CAT	Catalase	الكاتالاز
PUFAs	Unsaturated Fatty Acids Poly	الحموض الشّحميّة عديدة اللاتشبّع
LDL	Low-Density Lipoprotein	البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة
ETC	Electron Transport Chain	سلسلة نقل الالكترون
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات
NOX	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase	نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات أوكسيداز
OCT	Optical Coherence Tomography	التّصوير المقطعي التّوافقي البصري
OCTA	OCT-Angiography	التّصوير المقطعي التّوافقي البصري الوعائي
Hp	Haptoglobin	الهابتوغلوبين
Hb	Hemoglobin	الخضاب
AD	Alzheimer´s Disease	مرض الزّهايمر
PD	Parkinson´ Disease	داء باركنسون
BMI	Body Mass Index	منسب كتلة الجسم
EDTA	Ethylene Di-amine Tetra-acetic Acid	ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك
FBG	Fasting Blood Glucose	غلوكوز الدم الصيامي
TC	Total Cholesterol	الكوليسترول الإجمالي
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol	كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterol	كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة
Ur	Urea	البولة

الاختصار	الاسم الأجنبي الكامل	الاسم العربي الكامل
Cr	Creatinine	الكرياتينين
ALT	Alanine Aminotransferase	ناقلة أمين الآلانين
AST	Aspartate Aminotransferase	ناقلة أمين الأسبارتات
Alb	Albumin	الألبومين
GOD	Glucose Oxidase	إنزيم أوكسيداز الغلوكوز
POD	Peroxidase	إنزيم البيروكسيداز
FIA	Fluorescence Immunoassay	طريقة التألق المناعي
LPL	Lipoproteins Lipase	ليباز البروتينات الشحميّة
GK	Glycerol Kinase	كيناز الغليسرول
GP-3	Glycerophosphate-3	3- فوسفات الغليسرول
GPO	Glycerol Phosphate Oxidase	أوكسيداز فوسفات الغليسرول
Non-HDL-C		كوليسترول خارج البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة
$NH4^+$	Ammonium Ions	شوارد الأمونيوم
GLDH	Glutamate Dehydrogenase	نازعة هيدروجين الغلوتامات
NAD^+	Nicotinamide Adenine Di- Nucleotide	ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين
LDH	Lactate Dehydrogenase	نازعة هيدروجين اللاكتات
MDH	Malate Dehydrogenase	نازعة هيدروجين المالات
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences	الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية
SD	Standard Deviation	الانحراف المعياري
SBP	Systolic Blood Pressure	ضغط الدم الانقباضي
SBD	Diastolic Blood Pressure	ضغط الدم الانبساطي

ملخص البحث

الخلفية: يساهم الدّاء السّكري في ترقّي اعتلال الشبكية السكري نتيجةً لعوامل اختطار مُتعدّدة بما فيها الكرب الأكسدي. ورغم المحاولات لضبط عوامل الاختطار للوقاية من هذا الاعتلال، إلا أنها لاتزال سبباً لحدوث العمى. لذا كان من المهم البحث عن عوامل اختطار أخرى قد تؤهب لتطوره. ومن هذه العوامل الدور المحتمل لتبدلات مستويات الهابتوغلوبين في المصل كمضاد للأكسدة عبر تثبيط تشكيل الجذور الحرة النّاجمة عن الكرب الأكسدي.

الهدف: استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين في النمط الثاني من الداء السكري؛ وتحري العلاقة بين مستويات الهابتوغلوبين واعتلال الشبكية السكري وعوامل الخطر (الالتهابية والاستقلابية)؛عند عينة من السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري.

المواد والطرائق: دراسة رقابية من نمط الحالة–الشاهد تتضمن 90 مشاركاً تمّ توزيعهم على ثلاث مجموعات (18 فرداً ضمن المجموعة الضابطة و36 فرداً ضمن مجموعة السّكريّين دون اعتلال شبكيّة سكّري 36 فرداً ضمن مجموعة السّكريّين مع اعتلال شبكيّة سكّري). تمّ جمع العينات في قسم أمراض العين وجراحتها في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق بين 15\07\2020 و30\11\2020. تمّ تقييم مستويات الهابتوغلوبين لدى المجموعات الثلاث في قسم الطّب المخبري في المستشفى ذاته.

النتـــائج: كـان متوسـط الهـابتوغلوبين المصـلي فـي مجمـوعتي الـدّاء السّـكّري دون اعـتلال (21.68±36.65) ومع اعتلال (23.88±49.49) أعلى بفرق يُعتد به إحصائياً منه في مجموعة الشاهد (10.16±17.29). و كان متوسط الهابتوغلوبين في مجموعة الدّاء السّكّري مع اعتلال شبكيّة أعلى بفرق يُعتد به إحصائياً منه في مجموعة الدّاء السّكّري دون اعتلال شبكيّة. تبيّن بأن هنالك ارتباطاً معتداً به إحصائياً بين الهابتوغلوبين والبروتين المتفاعل *C* في كلا مجموعتي الدّاء السّكّري مع اعتلال الشبكيّة السكّري ودونه.

الخلاصـة: أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة بين ارتفاع مستويات هابتوغلوبين المصل لدى مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري وتطور اعتلال الشبكيّة ، وبذلك يمكن اعتباره عامل خطر مؤهب لتطور اعتلال الشبكيّة لدى هؤلاء المرضى.

كلمات مفتاحية: الدّاء السّكّري، اعتلال الشّبكيّة السّكّري، الهابتوغلوبين.

Abstract

Background: DM contributes to the progression of DR as a result of multiple risk factors, including oxidative stress. Despite attempts to control risk factors to prevent this disease, it still causes blindness. Therefore, it was important to look for other risk factors that may predispose to its development. Among these factors is the possible role of alterations in serum HP levels as an antioxidant by inhibiting the formation of free radicals caused by oxidative stress.

Aim: To investigate the *Hp* levels changes in type 2 diabetes, and to investigate the relationship of these changes to *DR* and their inflammatory and metabolic risk factors in a Syrianssample.

Materials and Methods:An observational study of the case-control type includes 90 participants who were distributed into three groups (18 individuals within the control group, 36 individuals within the diabetic group without an *DR*, and 36 individuals within the diabetic group with an *DR*). the samples were collected in the Ophthalmology department at Al-Mouwasat University Hospital in Damascus between 15 \ 07 \ 2020 and 30 \ 12 \ 2020. The *Hp* levels of the three groups were evaluated in the laboratory medicine department of the same hospital.

Results: The serum *Hp* mean in diabetic group without an *DR* (21.68±36.65) and with an *DR* (23.88±49.49) was significantly higher in control group (10.16±17.29). *Hp* mean in diabetic group with an *DR* was significantly higher in diabetic group without an *DR*.There was significant correlation between *Hp* and and *CRP* in both diabetic groups (without and with *DR*).

Conclusion: the study revealed association between increased serum *Hp* levels in diabetic patients and *DR* development. Thus, it can be considered as risk factor for *DR* development in *T2DM*.

Keywords: Diabetes mellitus, Diabetic Retinopathy, Haptoglobin.

الجزء التمهيدي:

المقدمة:

يعد الداء السكري أحد أقدم الأمراض المعروفة عند الإنسان، وهو من الأمراض المزمنة المنتشرة في عصرنا الحالي والّتي يتزايد انتشارها عالمياً. الدّاء السّكري *Diabetes Mellitus (DM)*، هو مرض استقلابي يتميّز باضطراب استقلاب السّكريّات والشّحميّات والبروتينات، والعلامة الواصمة فيه هي فشل الجسم في تنظيم سكر الدّم وبالتّالي حدوث فرط سكر الدّم. تكمن خطورة الداء السكري في اختلاطاته ومن أبرز هذه الاختلاطات اعتلال الشبكية السكري . ولذلك من المهم العمل على على تأخير حدوث هذه الاختلاطات من خلال محاولة فهم عوامل اختطار الداء السكري ودراستها وتدبير العوامل القابلة للعكس منها ومعالجتها. ومن أهم عوامل الاختطار هذه الضبط السيء للداء السكري ومدة الإصابة بالداء السكري واضطراب شحميات الدم وارتفاع ضغط الدم. فضلاً عن عوامل اختطار أخرى مثل الكرب الأكسدي . ينجم الكرب الأكسدي عن اختلال التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة . وفي الآلية الإمراضية لاعتلال الشبكية السكري، يؤدي الكرب الأكسدي المزمن الناجم عن فرط سكر الدم إلى تنشؤ الأوعية المرضية ، وبسبب ضعف هذه الأوعية قد يحدث نزف وارتشاح الأوعية وبالتالي تشكل وذمة بقعية، إقفار الشبكية، وانفصال الشبكية. ومنه تطور اعتلال الشبكية السكري. ورغم المحاولات لضبط عوامل الاختطار السابقة للوقاية من اعتلال الشبكية السكري، إلا أنها لاتزال سبباً لتطوّر العمى لدى هؤلاء المرضى.

الأهمية:

من المهم البحث عن عوامل اختطار أخرى قد تؤهب لتطور اعتلال الشبكية السكري. وتساهم في تحديد الشريحة المتوقع حدوث المرض لديها لإجراء المسح الدوري والتحري المبكّر لهذا الاختلاط من ناحية ومنع حدوث هذا الاختلاط من ناحية أخرى من خلال تدبير هذه العوامل . ومن هذه العوامل الدور المحتمل لتبدلات مستويات الهابتوغلوبين في المصل. يقوم الهابتوغلوبين بكنس الخضاب الحر

Hb المتولد خلال انحلال الكريات الحمر داخل الأوعية وخارجها أو خلال تقلب الكريات الحمر السوي (تخربها بعد انتهاء عمرها). وفي البلازما، يرتبط الخضاب الحر مباشرة مع الهابتوغلوبين لتشكيل معقد ثابت من الهيموغلوبين والهابتوغلوبين. ويقود تشكيل هذه المعقدات إلى الوقاية من الأذية التأكسدية التي قد يحدثها الخضاب الحر السام جداً بسبب محتواه من الهيم (الحديد) الذي يحفز تشكيل الجذور الحرة مثل جذر الهيدروكسيل. وبالتالي فإن دور الهابتوغلوبين كمضاد للأكسدة يمنع الخضاب الحر من تشكيل الجذور الحرة وتحفيز الأكسدة الفائقة للدهون والكرب الأكسدي، وبالتالي منع أكسدة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة *(LDL)* وبروتينات أخرى ضمن جدار الوعاء الدموي ومنه تجنب حدوث الأذيات الوعائية المختلفة.

الهدف:

استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين في النمط الثاني من الداء السكري؛ وتحري العلاقة بين مستويات الهابتوغلوبين واعتلال الشبكية السكري وعوامل اختطاره (الالتهابية والاستقلابية)؛عند عينة من السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري.

.

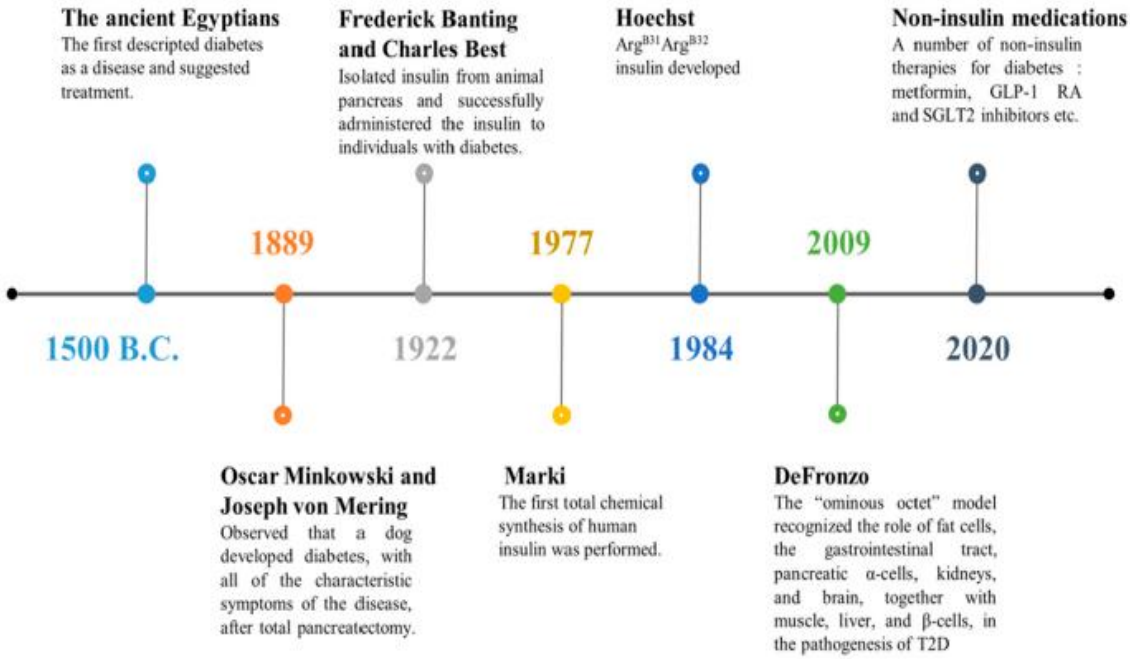
الجزء النّظري

مراجعة النّشرات الطبيّة

أولاً : الدّاء السّكّري *Diabetes Mellitus (DM)*:

1-المقدمة:

الدّاء السّكري *Diabetes Mellitus (DM)*، هو مرض استقلابي يتميّز باضّطراب استقلاب السّكريّات والشّحميّات والبروتينات، والعلامة الواصمة فيه هي فشل الجسم في تنظيم سكر الدّم وبالتّالي حدوث فرط سكر الدّم.[1،2] وبالرّغم من كونه أحد أقدم الأمراض المعروفة عند الإنسان، إذ يرجع إلى ما قبل (3000) سنة، فهو من الأمراض المزمنة المنتشرة في عصرنا الحالي والّتي يتزايد انتشارها حسب الإحصائيّات العالميّة.[2] ففي أوائل القرن التّاسع عشر تمّ تقييم الدّاء السّكري من النّمط الثّاني *Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)* تحديداً كمرض بسيط يصيب البنكرياس فقط، ثّم اتّسعت الرّؤية لتشمل أعضاء متعدّدة مُساهمة في تطوّر الدّاء السّكري من النّمط الثّاني *(T2DM)* بما في ذلك خلايا الكبد، والكلية، والخلايا الدّهنيّة، والخلايا α-، والخلايا β-، والأمعاء، كذلك الهرمونات المختلفة والالتهابات الجّهازيّة، والوراثة والبيئة.[3] الشّكل *(1)* .



الشّكل *(1)* : الجدول الزّمني لتطوّر الدّاء السّكري من النّمط الثّاني *Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)* وتطوّر العلاج بالأنسولين.[3]

2-الوبائيّات:

تشير تقارير الاتّحاد الدّولي للسّكري *International Diabetes Federation (IDF)* إلى أنّ (451) مليون شخص كانوا يعانون من الدّاء السكري في العام 2017، ويُتوقُع أن يصل العدد إلى (693) مليوناً في العام 2045،[4] وكانت سوريّة من الدّول ذات الانتشار المتوسّط للدّاء السّكري في المنطقة العربيّة إذ بلغت نسبة الدّاء السّكري فيها (10.15%) حسب الفيدراليّة الدّوليّة للسّكري عام 2011.[5] وبلغ معدل انتشار النّمط الثّاني من الدّاء السّكري وفق إحصائيّات 2017 (وهو النّمط الأكثر شيوعاً بين أنماط الدّاء السّكري ونسبته 90-95% من حالات السّكري)[6] في الوطن العربي بالعموم (16.17%) ، أمّا في سوريا فكانت (15.6%) .[4]

3-التّصنيف:

صُنّف الدّاء السّكّري حسب الرّابطة الدّولية للسّكّري[7] وجمعيّة السّكّري الأمريكيّة *American Diabetes Association (ADA)*[8،9] في أربعة أنماط:

- ✓ **النّمط الأوّل من الدّاء السّكّري** *Type 1 Diabetes Mellitus (Type 1 DM)*: ويسمّى أيضاً الدّاء السّكّري المعتمد على الأنسولين *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*، وتُقدّر نسبته بنحو 5-10% من المرضى المصابين بالسّكّري.[10]
- ✓ **النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري** *Type 2 Diabetes Mellitus (Type 2 DM)*: ويسمى أيضاً الدّاء السّكّري غير المعتمد على الأنسولين *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*، وتُقدّر نسبته بنحو 90-95% من المصابين بالسّكّري.[10]
- ✓ **الدّاء السّكّري الحملي** *Gestational Diabetes Mellitus (GDM)*: يُشخّص في الثّلث الثّاني أو الثّالث من الحمل. والمصابات به وأطفالهنّ أكثر تعرّضاً لحدوث مضاعفات الحمل والولادة والإصابة بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. وعادةً ما يتراجع الدّاء السّكّري بعد الولادة.
- ✓ **الدّاء السّكّري الثّانوي***Secondary Diabetes*: يُشكّل نحو 1-5% من حالات الدّاء السّكّري.

4-الآليّة الإمراضيّة للنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري:

تعود الآليّة الإمراضيّة للدّاء السّكري إلى العديد من الآليّات الجزيئيّة والّتي تنطوي على مسارات إشارات مختلفة تؤدّي في النّهاية إلى فرط غلوكوز الدّم.[11]

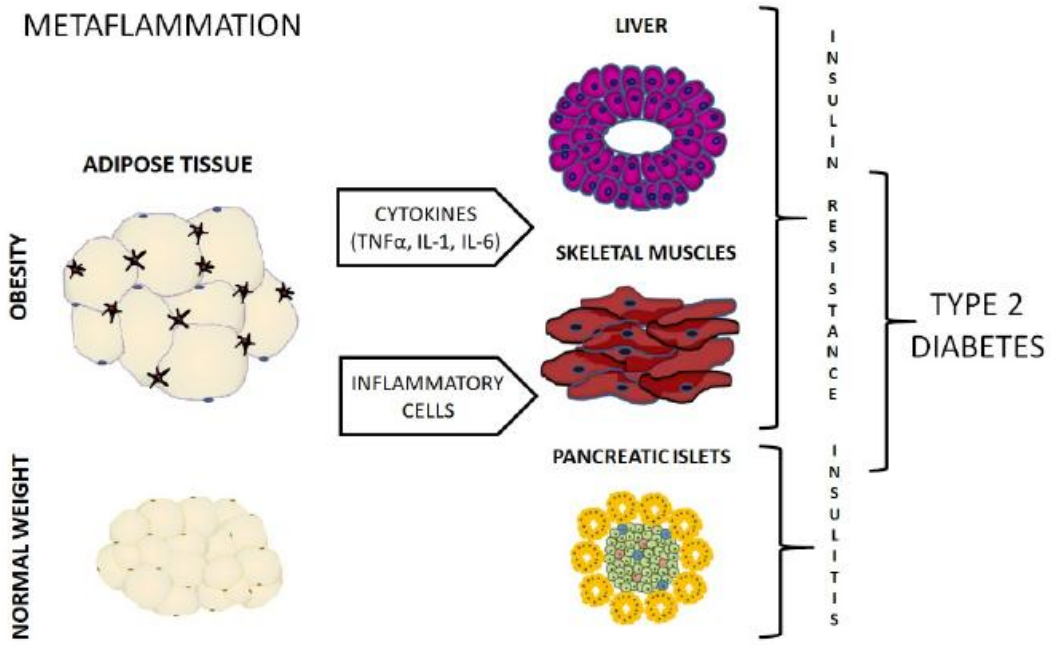
أ- مقاومة الأنسولين *Insulin Resistance (IR) :*

تُشير مقاومة الأنسولين *(IR)* إلى الانخفاض في الاستجابة الاستقلابية للخلايا الحسّاسة – للأنسولين للأنسولين، أو على المستوى الجهازي، استجابة ضعيفة للأنسولين الجائل في الدوران لمستويات غلوكوز الدّم.[12] وتُعزى هذه المقاومة إلى زيادة إنتاج الغلوكوز في الكبد وانخفاض قبط الغلوكوز من قبل العضلات، والكبد والنسيج الشحمي. مما يدفع خلايا بيتا إلى زيادة إنتاج الأنسولين للمعاوضة، ومع استمرار إفراز الأنسولين تفقد خلايا بيتا جزءاً من وظيفتها مما يؤدي إلى نقص جزئي في إفراز الأنسولين.[10]

تتميّز مقاومة الأنسولين اللامعاوضة بخلل في عمل الأنسولين وضعف في إفرازه، ممّا يسهم في حدوث النّمط الثّاني من الدّاء السّكري *(T2DM)* .[11]

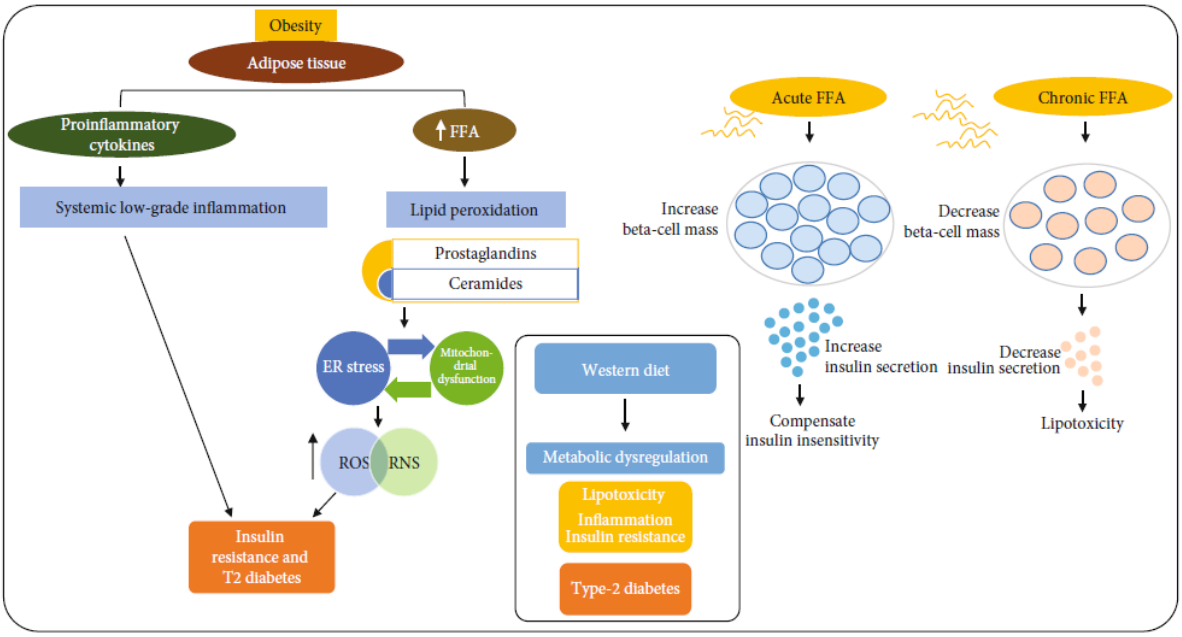
بينما تمثّل مقاومة الأنسولين المعاوضة المرحلة ماقبل الإصابة بالدّاء السّكري، حيث يكون تأثير الأنسولين ضعيفاً ولكنّه لايزال كافياً للحفاظ على الحالة السّويّة لغلوكوز الدّم من خلال زيادة مستويات الأنسولين الجّائلة في الدّوران. مقاومة الأنسولين هي حالة مرضيّة ، توجد عادةً لدى المرضى البدينين. حيث تفرز الأنسجة الدّهنيّة البيضاء *White Adipose Tissue (WAT)* بنسب غير طبيعيّة سيتوكينات تدعى الأديبوكينات. تحتوي بعض هذه الجّزيئات على تأثيرات مضادّة للالتهاب ، في حين أنّ للبعض الآخر خصائص ماقبل التهابيّة مثل عامل نخر الورم-α *Tissue Necrosis Factor-α* *(TNF-α)* والإنترلوكين-6 *Interleukin-6* *(IL-6)* .[13] تُميّز هذه السّيتوكينات الالتهابيّة حالة التهابيّة تُدعى حديثاً *(Metaflammation)*.[11] وهي شكل من أشكال الالتهاب الجّهازي تحت السّريري منخفض الدّرجة، ويشير إلى الالتهاب النّاجم عن الاستقلاب، والمُرتبط بمقاومة الأنسولين والأمراض المزمنة،

وتُعد البدانة المُسبب الرّئيسي لها.[14] وهنا تخضع الخلايا الدّهنيّة، وخاصّة المتواجدة في الأنسجة الحشويّة، لتضخّم ملحوظ. بدايةً، تُساهم البالعات *M2* المتوضّعة في هذه الأنسجة في إعادة هيكلة الأنسجة والأوعية الدّمويّة لمساعدة الأنسجة الدّهنيّة على التّكيّف مع البيئة الجّديدة النّاجمة عن فرط التّغذيّة، بهدف منع نقص الأكسجة في الأنسجة الدّهنيّة والإقفار الّذي قد يحدث. يُحرّض الإقفار النّاجم عن نقص الأكسجة نخر الخلايا الشّحميّة والّذي يُحفّز تعبئة الخلايا الالتهابيّة. [15] يحدث نقص الأكسجة في الأنسجة الدّهنيّة خاصّةً نتيجةً لانخفاض نسبة البالعات الواقية *M2* وازدياد البالعات الضارّة *M1*. علاوة على ذلك، تُحفّز البالعات *M1* مشتقات الأوكسجين التفاعلية *Reactive Oxygen Species (ROS)* و أوكسيد النتريك *Nitric (NO) Oxide* والّتي تسبب تبدّلات في الخلايا البطانيّة، ومنه تنشّؤ الأوعية الدّمويّة الإصلاحي لمقاومة نقص الأكسجة.[15,16] يزداد التّعبير عن جينات نقص الأكسجة مثل العامل المحفز بنقص الأكسجة α 1- *Hypoxia Induced Factor-1α (HIF-1α)* ، ممّا يُحفّز من التّعبير عن الجينات الالتهابيّة، وتضخيم الحدثيّة الالتهابيّة، وبدء تليّف الأنسجة الدّهنيّة، ومنع التنشؤ الوعائي والّذي سيؤدّي إلى مقاومة الأنسولين.[17,18] قد تساهم هذه الحدثيّة الالتهابيّة المزمنة في تطوير الدّاء السّكري من النّمط الثّاني *(T2DM)* عبر زيادة مقاومة الأنسولين في الأنسجة و (بشكل رئيسيي في الكبد، والعضلات، والأنسجة الدّهنيّة) واستهداف جزر البنكرياس، ينتج عن ذلك ضعف في إفراز الأنسولين وحدوث الدّاء السّكري من النّمط الثّاني *(T2DM)*. [19] الشّكل *(2)* :



الشّكل *(2)* : ترسيم تخطيطي لدور الالتهاب في تطور الداء السكري. [19]

في الدّاء السّكري من النّمط الثّاني *(T2DM)* يرتفع معدل التحلّل للخلايا الدّهنيّة ، وتكون مقاومة للأنسولين. ممّا ينجم عنه ارتفاع المستويات البلازميّة من الحموض الدهنية الحرة *(Free Fatty Acids (FFAs*، والّتي تؤدّي إلى مقاومة الأنسولين في العضلات والكبد وتضعف إفراز الأنسولين من البنكرياس.[19] فالأنسولين المانع الرّئيسي لتحلّل الدّهون، حيث يقيّد إفراز الحموض الدهنية الحرة *(FFAs)* من الخلايا الشّحميّة عبر تثبيط أنزيم اللّيباز الحسّاس للهرمونات.[20] تُدعى هذه الظّاهرة (السّميّة الدّهنيّة).[21] تؤدّي زيادة الحموض الدهنية الحرة *(FFA)* في الدّوران مُترافقاً مع تراكم الدّهون في الأنسجة إلى تبدّلات في الاستقلاب، بما في ذلك، الخلل الوظيفي في المتقدّرات والّذي يساهم في كرب الشبكة البطانية الهيولية *Endoplasmic Reticlum (ER)*، وتضخّم الخلايا، ونقص الأكسجة، والتّليّف، والموت.[22,23] ينجم عن ذلك، ازدياد التّعبير عن الجّينات الّتي ترمّز السّيتوكينات، والكيموكينات، وجزيئات الالتصاق في الأنسجة المحيطيّة. والّتي تجذب لاحقاً الخلايا المناعيّة المرتشحة (البالعات والخلايا اللمفاويّة التّائيّة) ، ممّا يساهم إضافيّاً في تخليق الوسائط ماقبل الالتهابيّة وإضعاف وظائف الأنسجة.[19] الشكل *(3)* :



الشكل(3): دور البدانة في مقاومة الأنسولين وتطور النمط الثاني من الداء السكري *(T2DM)* . تَسهم البدانة في اضطراب الاستقلاب عبر اطلاق السَيتوكينات الالتهابيّة، والكرب الأكسدي، والسَميّة الشَحميّة. ينتج عن تحرّر الحموض الدهنية الحرة *(FFAs)* تفعيل الكرب الأكسدي وتوليد مشتقات الأوكسجين التفاعلية *(ROS)*. تسبّب السَيتوكينات الالتهابيّة التهاباً منخفض الدّرجة في الأعضاء المحيطيّة. وبالتّالي حدوث الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني *(T2DM)*. [24]

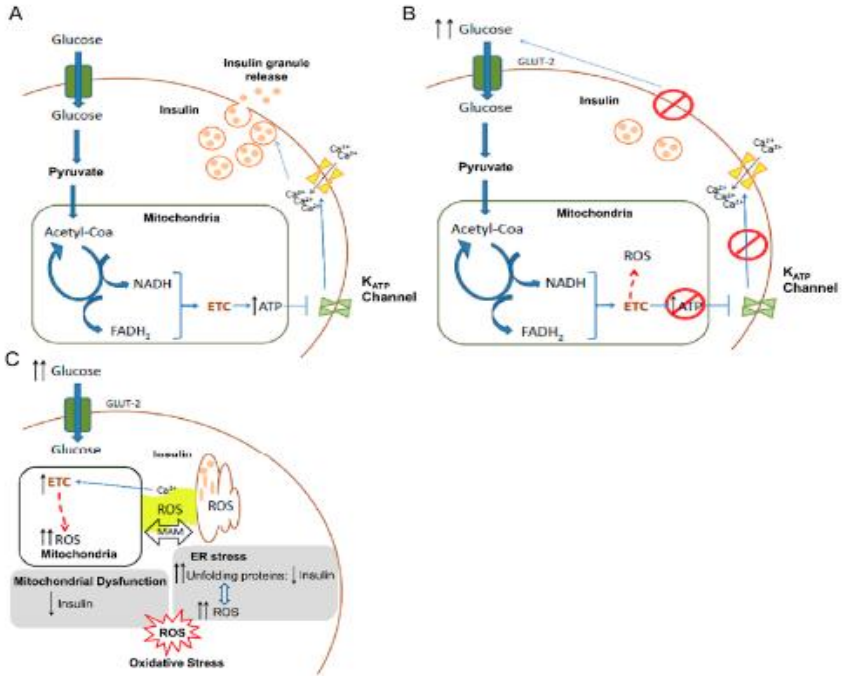
ب- الخلل الوظيفي في خلايا بيتّا البنكرياسيّة *β-Cell Dysfunction*:

يترافق الخلل الوظيفي في خلايا بيتّا مع موتها.[25] ففي حالة الوارد الغذائي المفرط كما في البدانة، يحدث فرط غلوكوز الدّم وشحوم الدّم *Hyperlipidemia*، الّتي تؤدّي إلى مقاومة الأنسولين *(IR)* والالتهاب المزمن. وهنا فإنّ الخلايا بيتّا نتيجة الاختلافات في التّأهّب الوراثي، مُعرّضةً لتأثيرات سُميّة كالالتهاب *Inflammation*، وكرب الشّبكة البطانيّة الهيوليّة *(ER)*، والكرب الأكسدي و الاستقلابي *Metabolic| Oxidative Stress*، والكرب النّشواني *Amyloid Stress*، والّتي تؤدّي إلى خسارة هذه الخلايا.[12–25]

ويؤدّي فرط غلوكوز الدّم وارتفاع الحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)* إلى الخلل الوظيفي في خلايا بيتّا والاستماتة الخلويّة *Apoptosis* لها، عبر تحريض كرب الشّبكة البطانيّة الهيوليّة من خلال تفعيل سبيل استجابة البروتينات غير المتطوّية *Unfolded Protein Response (UPR)* بوساطة عدّة آليّات.[12] إضافةً إلى تحريض الكرب الأكسدي والاستقلابي الّذي يسبّب تخريب خلايا بيتّا.[26]

عـلاوةً علـى ذلـك، تزيـد مسـتويات الغلوكـوز المرتفعـة باسـتمرار مـن التّركيـب الحيـوي لطليعـة الأنسولين *Proinsulin* والجزر النشوانيّة عديدة الببتيد *Islets of Amyloid Polypeptides (IAAP)* في خلايا بيتّا مؤدّيةً إلى تجمّع الأنسولين والجزر النشوانيّة عديدة الببتيد *(IAAP)* وزيادة إنتاج مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *Reactive Oxygen Metabolites (ROMs)*. وهذه التّأثيرات تعدّل من انتقال شوارد كالسيوم Ca^{+2} الشبكة البطانيّة الهيوليّة، وتُحرّض تحرّر الإنترلوكين-1 *(IL-1)* الّذي يزيد من تفعيل البالعات *Macrophages* ويحفّز الالتهاب الموضعي للخلايا.[26,12]

وبالتّالي فإنّ الخلل في تركيب أيّ من طلائع الأنسولين، أو الأنسولين بحدّ ذاته، وكذلك الخلل في آليّات الإفراز يمكن أن يؤدّي إلى خلل وظيفي في إفراز الأنسولين، وهو السبب الرّئيس لقصور خلية بيتّا وحدوث النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري.[12] الشّكل *(4)* :



الشكل*(4)*: الآليّات الخلويّة في خلايا بيتّا البنكرياسيّة والّتي تنطوي على توليد مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* وتأثيرها على إفراز الأنسولين وبدء الدّاء السّكّري. *(A)* : آليّة إفراز الأنسولين في خلايا بيتّا في الحالة الطّبيعيّة. *(B)*: ضعف إفراز الأنسولين من قبل خلايا بيتّا في حالة فرط غلوكوز الدّم. حيث ينجم عن فرط غلوكوز الدّم ازدياد في توليد مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* بواسطة المتقدّرات ممّا يؤدّي إلى تبدّلات في إفراز الأنسولين. *(C)* : مخطط يظهر كيفيّة فرط غلوكوز الدّم في توليد مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* عبر سلسلة نقل الإلكترون *(ETC)* في المتقدّرات مُحدثاً الكرب الأكسدي. يتم تعزيز الكرب الأكسدي من خلال كرب الشّبكة البطانيّة الهيوليّة *(ER)* نتيجةً لتراكم ببتيدات الأنسولين غير المُتطوّية بسبب ازدياد الحاجة لهذا الهرمون. بالإضافة إلى ذلك، تُعد تأثيرات أيونات ***Ca* كعامل يزيد من مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* في المتقدّرات ويزيد كذلك من الارتباط الدّاخلي بين الغضيّات عبر أغشية الشبكة البطانية الهيولية *(ER)* المتقدّري ***Endoplasmic Reticulum*** الشّبكة البطانيّة الهيوليّة. ***GLUT2***: ***Glucose Transporter-2*** ناقل الغلوكوز-2. ***ROS***: ***Reactiev Oxygen Species***. [27]**

ج- العوامل الغذائيّة *Nutritional Factors*:

تـؤدّي الحميـة الغذائيّـة الغنيّـة بكميـات كبيـرة مـن السّكّريّات والـدّهون إلـى ارتفـاع غلوكـوز الـدّم، والبروتينات الشّحمية وضيعة الكثافة *(VLDL) Very- Low- Density Lipoproteins*، والدّقائق الكيلوسيّة *Chylomicrons (CMs)* وبقاياها الغنيّة بثلاثيات أسيل الغليسيرول *Triglycerids (TAG)*. وهذا يُحرّض ارتفاع تراكيز *مُستقلبات الأوكسجين الّتفاعلية (ROMs)*، التي بدورها تؤدي إلى تشكيل جزيئات التهابيّة الّتي تُحرّض الكرب الأكسدي.[12]

د- النّشاط البدني *Physical Activity*:

توجد علاقة بين انخفاض النّشاط البدني والتمارين الرياضية مع البدانة والنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري.[28] في هذه الحالة، فإن الجزيئات ما قبل التهابية المتحرّرة في الدّم و ضمن الأنسجة مثل *(IL-6)*، والبروتين المُتّفاعل *C- Reactive Protein (CRP) C*، وعامل نُخر الورم -ألفا *Tumor (TNF-α)* ، أو *IL-1* تُحرّض الالتهاب.[12]

هـ- الذّاكرة الاستقلابيّة *Metabolic Memory*:

تُعرف الذاكرة الاستقلابيّة باستمرار اختلاطات الدّاء السّكّري حتى بعد ضبط مستويات الغلوكوز، وتتضمن أربع آليات إمراضية. من هذه الآليات الإمراضية التكّون العارضي *Epigenetic*، وكذلك تسكير البروتينات اللاأنزيمي *Non- Enzymatic Glycation of Proteins*، إضافةً إلى الكرب الأكسدي والالتهاب المزمن.[12]

و- الخلل الوظيفي في المتقدرات *Mitochondrial Dysfunction*:

ينتج الخلل الوظيفي في المتقدرات اضطراب عن التّوازن بين الطّاقة الواردة والمُستهلكة فيها، وتنخفض فعاليّة الأكسدة مؤدّيةً إلى انخفاض نسبة اصطناع أدينوزين ثلاثي الفوسفات Adenosine Tri-

Phosphate (ATP) إلى استهلاك الأوكسجين، الذي يزيد من إنتاج جذر فوق الأوكسيد *Superoxide Radical (O_2^{*-})*. ويُعد تراكم مُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)* في المتقدّرات من الآليّات المُقترحة الّتي تربط بين الخلل الوظيفي للمتقدّرات ومقاومة الأنسولين. وتنخفض القدرة الأكسديّة للمتقدّرات في العضلات الهيكليّة ويضطرب استقلاب الدّهون عند البدينين والمقاومين للأنسولين مقارنةً مع الأشخاص الأصحّاء.[12]

5-الأعراض السريريّة:

تتضمّن الأعراض في النمط الثّاني من الدّاء السّكّري السُهاف *Polydipsia*، البوال *Polyuria* وزيادة الشّهيّة *Polyphagia*. معظم المرضى في هذا النّمط يعانون من البدانة أو لديهم توزّع دهون مفرط في منطقة البطن. وهؤلاء المرضى أكثر عُرضة لحدوث غيبوبة فرط الأوسموليّة *Hyperosmolar Coma*.[9]

6-التّشخيص:

يعتمد تشخيص الدّاء السّكّري على الأعراض السريريّة كما ذُكر أعلاه إضافةً إلى عدّة معايير مخبريّة وهي: [10,9]

1)- عيار سّكّر الدّم الصيامي بعد صيام 8 ساعات Test *Fasting Blood Sugar*: وقيمته عند الشّخص السّوي أقل من 100 ملغ / دل، فإذا كانت 100-125 ملغ /دل تسمّى الحالة باسم اضطراب الغلوكوز الصّيامي *(IFG) Impaired Fasting Glucose*، وإذا كانت أعلى من 125 ملغ / دل فالمريض مصاب بالدّاء السّكّري.

2)- اختبار تحمّل الغلوكوز الفموي *(OGTT) Oral Glucose Tolerance Test:* تتم معايرة الغلوكوز بعد ساعتين من إعطاء 75 غ من الغلوكوز المُذاب في 250 مل من الماء. ويكون أقل من 140ملغ/دل عند الشّخص السّوي، و199-140 ملغ/دل في حالة اضطراب تحمّل الغلوكوز *Impaired*

Glucose Tolerance، وأكثر من 200 ملغ/دل عند مريض السّكّري.

3)- الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c) Glycosylated Hemoglobin A1c:* وهو يدّل على قيمة غلوكوز الدّم خلال الأشهر الثّلاثة الّتي تسبق هذا التّحليل ويكون عياره، حسب جمعية السّكّري الأميركية، أكبر من 6.5% عند مريض السّكّري، و5.7 - 6.4% فيما يُسمّى بمرحلة ما قبل السّكّري، وأقل من 5.6% عند الشّخص السّوي.[29]

7-العلاج:

أ- الحمية الغذائيّة:

تمتلك الحمية الغذائيّة دوراً حاسماً في علاج وضبط الدّاء السّكّري، من خلال ضبط مستويات غلوكوز الدّم، ضغط الدم ومنع حدوث الاختلاطات. وتتضمّن إنقاص الوارد من السّكّريات والإكثار من الأغذية الغنيّة بالألياف.[30]

وأيضاً فإنّ البروتينات تُبدي دوراً في زيادة الحسّاسيّة للأنسولين دون أن تؤدّي إلى ارتفاع تراكيز الغلوكوز في البلازما، وذلك عند مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري.

وبالنّسبة إلى الدّهون، يُعد نوع الدّهون أكثر أهميّة من الكميّة المُستهلكة، فالدّهون الأحاديّة والمتعدّدة غير المُشبعة *Monounsaturated and Polyunsaturated Fats* يمكن أن تُحسّن من استقلاب الغلوكوز وضبط شحميّات الدّم. بينما يجب التّخفيف من الدّهون المُشبعة. ويُنصح بتناول الأغذية الغنيّة بالحموض الدّهنيّة طويلة السّلسلة *Long-Chain n-3 Fatty Acids*.[30]

ب- النّشاط الفيزيائي:

يُعد جزءاً مهمّاً في معالجة الدّاء السّكّري لتحسين ضبط الغلوكوز في الدّم وبالتّالي الحدّ من الاختلاطات.[30]

ج- علاج النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري:

يُعد الميتفورمين *Metformin* الخط العلاجي الأوّل للنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري. عندما يصبح الخضاب الغلوكوزي *HbA1c*≤1.5% من المجال المرجعي فإنّه يجب تطبيق المشاركة الدّوائيّة مع أحد الأدوية التّالية: سلفونيل يوريا *Sulfonylurea*، ثيازوليدنيديون *Thiazolidinedione*، مُضاهئات مستقبلات الببتيد 1 المشابه للغلوكاغون *Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1 RA)*، مثبّطات بيبتيداز 4 ثنائيّة الببتيديل *Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor (Dpp-4 Inhibitor)*، مثبّطات ناقل الصّوديوم الغلوكوز *2Sodium – Glucose Co Transporter 2 Inhibitor (SGLT2 Inhibitor)* ، أو الأنسولين.[31]

8-الاختلاطات:

تأتي خطورة الدّاء السّكّري من مضاعفاته (اختلاطاته) الّتي تظهر خلال ترقّي المرض، ومنها **اختلاطات حادّة** تغلب في النّمط الأول للدّاء السّكّري مثل نوب نقص سكّر الدّم والحمّاض الخلّوني، **واختلاطات مزمنة طويلة الأمد** مُترقيّة الحدوث تزداد مع زيادة مدّة الإصابة بالدّاء السّكّري، وترافقه بصرف النّظر عن نمطه، ومن هذه الاختلاطات ارتفاع التّوتر الشّرياني *Hypertention*،[32] وارتفاع كولسترول المصل وثلاثيّات أسيل الغليسيرول (*TAG*) ،[7] **والاختلاطات الوعائيّة** الّتي تقسم إلى نوعين:

1) اعتلال الأوعية الدّمويّة الكبيرة *Macroangiopathy*: يؤدّي الدّاء السّكّري إلى ازدياد خطر الإصابة بأمراض القلب واعتلال الأوعية الدّماغيّة (النّوبات القلبيّة والسّكتات الدّماغيّة) بمقدار 2-3 أضعاف،[33] وزيادة خطر الإصابة ببتر الأطراف السفليّة بمقدار 20 ضعفاً بسبب اعتلال أوعية الأطراف السّفليّة.[34]

2)اعتلال الأوعية الدّمويّة الصغيرة السّكّري *Microangiopathy*: يؤدّي إلى زيادة معدّلات الإصابة بالعمى بسبب اعتلال الشّبكيّة السّكّري،[35] وتُعزى نسبة 2.6% من حالات العمى في العالم إلى الدّاء السّكّري.[36] كما يؤدّي إلى الفشل الكلوي إذ يُعدّ من الأسباب الرّئيسة للفشل الكلوي.[37,38]

ثانياً: اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR) Diabetic Retinopathy:*

1-المقدّمة :

يُعد اعتلال الشّبكيّة السّكري اختلاطاً شائعاً للدّاء السّكري، وهو يُعبّر عن التّظاهر العيني لأذيّة الأعضاء النّهائيّة الحاصلة في سياق الدّاء السّكري عن طريق استهدافه للأوعية الدّمويّة الدّقيقة في النّسيج الشّبكي.[39] كذلك فإنّ للتّنكّس العصبي دوراً كحدثيّة بدئيّة في الآليّة الإمراضيّة لاعتلال الشّبكيّة السّكري، والّتي من الممكن أن تُسهم بشكل فعّال في ترقّي الأذيّة الوعائيّة في الشّبكيّة.[40]

2- الوبائيّات:

تشير الدراسات الحديثة أنّ الانتشار العالمي لاعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* يقدّر بنحو*(27%)* . وهذا يعني بأنّه من بين *(463)* مليون بالغ مصاب بالدّاء السّكري بدءاً من العام *2019*، فإنّ *(125)* مليون شخص مصاب باعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* . ومن المقدّر أن يزداد عدد البالغين المصابين بالدّاء السّكّري ليصل إلى *(700)* مليون في العام *2045*.[41]

3-التّصنيف:[42]

نمط اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)*	المُميّزات السّريريّة
الطّبيعي	لاتوجد سمات شاذّة
اعتلال الشّبكيّة السّكري غير المنمّ *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)* خفيف الدّرجة	أمّهات الدم الصّغيرة *Microaneurysms (MA)*
اعتلال الشّبكيّة السّكري غير المنمّ *(NPDR)* متوسّط الدّرجة	العدد الأقصى من أمّهات الدم الصّغيرة *(MA)* النّتحات *Exudates (EXs)* النّزوف *Hemorrhages (HMs)*
اعتلال الشّبكيّة السّكري غير المنمّ *(NPDR)* الشّديد	الشّذوذات المُميّزة جميعاً في الأرباع البصريّة الأربعة
اعتلال الشّبكيّة السّكري المنمّ *Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)*	الشّذوذات المُميّزة جميعاً مُترافقاً مع تنمّي أوعية حديثة

4-عوامل الاختطار:

تقسم عوامل الاختطار هذه إلى: (1) عوامل غير قابلة للتعديل مثل مدة الإصابة بالداء السكري ؛

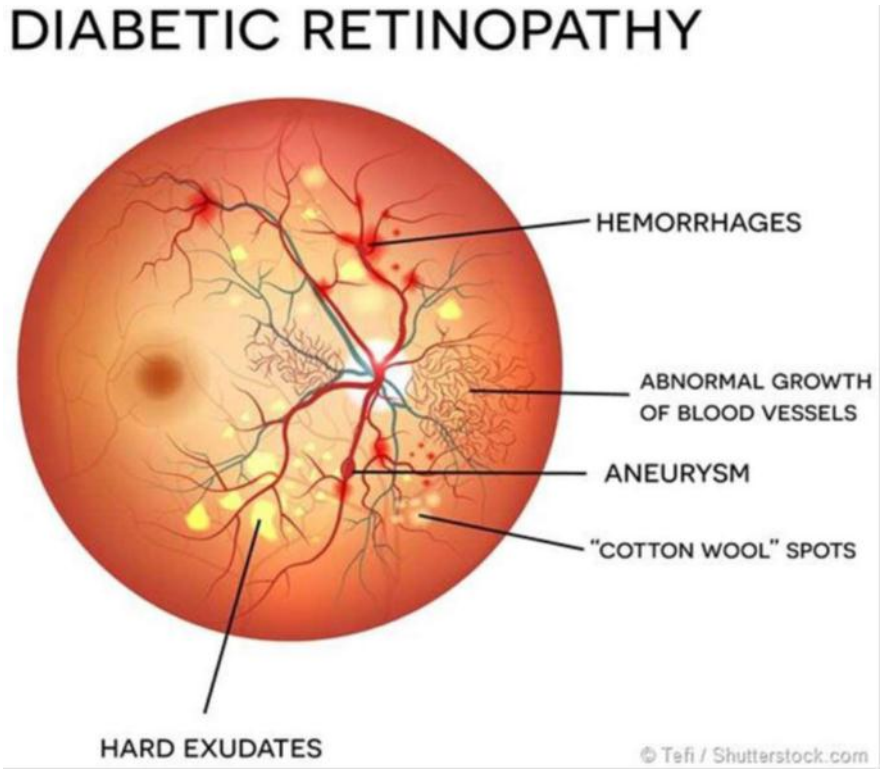
(2) عوامل قابلة للتعديل كارتفاع سكر الدم وارتفاع ضغط الدم واضطراب شحميات الدم والبدانة.

ومنها أيضاً العمر والتدخين واعتلال الكلية والإعتلال العصبي وغيرها. فضلاً عن عوامل اختطار أخرى كالالتهاب والهرمونات الاستقلابية والعوامل الوراثية والكرب الأكسدي. [43,44]

5-الآليّة الإمراضيّة:

اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* هو أحد أمراض الأوعية الدّمويّة الدّقيقة في الشّبكيّة، إذ يبدأ بتّبدلات تّدريجيّة لنفوذيّة الحاجز الدّموي للشّبكيّة (*Blood Retinal Barrier (BRB*، وانسداد الأوعية الدّمويّة، وتشكّل الوذمة البقعيّة *Macular Edema (ME*) وإقفار الأنسجة. يتطوّر بعد ذلك إلى مرحلة أكثر ضرراً تترافق مع تنمّي أوعية دمويّة حديثة، وازدياد الإقفار وانفصال الشّبكيّة .[41] تظهر أمّهات الدّم الدّقيقة *(MA)* والنّزوف النّقطيّة بشكل آفات صغيرة على قاع العين، وهي تمثّل انتفاخ الشّعريّات الدّمويّة *Ballooning of*

Capillaries في محاولة لتعويض فقد الخلايا الجّداريّة الدّاعمة والّذي قد يترافق بفقد الإرتباط الدّبقي من قبل جدار الوعاء الدّموي. يقود النّزف وارتشاح السّوائل من أمّهات الدّم الدّقيقة إلى وذمة موضعيّة يمكن أن تُحدث عند إعادة امتصاصها ترسّبات شحميّة صلبة (نتحات) في اللبد العصبي للشبكيّة. يحدث النّزيف البقعي من تجمّع الشّعريّات الدّمويّة المسدودة، والّتي تقترن عادةً مع احتشاءات عصبيّة موضعيّة تُدعى نُدف القطن والصّوف. تظهر شذوذات الأوعية الدّمويّة الدّقيقة في الشّبكيّة *(IRMAs) Intraretinal Microvascular Anomalies* على شكل أوعية متعرّجة ذات قطر كبير في مناطق نقص التّروية وقد تمثّل محاولة لإعادة تشكيل الأوعية الدّمويّة.[45] الشّكل *(5)* :



الشّكل *(5)* : الشّذوذات الوعائيّة الدّمويّة لاعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)*.[46]

مع تقدّم شدّة الاعتلال، يؤدي انعدام التّروية الشّعريّة إلى إقفار الشّبكيّة. في المرحلة الأخيرة من اعتلال الشّبكيّة ونتيجةً للإقفار الحاصل يتم تنظيم سيتوكينات ماقبل التنمّي الوعائي، والّتي تقود إلى تنمّي الأوعية المرضيّة داخل الشّبكيّة وداخل الجسم الزّجاجي. يحدث تنمّي الأوعية الحديثة على السّطح الفاصل بين الشّبكيّة الموعّاة وعديمة التّوعية الدّمويّة. عادة ماتكون هذه الأوعية مُثقّبة وهشّة ومرتشحة ممّا

قد يؤدي إلى النّزف الزّجاجي. يرتبط النّزف الزّجاجي المتكرّر بتشكّل النّدب الليفيّة الوعائيّة، حيث يؤدّي تقلّص الأنسجة الليفيّة إلى انفصال الشّبكيّة الشّدّي وفقدان مفاجئ للرّؤية.[47] تعود هذه الشّذوذات في الأوعية الدّمويّة إلى فقدان الخلايا الجداريّة، وهي سمة مميّزة لاعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)*، والّذي يسبّب تنكّساً للخلايا البطانيّة، واضطراباً في الأوعية الدّمويّة الدّقيقة.[48] مُحدثاً انسداداً للشّعريّات الدّمويّة ومنه إقفار الشّبكيّة. ينجم عن هذا الإقفار زيادة في مستويات عامل النّمو البطاني الوعائي *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* والّذي يساهم في إعادة التّوعية الدّمويّة للشّبكيّة. تُدعى هذه العمليّة بتنشّؤ الأوعية الدّمويّة الحديثة *Neovascularisation*، قد ينتج عنها تجعّد الشّبكيّة أوانفصالها، كما تُشكّل حدّاً فاصلاً بين اعتلال الشبكية السكري المنمّ *(PDR)* و اعتلال الشبكية السكري غير المنمّ *(NPDR)* . كذلك أيضاً، يُسبب اعتلال الشبكية السكري غير المنمّ *(NPDR)* حدوث الوذمة البقعية *(ME)* كأحد المضاعفات له. حيث تنتفخ البقعة في الوذمة البقعية *(ME)* بسائل مُرتشح من الأوعية الدّمويّة التّالفة. غالباً ماترتبط هذه الحالات من اعتلال الشبكية السكري المنمّ *(PDR)* و الوذمة البقعية *(ME)* بتطوّر انفصال الشّبكيّة والنّزيف الزّجاجي ممّا يؤدّي إلى فقدان البصر لدى مرضى اعتلال الشبكية السكري *(DR)* .[49]

بالإضافة إلى دور اعتلال الأوعية الدّمويّة الدّقيقة في تطوّر اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* ، فإنّ للحدوث المبكّر للتّنكّس العصبي والالتهاب في الشّبكيّة في سياق الدّاء السّكري دوراً في ترقّي هذا الاعتلال، حتّى في غياب الشّذوذات الوعائيّة الدّمويّة الدّقيقة المرئيّة سريريّاً.[41]

-الالتهاب و اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)*:

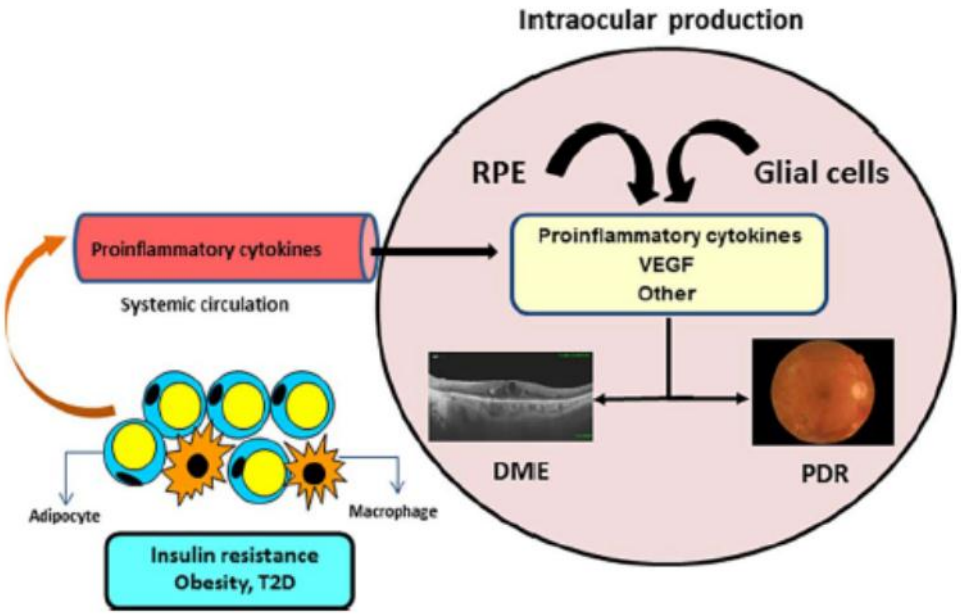
يُعد اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* أحد تظاهرات الالتهاب المزمن منخفض الدّرجة، حيث تؤثّر عوامل مختلفة مثل السّيتوكينات الالتهابيّة والكريّات البيضاء على الشّبكيّة وتكون مسؤولة عن تلفها. يُحدث الالتهاب في المراحل الباكرة من اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* تأثيرات ضارّة على المكوّنات العصبيّة والوعائيّة الدّمويّة في الشّبكيّة، مثل ازدياد النّفوذيّة الوعائيّة، والوذمة، وارتشاح الخلايا الالتهابيّة،

وتقويض الأنسجة، والتّعبير عن عوامل التّنمّي الوعائي و تنمّي الأوعية الحديثة. بالإضافة إلى ذلك، ينجم عن الالتهاب المزمن تفعيل للخلايا الليفيّة العضليّة، والّتي تنشأ من الخلايا الليفيّة، وتُحدث فرط ترسّب للمطرق خارج الخلوي *External Cellular Matrix (ECM)* مع التّفعيل اللاحق لعمليّة التّليّف ومنه حدوث تمزّق وانفصال الشّبكيّة.[50]

فالدّاء السّكري يسهم في تفعيل البالعات المتوضّعة في الأنسجة الشّحميّة أو في جزر البنكرياس، يسبّب هذا التّفعيل في إفراز السّيتوكينات الالتهابيّة مثل الإنترلوكين-*1β* *(IL-1β)* وغيره.[51-53] تُحفّز هذه السّيتوكينات الالتهابيّة زيادة في إنتاج بروتينات الطّور الحاد بما فيها البروتين التّفاعلي-*C* *(CRP)* ، بالإضافة إلى زيادة في إنتاج الكيموكينات وعوامل النّمو.[54،55،56]

علاوة على ذلك، فإنّ للسّيتوكينات الالتهابيّة الّتي تنتجها الخلايا الظهارية الصباغية الشبكية *(PRE)* *Retinal Pigment Epithelium* والخلايا الدّبقيّة دوراً في حدوث اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* .[57]

الشّكل *(6)* :



الشّكل *(6)* : دور الالتهاب الجهازي والموضعي في اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* .[57]

ينجم عن فرط غلوكوز الدّم ارتفاع في مستويات العامل المُحفّز بنقص الأكسجة-1 *(HIF-1)* وعامل النّمو المُماثل للأنسولين-1 *(IGF-1) Insulin-Like Growth Factor-1*، ويفعّل فرط التّعبير عن هذه العوامل خلايا موللر مُحدثاً إصابة التهابيّة مزمنة، كما يزيد أيضاً من التّعبير عن عامل النّمو البطاني الوعائي *(VEGF)* وعامل النّمو الأرومي اللّيفي *Fibroblast Growth Factor (FGF)* ويُحدث كذلك زيادة في تراكم هذه العوامل، ومنه بدء تليّف الشّبكيّة وتنمّي الأوعية الدّمويّة الحديثة.[56]

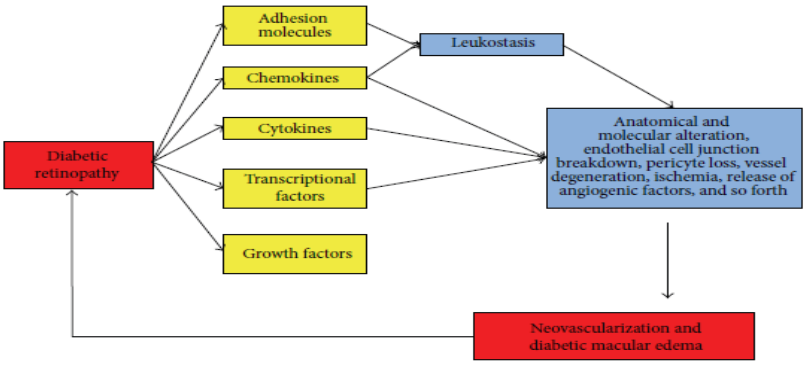
علاوةً على ذلك، تعمل أنواع مختلفة من الخلايا على إطلاق السّيتوكينات ماقبل الالتهابيّة في الشّبكيّة، وتُعد الدُّبيقيّات *Microglia* والوحيديات المُرتشحة المُنتج الرّئيسي لها،[58] بالإضافة إلى الخلايا البطانيّة، والخلايا الدّبقيّة الكبيرة أو الخلايا العصبيّة. تطلق البالعات والدُّبيقيّات، وكذلك الخلايا المناعيّة الوعائيّة والشّبكيّة، عامل النّخر الورمي-α *(TNF-α)*، والإنترلوكين-*1β* 16 *Interleukin (IL)-*، والبروتين الجاذب الكيمائي للوحيدات-1 *(MCP-1) Monocyte Chemoattractant Protein-1* و عامل النّمو البطاني الوعائي *(VEGF)* . تشارك هذه الوسائط في إحداث اعتلال الشّبكيّة عبر التّأثير المباشر على الخلايا البطانيّة وبشكل غير مباشر عبر تجميع وتفعيل الكريّات البيضاء. [59] يزيد من الخلايا البالعة الكبيرة ومن قدرة الوحيدات على الانجذاب الكيميائي.[60]

تنتج الكريّات البيضاء بدورها الجذور الحرّة، والسّيتوكينات الالتهابيّة، وعوامل النّمو، وعوامل نفوذيّة الأوعية الدّمويّة. ويُسهم تفعيل هذه السّيتوكينات الالتهابيّة لعامل النّمو البطاني الوعائي *(VEGF)* في تُحطّم الحاجز الدّموي للشّبكيّة *(BRB)*.[59]

تعود الحالة ماقبل الالتهابيّة، والّتي تحدث في الشّبكية، إلى تفعيل العامل النّووي-كابّا *β Nuclear Factor-Kappa 6 (NF-k6)* أيضاً كنتيجة لازدياد الكرب الأكسدي والّذي ينتج عنه مستويات مُرتفعة من السّيتوكينات ماقبل الالتهابيّة مثل الإنترلوكين-*1β (IL-16)*، وعامل النّخر الورمي-α *(TNF-α)* ، والكيموكينات وجزيئات الالتصاق مثل E-سيلّيكتين، وجزيء الالتصاق بين الخلوي-1 Inter Cellular *Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)*.[61,62]

يحفّز عامل النّخر الورمي *(TNF-α)* الاستماتة الخلويّة، والتّمايز، وتفعيل الخلايا والالتهاب.[63] بالإضافة إلى دوره في إقفار البطانة وتنخّر الشّبكيّة. يفعّل الدّاء السّكري أيضاً كاسباز-1 *Caspase-1* ومنه إنتاج الإنترلوكين-1β *(IL-1β)*، والّذي يقود في النّهاية إلى موت خلايا مولر.[50,56] يسبّب الإنترلوكين-1β *(IL-1β)* زيادة نفوذيّة الأوعية الدّمويّة، والتصاق الكريّات البيض، وتفعيل العامل النّووي-كابّا *(NF-kβ)* وموت خلايا الشّعريّات الدّمويّة.[64] كذلك، فإنّ *IL-6* قد يكون له دور مباشر أيضاً في ارتشاح الوحيدات واللمفاويّات التّائيّة.[50]

ينتج عن تأثير هذه العوامل بالتّزامن مع تفعيل جزيئات الالتصاق وعوامل التّنمّي الوعائي التصاق الكريّات البيضاء مثل الوحيدات والبالعات، الدُّبيقيّات، العدلات وعدد من اللمفاويّات ببطانة الأوعية الدّمويّة، وتتزامن هذه المرحلة مؤقّتاً مع ضعف في الحاجز الدّموي للشّبكيّة *(BRB)*، وانسداد للشّعريّات الدّمويّة وموت للخلايا البطانيّة.[65] وتُعرف هذه العمليّة بركودة الكريّات البيضاء *leukostasis*،[66] وهي عمليّة يتم فيها تفعيل للبطانة الوعائيّة والخلايا النّقويّة الجائلة في الدّوران مثل العدلات والوحيدات والّتي تُحتجز في الشعريّات الدّمويّة الشّبكيّة الضّيّقة ممّا يؤدي إلى انسداد للأوعية وانعدام للتّروية الدّمويّة، ومنه تلف الأوعية الدّمويّة الدّقيقة.[66,67] إذاً ينجم عن فرط غلوكوز الدّم تفعيل العامل النّووي-كابّا *(NF-kβ)* وتفعيل العمليّة الالتهابيّة ممّا ينتج عنه فُقدان للخلايا الجداريّة، وزيادة نفوذيّة الأوعية الدّمويّة وظهور أمّهات الدّم الدّقيقة، بالإضافة إلى دوره في حدوث الالتهاب الوعائي ، والتّنمّي الوعائي وتحطّم الحاجز الدّموي للشّبكيّة *(BRB)* . ممّا يُسهم في تطوّر اعتلال الشّبكيّة السّكري.[50،56] الشّكل *(7)* :



الشّكل *(7)* : دور الوسائط ماقبل الالتهابيّة في ترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)*.[48]

يولّد تفعيل هذه العمليّة الالتهابية مُترافقاً مع تفعيل الكرب الأكسدي إلى موت الخلايا في هذه الأنسجة وخلل وظائف الخلايا β، ممّا يسهم في تطوّر الدّاء السّكري والأمراض الأخرى المرتبطة به.[68,69]

-الكرب الأكسدي واعتلال الشبكية السكري *(DR)*:

يُعد الكرب الأكسدي سبباً أساسيّاً لحدوث اعتلال الشبكية السكري *(DR)* ، حيث تُعد شبكيّة العين من أكثر الأعضاء عُرضةً للأذيّة الأكسديّة، ويعود ذلك لكون استهلاك الأوكسجين واستقلاب الغلوكوز أعلى في هذا الجزء من العين.[70] الكرب الأكسدي، هو خلل في التّوازن بين تكوّن وإزالة الجذور الحرّة. يحدث نتيجةً للاضطراب الحاصل بين إنتاج مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* و مُشتقّات النّيتروجين التّفاعليّة *(RNS) Reactive Nitrogen Species* من جهة والدّفاعات المضادّة للأكسدة من جهة أخرى، إذ تمتلك مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* وكذلك مُشتقّات النّيتروجين التّفاعليّة *(RNS)* دوراً مزدوجاً كمشتقّات مُفيدة وضارّة. فالفعّاليّات البدنيّة تتطلّب مستويات منخفضة إلى متوسّطة من مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* و مُشتقّات النّيتروجين التّفاعليّة *(RNS)* ، تعمل هذه المشتقّات كمرسال لإشارات الخزلدة *Redox* لتعزيز تمايز الخلايا، والتّكاثر، والاستقلاب، وضبط نظام المناعة وتنظيم اعادة هيكلة الأوعية الدّمويّة.[71،41] الجذور الحرّة هي ذرّات أو جُزيئات تحتوي على الكترون واحد أو أكثر من الالكترونات الفرديّة غير المتزاوجة في مدارها الخارجي، ممّا يجعلها شديدة التّفاعل وبالتّالي قدرتها على إحداث تفاعلات مُتسلسلة مسؤولة عن الأذيّة الأكسديّة للخلايا والأنسجة.[72]

وهناك العديد من الجذور الحرّة ومُستقلبات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROMs)* السّامّة التي تقود إلى الكرب الأكسدي والتي يمكن تقسيمها إلى:[75,74,73]

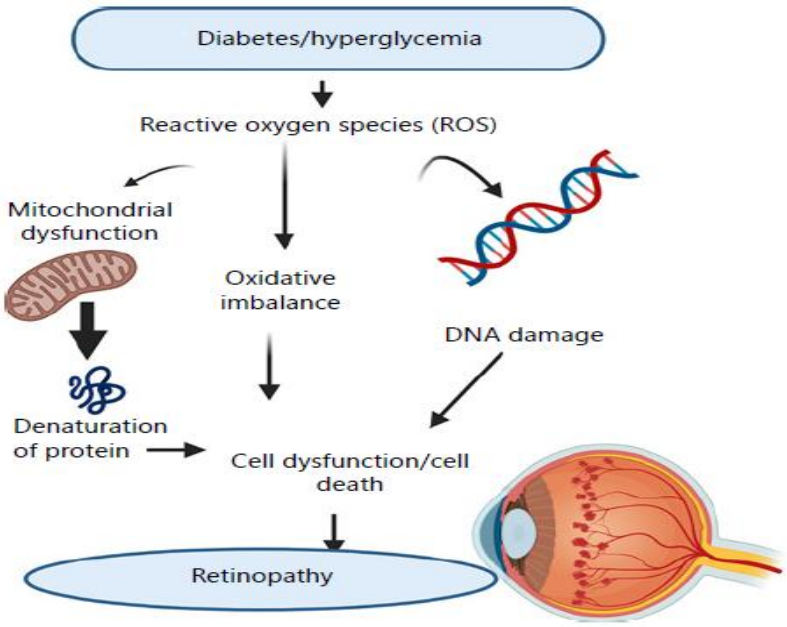
1-الجذور الحرّة الأوكسجينية مثل جذر فوق الأوكسيد *(-O2*)* وجذر الهيدروكسيل الحر *Hydroxyl Radical (OH*)*، وجذر البيروكسيل *Peroxyl Radical (ROO*)*.

2-الجذور الحرّة غير الأوكسجينية مثل الجذور الحرّة الكربونيّة *(R*)* (كالجذور الشّحميّة *(L*)*

التي تتفاعل بسرعة مع الأوكسجين لتشكّل جذر البيروكسيل الشّحمي *Lipid– Peroxyl Radical (LOO*)* ؛ والجذور الحرّة الكبريتية *(RS*)* التي تتشكّل من أكسدة المركبات الثيولية كالغلوتاتيون *Glutathione (GSH)* وأيونات المعادن الانتقاليّة (كالحديد والنحاس وهي مُحفزّات مُهمة جداً في تفاعلات الجذور الحرّة).

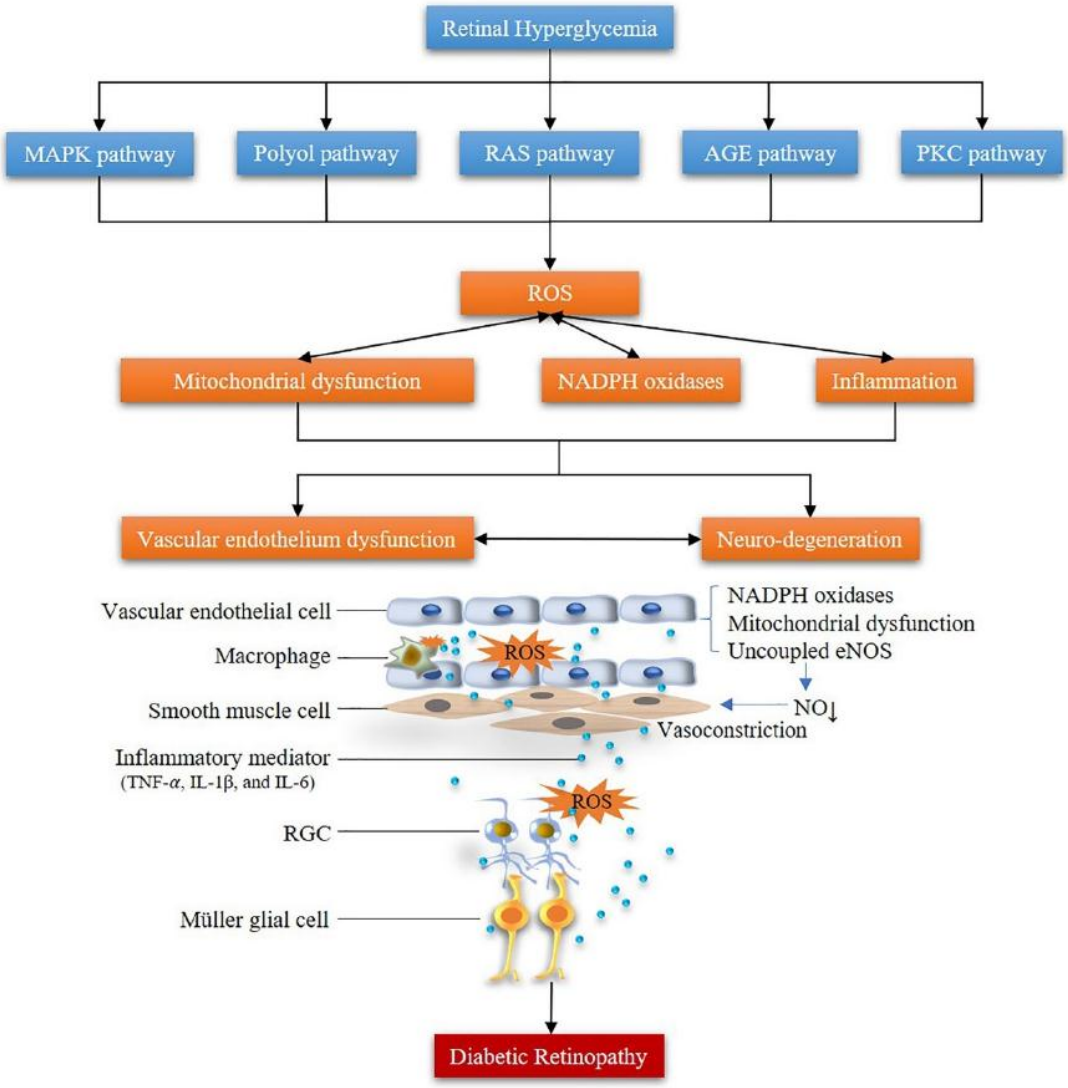
3–المُستقلبات الأوكسجينية السّامّة غير الجذور الحرّة مثل الأوزون والهيدروبيروكسيدات (ومنها الماء الأوكسجيني *H2O2* والهيدروبيروكسيد الشّحمي *LOOH*).[73]

يؤدّي إزدياد مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* كمنتجات ثانويّة لعمليّات الاستقلاب إلى أذيّة أكسديّة شديدة للشّحوم، والبروتينات والحموض النّوويّة ممّا يؤدّي إلى خلل وظيفي في الخلايا والموت الخلوي لها، وتلف الأنسجة وموتها.[76,78] بالإضافة إلى ذلك، فإنّ لمُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* دوراً مهمّاً في الآليات الإمراضيّة لاعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* بما في ذلك تنشّؤ الأوعية والالتهاب.[79] الشّكل *(8)* :



الشّكل *(8)* : شكل ترسيمي لدور الكرب الأكسدي في اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)*. مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)*.[80]

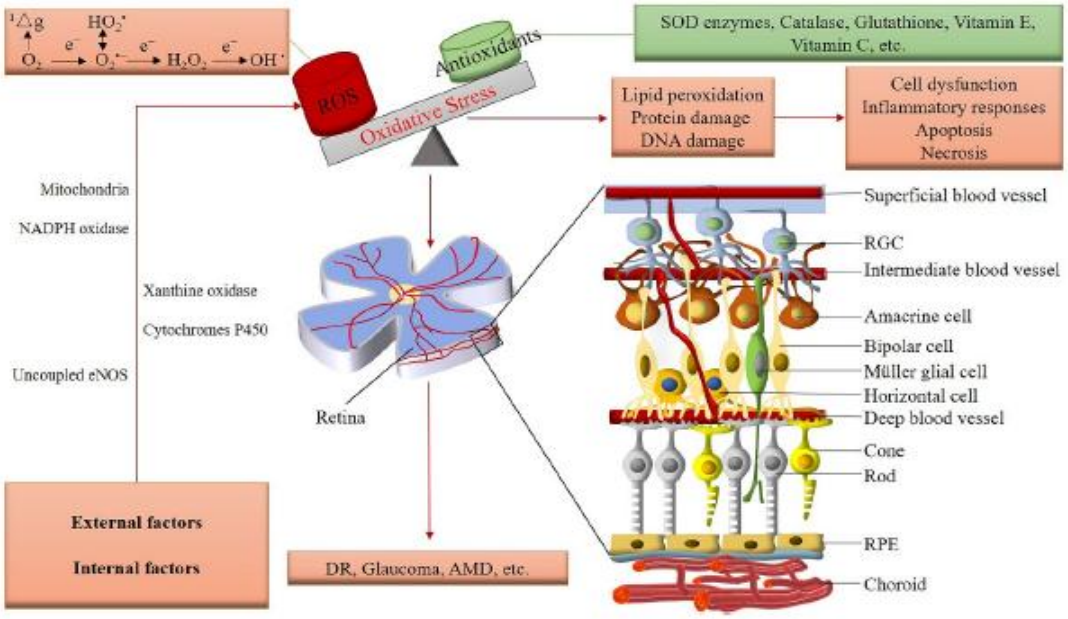
أما بالنّسبة لمشتقّات النّيتروجين التّفاعليّة *(RNS)* فإنّ من أبرزها البيروكسي نتريت، وهو مؤكسد شديد التّفاعل يتشكّل عبر اتّحاد سريع لأوكسيد النتريك *(NO)* مع شاردة فوق الأوكسيد.[83] يتحرّض الكرب الأكسدي هنا عبر الأرجيناز، فتزداد مستويات الأرجيناز في الشّبكيّة في سياق الدّاء السّكري و يترافق ذلك مع خلل وظيفي للخلايا البطانيّة،[84] كما تزداد فعّاليته أيضاً، فيُنقص من إمداد الأرجنين لمخلّقة أوكسيد النّتريك *Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)* ، ممّا ينتج عنه نقص في مستويات أوكسيد النّتريك وازدياد في مستويات الأوكسيد الفائق. يتفاعل الأوكسيد الفائق مع أوكسيد النّتريك *(NO)* مولّداً البيروكسي نتريت، ولازدياد مستويات البيروكسي نتريت في الشّبكيّة دور في الأذيّة الوعائيّة والعصبيّة المرتبطة باعتلال الشّبكيّة السّكري.[85] حيث يمكن لبيروكسي النّنتريت أن يتفاعل مع بقايا التّيروزين المعدّلة في البروتينات لتشكيل النّيتروتيروزين (نترجة البروتين)، وهو منتج نهائي مستقر يقود إلى تلف الأنسجة عبر تثبيط فعّاليّة البروتينات، والشّحوم، والأكسدة الفائقة وتلف *DNA* ممّا ينتج عنه حدوث الموت الخلوي وضعف الأنسجة.[86] بالإضافة إلى ذلك، فإنّ لازدياد مستويات البيروكسي نتريت دوراً في زيادة التصاق الكريّات البيضاء في أوعية الشّبكيّة وتحطّم الحاجز الدّموي للشّبكيّة *(BRB)*.[40] في حين أنّ لانخفاض مستويات أوكسيد النتريك *(NO)* دوراً في اتّساع الأوعية الدّمويّة.[87] في الدّاء السّكّري، تعزّز أيضاً المسارات الكيميائيّة الحيويّة والمرتبطة بفرط غلوكوز الدّم من إنتاج الجّذور الحرّة عبر إنقاص كميّة أوكسيد النّتريك *(NO)*، مثل تفعيل البروتين كيناز *C*، وتشكيل منتجات التّسكير النّهائيّة المتقدّمة.[52] يؤثّر هذا الإضطراب في التّوازن على استجابة الخلايا البطانيّة الوعائيّة وخلايا العضلات الملساء للمحفّزات مثل المواد الفعّالة في الأوعية، مُحدثاً خللاً في البطانة ينتج عنه نقص توسّع الأوعية الدّمويّة وحالة ماقبل التهابيّة وحدوث التّخثّر.[88،89] الشّكل *(9)* :



الشّكل *(9)* **: الآليّات الإمراضيّة لمشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* ودور أوكسيد النّتريك *(NO)* في اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* . البروتين كيناز المُفعّل بالميتوجين *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)* ، نظام رينين أنجيوتنسين *Renin-Angiotensin System (RAS)* ، البروتين كيناز C *Protein Kinase C (PKC)* ، مُنتجات التّسكير النّهائيّة المُتقدّمة *Advanced Glycation End Product (AGE)* ، مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *Reactive Oxygen Species (ROS)* ، نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-(NADPH-)* أوكسيداز *Oxidase*، لمخلّقة أوكسيد النّتريك *Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)* ، الخلايا العقديّة الشّبكيّة *Retinal Ganglion Cell (RGC)*. [72]

تُنظّم مستويات مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* و مشتقّات النّيتروجين التّفاعليّة *(RNS)* في الخلايا عبر أنظمة الدّفاع المضادّة للأكسدة الأنزيميّة وغير الأنزيميّة.[40] تنجم الأذيّة الأكسديّة عن اضطراب التّوازن بين توليد مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* من جهة والقدرة على إزالة السّموم عبر أنظمة الدّفاع المضادّة للأكسدة مثل ديسموتاز فوق الأوكسيد *Superoxide Dismutase (SOD)*، والهيم أوكسجيناز والكاتالاز وكذلك مضادّات الأكسدة المباشرة مثل الغلوتاتيون، وفيتامين *E* وفيتامين *C* من جهة أخرى.[88،89] بالإضافة إلى المعادن المضادّة للأكسدة مثل (النّحاس، والزّنك، والمنغنيز،

والسّيلينيوم) وغيرها من الآليّات الكاسحة للجّذور الحرّة (مثل الأنزيمات الكاسحة للجّذور الحرّة).[71] الشّكل (10) :



الشّكل *(10)*: الكرب الأكسدي في الشّبكيّة *[*مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS) Reactive Oxygen Species* ، *($^1\Delta g$) Singlet Oxygen* ، فوق الأوكسيد *($O_2^{\bullet-}$)* ، الهيدروبيروكسيل *($HO_2^\bullet$)* ، بيروكسيد الهيدروجين *(H_2O_2)* ، الهيدروكسيل *($OH^\bullet$)* ، نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate–(NADPH–)* أوكسيداز *Oxidase* ، لمخلّقة أوكسيد النّتريك *(eNOS) Endothelial Nitric Oxide Synthase* ، ديسموتاز فوق الأوكسيد *(SOD) Superoxide Dismutase* ، الخلايا العقديّة الشّبكيّة *(RGC) Retinal Ganglion Cell* ، الظّهارة الصّباغيّة الشّبكيّة *Retinal Pigment Epithelium (RPE)* ، اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR) Diabetic Retinopathy*، تنكّس البقعة العائد للعمر *(AMD) Age–related Macular Degeneration*] [72]

وبالتّالي فإنّ للتّبدّلات في مستويات مضادات الأكسدة كالأنزيمات والنّاجم عن فرط غلوكوز الدّم دوراً في ترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* ، حيث تنخفض مستويات مضادّات الأكسدة (الأنزيمات) ويحدث فرط في إنتاج مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* مسبّباً الأكسدة الخلويّة، نتيجة لذلك تصبح الخلايا عُرضة للتّلف حيث تُهاجم الجذور الحرّة هذه الخلايا فتفقد بنيتها ووظيفتها والعناصرالمكوّنة لها، مثل *DNA*، والبروتينات والأغشية الشّحميّة، ممّا يسبّب حدوث الدّاء السّكري *(DM)* ومضاعفاته بما في ذلك اعتلال الشّبكيّة السّكري. يُعد ديسموتاز فوق الأوكسيد *(SOD)* الكانس *scavenger* الرّئيسي لمشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* ، والّذي يرتبط بمضاعفات الدّاء السّكري، يُسهم بشكل فعّال في إنتاج *(H_2O_2)* و *(O_2)* من شاردة فوق الأوكسيد *($O_2^{\bullet-}$)* . كذلك يحفّز الكاتالاز *Catalase (CAT)* تحلّل

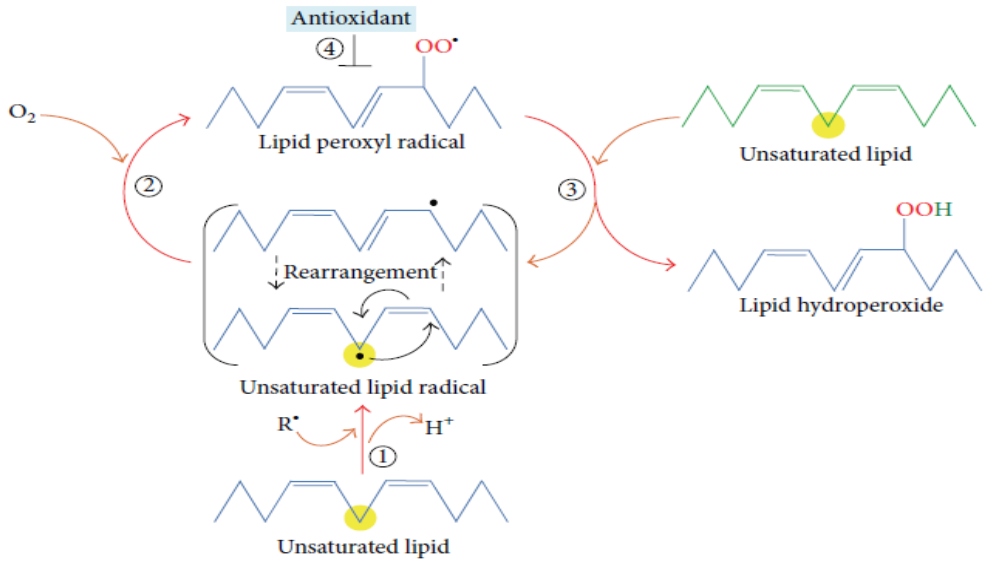
(H_2O_2) إلى ماء و *(O_2)* ، وينجم عن انخفاض مستوياته تأثيرات ضارّة على المكوّنات الخلويّة، وتعزيز الأكسدة في خلايا بيتّا البنكرياسيّة ممّا وينتج عن ذلك خلل وظيفي في هذه الخلايا وحدوث الدّاء السّكري في النّهاية.[80]

بالإضافة إلى دور الكرب الأكسدي في ترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكّري فإنّ له دوراً فعّالاً في مقاومة اعتلال الشّبكيّة للانعكاس حتّى بعد الضّبط الجّيّد لنسبة غلوكوز الدّم (الذّاكرة الاستقلابيّة). وتُعزى هذه المقاومة إلى تراكم الجّزيئات التّالفة ومشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* والّتي لايمكن إزالتها بسهولة حتّى بعد الضبط الجّيّد لنسبة غلوكوز الدّم.[90]

يحدث الكرب الأكسدي في الشّبكيّة بشكل رئيسي نتيجةً لوفرة الحموض الشّحميّة عديدة اللاتشبّع *Poly Unsaturated Fatty Acids (PUFAs)* سهلة التّأكسد في أغشية الجزء الخارجي من المستقبلات الضوئيّة للشبكيّة. تودّي الحموض الشّحميّة عديدة اللاتشبّع *(PUFAs)* دورا مهما في بنية ووظيفة الشّبكيّة، لأنّ لديها قابليّة للتدرّك الأكسدي وهي أيضا أهداف رئيسيّة لمشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* لبدء الأكسدة الفائقة للشّحوم *Lipid Peroxidation*.[71]

-الأكسدة الفائقة للشّحوم و اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)*:

الأكسدة الفائقة للشّحوم، هي عمليّة استقلابيّة يحدث فيها تدرّك أكسدي للشّحوم ناجم عن مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* . ففي مرحلة الإبتداء تحدث إزالة لجذر الهيدروجين من الشّحوم عبر طلائع المؤكسدات مثل *(OH)* وتشكيل جذر شحمي مركزي الكربون، يلي ذلك مرحلة الإنتشار الذّاتي حيث يتفاعل الجذر الشّحمي *(LO)* سريعاً مع الأوكسجين لتشكيل جذر البيروكسل الشّحمي *(LOO)*، الّذي يزيل الهيدروجين من جزيء شحمي آخر مولّداً جذراً شحميّاً جديداً (تفاعل متسلسل) وهيدروبيروكسيد الشّحوم *(LOOH)*، أخيراً، يشمل تفاعل الإنهاء مضادّات الأكسدة مثل الفيتامين *E*.[91] الشّكل *(11)* :

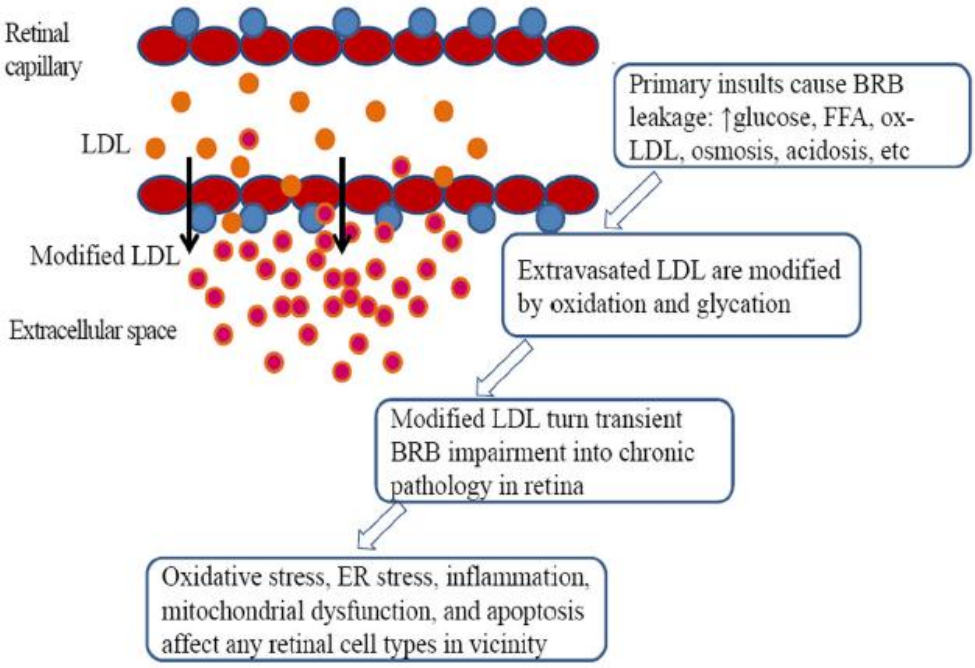


الشّكل *(11)* : الأكسدة الفائقة للشّحوم [92]

نظرا لحساسيّة الحموض الشّحميّة عديدة اللاتشبّع *(PUFAs)* للأكسدة، فإنّ المستويات المرتفعة منها مسؤولة عن تعرّضها الشّديد للكرب الأكسدي. تُضعف الأكسدة الفائقة للشّحوم لـ*PUFAs* الخلايا البصريّة، وتُؤثّر على الآليّة الإمراضيّة للشبكيّة. حيث تتفاعل منتجات الأكسدة الفائقة للشّحوم، مع الجّزيئات الخلويّة الكبريّة (البروتينات و*DNA*) في الشّبكيّة، ممايؤدّي إلى قصور في الخلايا المستقبلة للضوء وشذوذ في الظهارة الصباغيّة الشّبكيّة. كما تُحفّز هذه المنتجات أيضاً الاستماتة الخلويّة في خلايا الظّهارة الصّباغيّة الشّبكيّة *(RPE)*.[71] بالإضافة إلى ذلك، ينجم عن الأكسدة الفائقة للشّحوم نفوذيّة المسام الانتقاليّة في المتقدرات وتعديل العامل النووي –كابا *(NF–Kβ)* لتفعيل جينات العوامل ماقبل الالتهابيّة المختلفة. وفي الوقت نفسه، تسهّل منتجات الأكسدة الفائقة للشّحوم أيضا ارتشاح مشتقات الأوكسجين التفاعلية *(ROS)* من المتقدّرات. كذلك تعزّز الأكسدة الفائقة للشّحوم توليد مشتقات الأوكسجين التفاعلية *(ROS)* ، مثل *H2O2*، مسببة هرم خلايا الظّهارة الصّباغيّة الشّبكيّة *(RPE)* ، ممايساهم في تطوّر اعتلال الشبكية السكري *(DR)* .[94،93] علاوة على ذلك، فإنّ للأكسدة الفائقة للشّحوم دوراً مهماً في ترقّي الاضّطرابات التّنكّسيّة العصبيّة للشّبكيّة الّذي يرافقه فقد للخلايا العصبيّة.[95] حيث يؤدي تراكم مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* . الناجم عن فرط غلوكوز الدم في المتقدرات إلى خلل

وظيفي مباشر فيها، محدثاً تراكم قطرات الشّحميّات في الخلايا الدّبقيّة والّتي تتعرّض للأكسدة الفائقة، وبالتّالي حدوث التّنكّس العصبي في الشّبكيّة.[96]

بالإضافة إلى دور الأكسدة الفائقة للشّحميّات في ترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* فإنّ للبروتينات الشّحميّة البلازميّة دوراً كامناً غير مباشر في ذلك. فالخلل في تنظيم استقلاب الشّحميّات يُعد من أحد عوامل الخطر المحتملة لتطوّر وترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* . فالتّبدّلات في مستويات البلازما من البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة *(LDL) Low-Density Lipoprotein*، والمرتفعة الكثافة *(HDL)* تُظهر ارتباطاً وثيقاً مع تطوّر وشدّة اعتلال الشّبكيّة السّكري (DR) . فنتيجةً لمقاومة الأنسولين تضطرب مستويات الشّحميّات في الدّم (عسر شحميّات الدّم *Dyslipidemia*) بما في ذلك ارتفاع البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة *(LDL)* ، الحموض الدّهنيّة الحرّة، ثلاثيّات أسيل الغليسيرول، نقص البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة *(HDL)* ، وتثبيط التّعبير الجيني لنقل الكولّيسترول العكسي. [49] لأنّ لارتفاع مستويات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة *(LDL)* في البلازما دوراً في تشكّل النّتحات الصّلبة. كذلك و نتيجةً للكرب الاستقلابي الّذي يحدث في الدّاء السّكري، مثل التّموّج في نسب الغلوكوز، والأحماض الشّحميّة الحرّة، والكرب الأوزمولي و الكرب الأكسدي يحدث ضعف في الحاجز الدّموي للشّبكيّة *(BRB)* ، ينجم عنه تسرّب للبروتينات الشّحميّة البلازميّة والّتي يتم تعديلها بعد ذلك في الأنسجة[98،97] فتتعرّض للأكسدة والتّسكير. تمتلك هذه الجزيئات المعدّلة سميّة خلويّة تجاه جميع أنواع الخلايا في الشّبكيّة، بما فيها خلايا الشّعريّات الدّمويّة في الحاجز الدّموي للشّبكيّة *(BRB)* ، وبالتّالي يحدث تلف موضعي مزمن ناجم عن هذا التّسرّب العابر للبروتينات الشّحميّة. يخلق الدّاء السّكري في الشّبكيّة حالة ماقبل التهابيّة ناجمة عن استقلاب الشّحوم. يُسهم استقلاب الشّحوم الموضعي والأكسدة الفائقة لها في الإصابات العينيّة.[99] الشّكل *(12)* :



الشّكل *(12)* : دور البروتينات الشّحميّة في اعتلال الشبكيّة السكري *(DR)*. [97]

-المتقدّرات ونظام *(NOX)* في اعتلال الشبكيّة السّكري*(DR)*:

المتقدّرات هي مصدر الطّاقة للخليّة، وتستخدم لذلك حوالي *90%* من الأوكسجين، بالإضافة إلى كميّات كبيرة من الغلوكوز لتوليد الطّاقة الأدينوزين ثُلاثي الفوسفات *(ATP)* واستمرار الوظيفة البصريّة وذلك باستخدام سلسلة نقل الالكترون Electron Transport Chain *(ETC)* للمتقدّرات المتوضّعة في الأغشية الدّاخليّة لها. خلال هذه العمليّة، يُسهم هروب الالكترون من سلسلة نقل الالكترون *(ETC)* والمُستخدمة من قبل الأوكسجين الجّزيئي في تشكيل مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* ، حيث يتولّد جذر فوق الأوكسيد، ممّا يجعلها عُرضةً لتأثيرات هذه الجّذور الحرّة الضّارّة، وهنا يحدث خلل وظيفي للمتقدّرات في الشّبكيّة، حيث تنتفخ *Swollen* وتغيّر شكلها وطاقتها الغشائيّة، ويصبح معدّل تنفّسها ضعيفاً. يُسبب الخلل الوظيفي للمتقدّرات ارتشاح السّيتوكروم *C* إلى خارج العُصارة الخلويّة وبدء الإستماتة الخلويّة.[83،50]

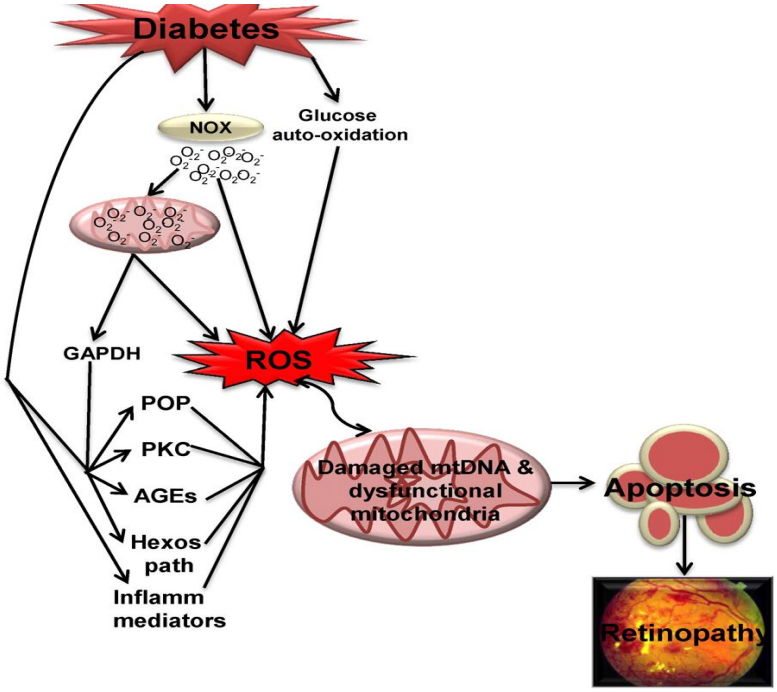
مقارنة بخلايا الشّبكيّة الأخرى، تمتلك المستقبلات الضوئيّة عدداً أكبر من المتقدّرات، وتُعد بالتّالي المساهم الرّئيسي في توليد الأوكسيد الفائق في اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* .[100]

تتولّد مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* بشكل رئيسي من نظامين:

1-الفسفتة *Oxidatiev Phosphorylation* للمتقدرات.

2-نظام نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-(NADPH-)*أوكسيداز *[NOX] Oxidase*. [101]

نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات أوكسيداز *(NOX)* ، أنزيم عديد البروتين، وهوالأنزيم البدئي المسؤول عن إنتاج مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* . في الداء السكّري، يزداد نشاط نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات *(NOX)* في العديد من الأنسجة، وتشمل خلايا بيتّا البنكرياسيّة والشّبكيّة.[82] نظام نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات أوكسيداز *(NOX)* ، كمصدر أنزيمي رئيسي للكرب الأكسدي، يمكن أن يستخدم نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات *(NADPH)* كمانح للالكترونات ثمّ يقوم بنقل الالكترون إلى الأوكسجين الجزيئي وتحويله إلى أوكسيد فائق و/أو بيروكسيد الهيدروجين عبر إرجاع الكترون واحد. يؤدي فرط تراكم مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* إلى ضعف أنسجة الأوعية الشّبكية وحولها، ممايؤدي أخيراً إلى حدوث اعتلال الشبكيّة السّكري *(DR)*. [71] الشّكل *(13)* :



الشكل *(13)* : نظام نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد فوسفات أوكسيداز *(NOX)* في اعتلال الشبكيّة السكري *(DR)*.[84]

5-التّشخيص:[102]

1-تصوير قعر العين الفوتوغرافي.

2-كشف آفات اعتلال الشبكيّة السّكري *(DR)* عبر التّحليل الآلي لصور الشّبكيّة.

3-التّصوير المقطعي التّوافقي البصري *Optical Coherence Tomography (OCT).*

4-تنظير قعر العين بالليزر الماسح.

5-الاحتمالات المستقبليّة: أ-التّصوير المقطعي التّوافقي البصري الوعائي *OCT-Angiography (OCTA)* .

ب-تقييم وظيفة الشّبكيّة.

ج-التّصوير الاستقلابي.

هـ-قياس الأكسجة الشّبكيّة.

6-العلاج:[103]

1-مُضادّات تنمّي الأوعية الدّمويّة *Anti-Angiogenic Therapy*.

2-مُضادّات الالتهاب:

أ-ستيروئيدات داخل الجسم الزجاجي.

ب-أدوية مُضادّة للالتهاب غير ستيروئيديّة.

3-المعالجة بالليزر.

4-طرق علاجيّة أخرى:

أ-مثبّطات الكارديوليبّين.

ب-مُضادات أكسدة نوعيّة للمتقدّرات.

ج-مُضادّات الأكسدة.

بالرغم من المحاولات لضبط عوامل الخطورة المذكورة سابقاً للوقاية من اختلاطات الداء السكري عموماً واعتلال الشبكية خصوصاً، لا تزال هذه الاختلاطات واسعة الانتشار وتهدد حياة الكثيرين ونوعيتها. ولذا تتابع البحوث والدراسات البحث في مجالات أخرى مرتبطة بعوامل خطورة أخرى قد تؤهب لتطور هذه الاختلاطات، ومن هذه المجالات الدور المحتمل لتبدلات مستويات الهابتوغلوبين *Haptoglobin* في المصل.

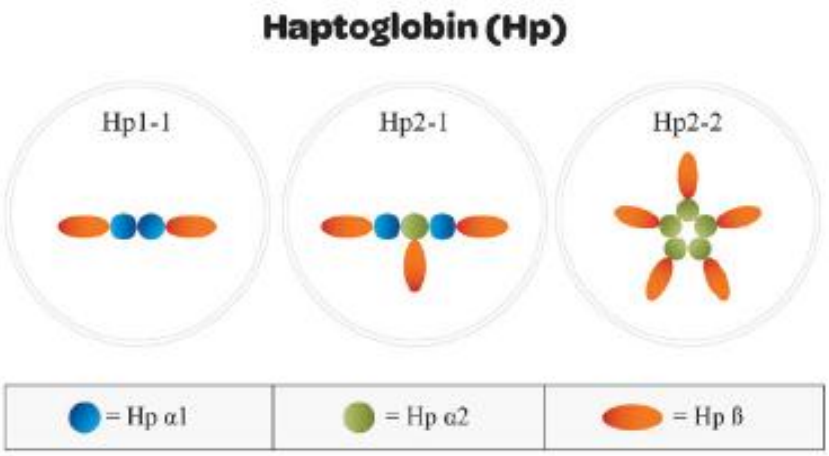
ثالثاً: الهابتوغلوبين *(Haptoglobin(Hp):*

الهابتوغلوبين *(Hp)* هو بروتين سكّري ينضوي تحت بروتينات الطّور الحاد، وهو من غلوبولينات البلازما ألفا– 2 الذي وُصف لأول مرة في العام *1938* م من قبل *Polonovski* و*Jayle*؛ ويتم تخليقه بشكل أساسي في الكبد، وبشكل ثانوي في الرّئة والجلد والطحال والكلية والنسيج الشّحمي.[104–107] يبلغ مجاله المرجعي في بلازما الإنسان 0.3 – 3مغ/مل، ويزداد عدّة أضعاف عند حدوث التهاب موضعي أو جهازي في الجسم. وتحدث هذه الزيادة نتيجة تفعيل عامل انتساخ جين الهابتوغلوبّين*(Hp)* بوساطة السّيتوكينات المُحرّضة للالتهاب *pro–cytokines* مثل الإنترلوكين– 6 وعامل نُخر الورم *(TNF)* .[105]

1-بنية الهابتوغلوبين *(Hp)* وتعدد أشكاله *polymorphism*.

تتكون جزيئة الهابتوغلوبّين *(Hp)* من أربع سلاسل: سلسلتا ألفا *(α)* وسلسلتا بيتا *(β)* . تتوضع مورثة الهابتوغلوبّين *(Hp)* على الصّبغي السّادس عشر *(16q22.1)* وهي ترمّز للسّلاسل ألفا وبيتّا معاً ويتم التّعبير عنها على شكل سلسلة ببتيدية واحدة يتم شطرها لاحقاً بالحلّ البروتيني إلى سلسلة ألفا قصيرة وسلسلة بيتا طويلة، وتبقى السّلسلتان مرتبطتين بروابط ثنائيّة السّلفيد *Disulfids Bonds*. ثم ترتبط وحدة ألفا–بيتا مع وحدة ألفا–بيتّا أخرى من خلال نوع الرّابطة ذاته ليتشكّل المثنوي المتجانس *homodimers* (أو النّمط 1–1) .[105،106]

يتميّز الهابتوغلوبّين *(Hp)* البشري بتعدّد الأشكال الّذي ينجم عن الاختلاف في نوع السّلسلة ألفا، أما السّلسلة بيتّا فهي متماثلة في مختلف الأنماط. ويوجد أليلان *alleles* من جين الهابتوغلوبّين *(Hp)* عند البشر*(Hp1* و*Hp2)* يقود التّعبير عنهما إلى ثلاثة أنماط ظاهريّة *phenotypes* رئيسيّة؛ الشّكل *(14)* ، هي***Hp$_{1-1}$*** (تواتره نحو *15–18%* وينجم عن التّعبير عن الأليل *Hp1* عند متماثلي الأليل *Hp1*) و***Hp$_{2-1}$*** (تواتره نحو *46%*، وينجم عن التّعبير عن الأليلين *Hp1* و*Hp2* عند متخالفي الأليل) و



الشكل *(14)* : ترسيم تخطيطي لبنية مكاثير الهابتوغلوبين *(Hp)*المختلفة المحددة بالنّمط الظاهري. تختلف بنى هذه المكاثير بعدد السلاسل وهيئاتها الشّكليّة ونوع السلسلة ألفا لكن نوع السلسلة بيتا واحدٌ في كل الأشكال.[108]

Hp_{2-2} (تواتره نحو38%، وينجم عن التّعبير عن الأليل *Hp2* عند متماثلي الأليل *Hp2*).

ويمكن فصل هذه الأنماط بالرّحلان الكهربائي بالهلام حسب الوزن الجّزيئي لكلّ منها.[104،105،107]

2-تنظيم التعبير عن جين الهابتوغلوبين *(Hp)*:

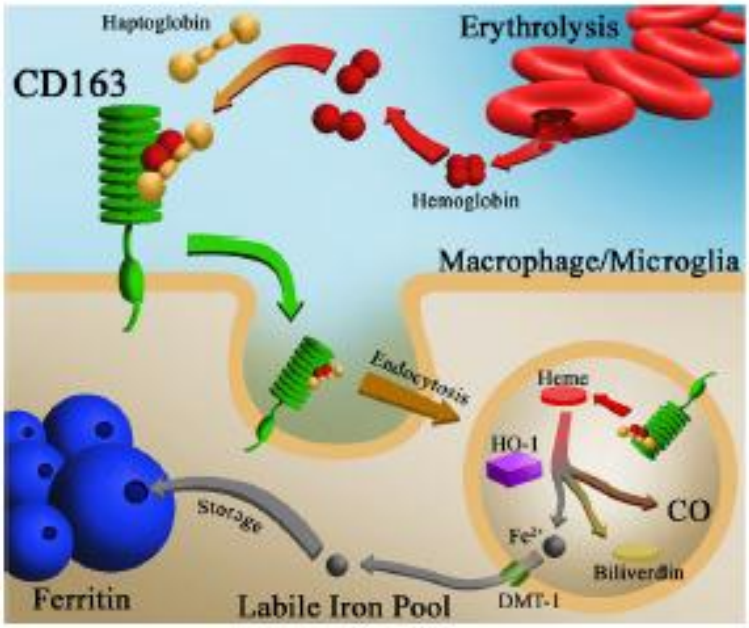
كغيره من بروتينات الطّور الحاد، يمكن أن يزداد التّعبير عن الهابتوغلوبين *(Hp)* بالسّيتوكينات الالتهابيّة مثل الإنترلوكينات-1-بيتا و6 و2 و10 وعامل نُخر الورم-ألفا *(TNF-α)* . كما يزداد هذا التّعبير بفعل هرمون النّمو والأنسولين والذّيفانات الدّاخليّة الجرثوميّة والكاتكولامينات والقشرانيات السّكّرية ونقص الأكسجة.[104،105،109،110،111]

3-وظائف الهابتوغلوبّين *(Hp)*:

أ- كنس الخضاب ***Hemoglobin (Hb)*** الحر والوقاية من الكرب الأكسدي:

يقوم الهابتوغلوبين *(Hp)* بكنس الخضاب الحر *(Hb)* المتولّد خلال انحلال الكريات الحمر داخل الأوعية وخارجها أو خلال تقلّب الكريات الحمر السّوي (تخرّبها بعد انتهاء عمرها). وفي البلازما، يرتبط الخضاب الحر*(Hb)* مباشرةً مع الهابتوغلوبّين *(Hp)* بألفة عالية جدّاً ومعدل تفارق منخفض جدّاً وبنسبة موليّة 1 إلى 1 لتشكيل معقّد ثابت من الخضاب والهابتوغلوبّين *1Hb-1Hp Complex* كبير الحجم (ممّا يمنع إطراحه في الكلية وخسارة الحديد). وتتم تصفية هذه المعقّدات المتشكّلة سريعاً من الدّوران

وتقويضها بوساطة البالعات بالالتقام الخلوي المتواسط بالمستقبلات CD_{163}، الشكل *(15)* :



الشكل *(15)* : ارتباط الخضاب بالهابتوغلوبين وتقويضهما.[112]

توجد هذه المستقبلات في الوحيدات والبالعات النسيجيّة النّاضجة في الكبد وفي خلايا كوبفر *Kupffer*. وبمجرّد التقامها، يتم تقويض هذه المعقدات في الجّسيمات الحالّة ليتم تحويل الهيم بوساطة أوكسجيناز الهيم إلى البيليروبّين و*CO2* والحديد.[113،109،104]

يوجد الهابتوغلوبّين *(Hp)* في الدّوران بكمّيات كافية للارتباط مع 3 غ من الخضاب الحر *(Hb)* ليمنعه من الدّوران في الدّم. وعندما لا يرتبط الهابتوغلوبّين *(Hp)* مع الخضاب *(Hb)* يتم التّخلص من الأوّل من البلازما خلال 3-5 أيام، أمّا عند ارتباطهما فإنّ الزّمن الوسطي لإزالة المعقّد هو نحو 20 دقيقة.[104]

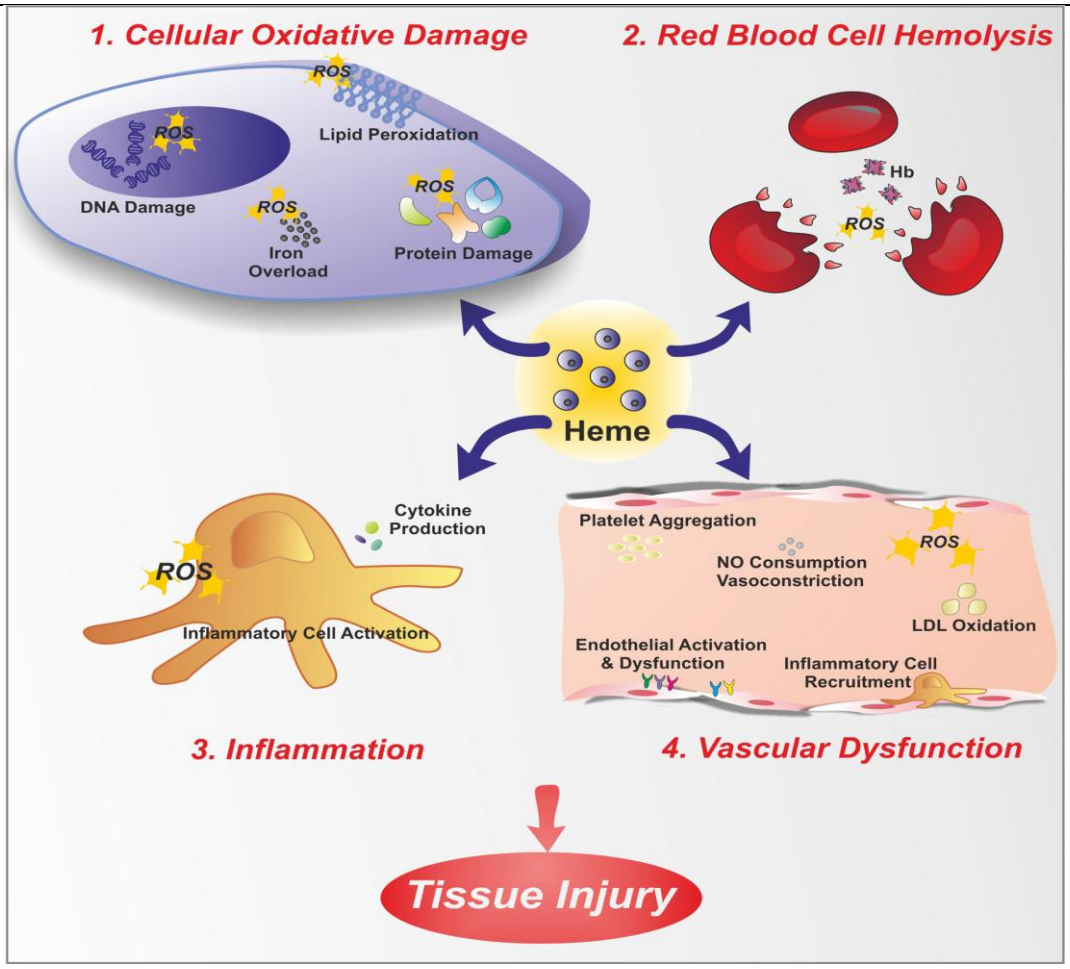
كيف يقود كنس الخضاب *(Hb)* بالهابتوغلوبّين *(Hp)* إلى الحماية من الكرب الأكسدي؟

يقود تشكيل معقّدات ذات ألفة عالية بين الخضاب *(Hb)* والهابتوغلوبّين *(Hp)* إلى الوقاية من الأذيّة الأكسديّة الّتي قد يُحدثها الخضاب الحر *(Hb)* السّام جداً بسبب محتواه من الهيم (الحديد)، الشّكل *(16)* :

أ) يملك الخضاب الحر *(Hb)* قدرة كبيرة على توليد مواد كيميائية مؤكسدة قويّة من خلال تفاعل هابر ـ ويس *Haber– Weiss* المُحفّز بالحديد (أو تفاعل فينتون) والذي يحوّل المُستقلبات الأوكسجينية التّفاعليّة *(ROMs)* ، كجذر فوق الأوكسيد *(O_2^{-*})* ، وبوجود الماء الأوكسجيني *(H_2O_2)* إلى جذر الهيدروكسيل الحر. ينتج الماء الأوكسجيني *(H2O2)* عن إرجاع الأوكسجين بإلكترونين، أو يتشكّل في الجمل البيولوجية من الأوكسجين الجزيئي *(O_2^*)* تلقائياً أو بوساطة إنزيم ديسموتاز فوق الأوكسيد *(SOD)* .[116،115،114]

ب) يمكن أن يكون الحديد الحر عاملاً مساعداً في تفعيل وتضخيم عملية الأكسدة الفائقة من خلال تحريض خطوة الابتداء اعتماداً على جذر الهيدروكسيل الحر(شديد التخريب والفعاليّة).[108]

ت) يعمل الخضاب الحر *(Hb)* ومعقد الهابتوغلوبين مع الخضاب، ولكن ليس الهابتوغلوبين *(Hp)* الحر، أيضاً على كنس أوكسيد النتريك *(NO)* ، والأخير يتم إنتاجه من عدة أنواع من الخلايا كالخلايا البطانيّة الوعائيّة، وله دور في المقويّة العضليّة وتعديل وظيفة النقل العصبي ويُساهم في الدّفاع الخلوي وتجمع الصفيحات. [118،117،104]



الشكل *(16)* : أشكال الأذية التي يسببها الهيم الحر.[119]

وبعيداً عن قدرته على ربط الخضاب الحر *(Hb)* ، فالهابتوغلوبين *(Hp)* مركبٌ فعّال ضد الأكسدة التي تُحدثها أيونات النّحاس وأكسدة البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة *(LDL)* . وهو يودّي أيضاً دوراً في المقاومة الخلويّة للكرب الأكسدي لأن التّعبير عنه يجعل الخلية أكثر مقاومة للأذية بالماء الأوكسجيني *(H_2O_2)*.[120]

إذن، فغياب عمل الهابتوغلوبين *(Hp)* سيقود إلى قيام الخضاب الحر *(Hb)* بتشكيل الجذور الحرّة وتحفيز الأكسدة الفائقة والكرب الأكسدي، وزيادة الأكسدة الناجمة عن النّحاس، وبالتالي تحفيز أكسدة البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة *(LDL)* وبروتينات أخرى ضمن جدار الوعاء الدموي.[121،104]

ب- وظائف أخرى:

إلى جانب قدرة الهابتوغلوبين *(Hp)* المُضادة للأكسدة، أثبتت الدراسات أنه يمارس دوراً مباشراً على التكّون الوعائي وإعادة هيكلية الشرايين.[109] فهو ضروري من أجل نمو الخلايا البطانيّة الوعائيّة وتمايزها. وارتفاعه في الحالات الالتهابيّة المزمنة قد يودّي دوراً مهماً في ترميم الأنسجة، وهو ما قد يحدث بعد الإقفار *Ischemia* لتحفيز تكّون أوعية جانبيّة. ويحرّض التّكون الوعائي المرضي تطور مرض السّكّري ويزيد الارتشاح بالبالعات وثخانة جدار الوعاء الدّموي مؤديّاً إلى نقص الأكسجة.[104،118،122]

ويودّي الهابتوغلوبين *(Hp)* أيضاً دوراً مهماً في الفعاليّة المناعيّة والالتهابيّة وتنظيمها، فكونه من بروتينات الطّور الحاد يُسلّط الضوء على قدرته في تنظيم وزيادة الفعاليّة المناعيّة، بالإضافة إلى الفعاليّة المُثبّطة في تركيب البروستاغلاندينات *Prostaglandins* وبالنتيجة خصائص مُضادة للالتهاب:[104]

- يُشكّل الهابتوغلوبين *(Hp)* جزءاً من الدّفاع غير النّوعي الأولي ضد البكتريا لأنّه يوقف نموها من خلال حرمانها من الحديد الذي تحتاجه ويمكن أن تقتنصه من الخضاب الحر*(Hb)* .[123]
- يرتبط الهابتوغلوبين *Hp2-2* بالمستضد *T4* على سطح المكورات العِقديّة فيمنع نموها.[124]
- يزداد إفراز الهابتوغلوبين *(Hp)* في الحالات الالتهابيّة لكنه يملك أيضاً خصائص مُضادة للالتهاب قد تكون ناجمة عن تثبيط تخليق البروستاغلاندينات بالأوكسجيناز الحلقية.[125]
- يُثبّط الهابتوغلوبين *(Hp)* نوعيّاً إنزيم الكاثيبسين *Cathepsin B* الحال للبروتين والذي يُسهم في عدة عمليات إمراضية مثل الالتهاب والعدوى الطفيلية والسرطان.[126] هذا يعني أن الهابتوغلوبين *(Hp)* قد يودّي دوراً في تنظيم الحلّ البروتيني النسيجي المرافق للحدثيّة الالتهابيّة.[107]
- يُسهم الهابتوغلوبين *(Hp)* المُفرز في موقع الالتهاب في الحدّ من انتشار الأذيّة أو الالتهاب وإبقائه موضعياً من خلال تثبيط الأوكسجيناز الحلقية للعدلات والانجذاب الكيميائي للمُحبّبات وكذلك البلعمة في موقع الأذيّة أو الالتهاب.[127،128]

- من خلال كنسه، يُنقص الهابتوغلوبين *(Hp)* الخصائص المُضادة للالتهاب التي يملكُها أوكسيد النتريك *(NO)* ويُسهم الأخير في تنظيم الفاعليّة الوظيفيّة للعديد من أنواع الخلايا الالتهابيّة والمناعيّة ونموها وموتها.[129]

4-التعبير عن الهابتوغلوبّين *(Hp)* وتعدد أشكاله والأمراض:

هناك العديد من الدراسات التي تربط التّعبير عن الهابتوغلوبين *(Hp)* وتعدد أشكاله بالعديد من الأمراض وتُقدِّمه على أنه واصمٌ لنشاط بعضها. تُشير مراجعة النشرات الطبية إلى ارتباطه بالعديد من الأمراض المناعيّة والالتهابيّة[105] ومنها العدوى[130] وعدة أنواع من السرطانات[131،132] والتهاب المفاصل[133] والصدفيّة[134] وغيرها.[105]

5-الهابتوغلوبين والداء السكري ومضاعفاته:

رغم أنها ليست واضحة بعد تماماً، لكن الكثير من الدراسات تُشير إلى وجود علاقة بين مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* وبعض المضاعفات المرافقة للدّاء السّكّري. وفيما يلي استعراض لنتائج هذه الدراسات:

- العدوى والسّكّري: مرضى الدّاء السّكّري مؤهبين للإصابة بالعدوى بمعدل ضعفين إلى أربعة أضعاف مقارنةً مع الأشخاص الأسويّاء.[135،136] التّنوع الجيني للهابتوغلوبين *(Hp)* له دور أيضاً في المساهمة في حدوث الوفيّات الحاصلة بسبب كُل من العوامل المُمرضة داخل وخارج الخلويّة.[105] فالعوامل المُمرضة كالوتديّات الخُنّاقيّة *Dipheriae Corynebacterium* والعنقوديات المُذهّبة *Staphlococcus Aureus* تحتاج الحديد لنموها، لذلك قد يسمح انخفاض فعالية الهابتوغلوبين *(Hp)* بتصفية الخضاب الحر *(Hb)* لهذه الجراثيم باستخدام الحديد كمصدر نمو لها. وبهذا تزداد نسبة الإصابة بإنتانات الطرق البولية والتّنفسيّة والأنسجة الرّخوة لديهم.[137،138] فالعنقوديات المُذهّبة تُسبب كلاً من الإنتانات في الطرق التّنفسيّة، والبولية التي يمكن أن تؤدي إلى التهاب الكلية الجرثومي *Bacterial Nephritis*. إضافةً إلى كونها العامل المسبب الأكثر شيوعاً لإنتانات الأنسجة الرّخوة عند مرضى الدّاء

السّكّري.[135،139،140] وبشكل عام فإن آليات المناعة الطبيعية (الفطريّة *innate*) ، بما فيها الهابتوغلوبين *(Hp)* ، تُقيّد إمكانية وصول الحديد إلى العوامل المُمرضة فتنقص مُتطلبات النمو الجرثوميّة الهامّة.[141]

- المضاعفات العصبيّة: يترافق الدّاء السّكّري مع الخرف *Dementia* واضطرابات التّنكُّس العصبي*Neurodegenerative Disorders* كمرض الزّهايمر *Alzheimer´s Disease (AD)* وداء باركنسون *Parkinson´ Disease (PD)*.[142،143] وعلى الرغم من أنّ الآليات لا زالت غير واضحة إلى الآن، فإنه يمكن للدّاء السّكّري النّمط الثّاني أن يفاقم ويؤدي إلى تطور الآلية التّنكُّسية العصبيّة. وإحدى الآليات الشّائعة المُحتملة هي الكرب الأكسدي.[144] واستناداً إلى ارتباط الكرب الأكسدي ودور الهابتوغلوبين *(Hp)* في تفاعلات الأكسدة، أظهرت عدة دراسات علاقة الهابتوغلوبين *(Hp)* بإمراضية التّنكُّس العصبي.[145،146] والآلية الإمراضية الأهم لداء الزّهايمر هي تراكم الأميلويد–بيتا *β–Amyloid* في الدّماغ. وقد أثبتت الدراسات وجود علاقة بين تشكيل معقدات بين الأميلويد–بيتا وصميم البروتينات الشّحمية *(EApo–E)* والتي يُحفزّها الهابتوغلوبين *(Hp)* ، ومدى تطور داء الزّهايمر.[147]

- الأمراض القلبيّة: تُشير الدراسات إلى أن المرضى ذوي النّمط Hp_{2-2} لديهم خطورة أعلى لحدوث احتشاء العضلة القلبيّة[148] وأُمّهات الدّم والتصّلب العصيدي الإكليلي وتضيق الشريان السُّباتي غير المستقر سواء كان وحده أو مترافقاً مع عوامل خطورة تقليدية، بما فيها اضطراب الشّحميات وارتفاع التّوتر الشرياني والسّكّري والتّدخين و فرط هوموسيستيئن الدّم.[149،150،151] وأشارت إحدى الدراسات إلى ذكور مصابين بالدّاء السّكّري وإلى ارتفاع مستويات هوموسيستئين المصل والحديد في السُّدادات التصّلبية العصيدية لدى المرضى ذوي النّمط الجيني Hp_{2-2}. وبذلك افترض بأن زيادة ترسّب الحديد داخل السُّدادات قد يكون مسؤولاً عن زيادة الكرب الأكسدي.[152]

- مضاعفات السّكّري الأخرى: قد يُشارك الكرب الأكسدي في الآلية الإمراضية لاعتلال الكلية السّكّري. إذ تمتلك الكلية عدة طرق لتوليد مُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* .[153] يُطرح الخضاب الحر من الكريات الحمراء المنحلّة بوساطة التّصفية الكُبيبية وهذا قد يؤدي إلى حدوث أذية كلوية. يُقلّل

الهابتوغلوبين *(Hp)* من خسارة الخضاب والحديد لأنه لا يتم ارتشاح معقدات الخضاب– الهابتوغلوبين عن طريق الكُبيبات الكلوية.[118] كما لُوحظ بعض الزيادة في تعبير *mRNA* الهابتوغلوبين *(Hp)* في الكُبب الكلويّة وبشكل أقل في الخِلال الأنبوبي لدى مرضى اعتلال الكلية السّكّري *Nephropathy Diabetic*.[154]

- كما أظهرت بعض الدراسات ارتباط اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* بالهابتوغلوبين *(Hp)* .

وتتميز المرحلة المتقدّمة منه (اعتلال الشبكية المنّمي *(PDR)*) بالتكّون الوعائي.[155] وقد افترضت عدة سُبل كيميائيّة حيويّة كروابط قويّة بين فرط غلوكوز الدّم واعتلال الشّبكيّة السّكّري؛ وهي الكرب الأكسدي وزيادة التّعبير عن عوامل النّمو مثل عامل النّمو البطاني الوعائي *(VEGF)* وعامل النّمو المُماثل للأنسولين *(IGF1)* وغيرها.[156] ترتفع مستويات فوق الأوكسيد*($O_2^{-\bullet}$)* في الشّبكيّة لدى السّكّريين، وكذلك الأكسدة الفائقة والأذيّة الأكسدية للحمض النووي *DNA* (نتيجةً للأذية المُحرّضة بالمُشتقّات الأوكسجينية التّفاعليّة) .[156]

الجزء العملي

1-الخلفية:

يُسهم الدّاء السّكري في ترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكّري نتيجةً لعوامل اختطار مُتعدّدة بما فيها الكرب الأكسدي. ورغم المحاولات لضبط عوامل الاختطار للوقاية من هذا الاعتلال، إلّا أنّها لاتزال مُسبباً مُهمّاً لحدوث العمى. لذا كان من المهم البحث عن عوامل اختطار أخرى قد تؤهّب لتطوره. ومن هذه العوامل الدّور المحتمل لتبدّلات مستويات الهابتوغلوبّين في المصل كمضاد للأكسدة عبر تثبيط تشكيل الجذور الحرّة النّاجمة عن الكرب الأكسدي.

2-الفرضية البحثية والهدف:

يوحي العرض السابق للنشرات الطبية باحتمال وجود علاقة بين مستويات الهابتوغلوبين *(Hp)* واعتلال الشّبكيّة عند مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(DM)*. وعلى حد علمنا لا توجد دراسة لمستويات الهابتوغلوبين*(Hp)* في مصل المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* من السوريين.

يترافق الدّاء السّكّري *(DM)* بحالة التهابية مترافقة مع الكرب الأكسدي وتشكيل الجذور الحرّة؛ وهذا يودّي دوراً مهماً في تطور اختلاطات الدّاء السّكّري *(DM)*. وتوحي وظائف الهابتوغلوبين *(Hp)* بمساهمته في الوقاية من الأذية الأكسدية المتولّدة من قدرة الحديد الحر على توليد أصناف مؤكسدة قوية مثل جذور الهيدروكسيل.

يهدف البحث الحالي إلى:

1-استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين في النمط الثاني من الداء السكري.

2-وتحري العلاقة بين مستويات الهابتوغلوبين واعتلال الشبكية السكري وعوامل اختطاره (الالتهابية والاستقلابية) ؛عند عينة من السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري.

3-الطرائق والإجراءات والأدوات

أ-**تصميم البحث:** دراسة رقابيّة من نمط الحالة-الشاهد *Case-control study*.

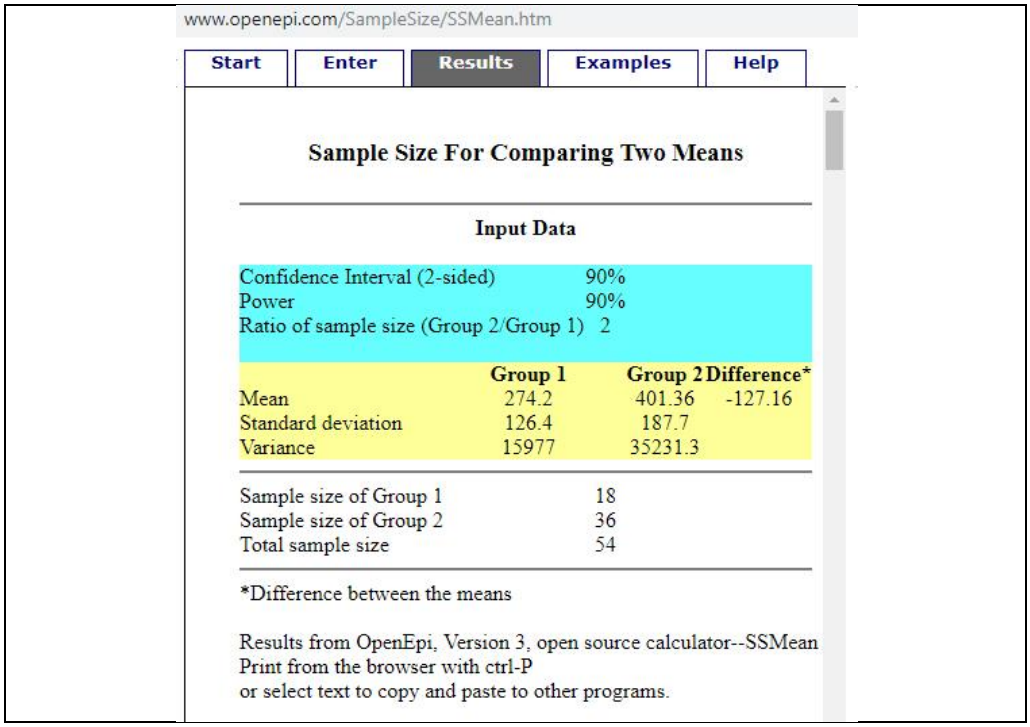
ب-مدة الدراسة: عام كامل ، تشرين الثّاني *2019*- تشرين الثّاني *2020*.

ج-مكان الدراسة وحجم العينة: كلية الطّب بجامعة دمشق. وتمّ الحصول على العينات من المرضى المراجعين لعيادات وشعب مشفى المواساة والمصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع قصة إصابة باعتلال الشّبكيّة السّكّري أو دونه.

ولحساب حجم العينة تمّ اللجوء إلى موقع برمجيات *OpenEpi* لإدخال البيانات المطلوبة لهذا الحساب (مجال الموثوقيّة والقوة الإحصائيّة ومتوسطا المجموعتين مع الانحراف المعياري) وهو الموقع التالي:

.http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm

وبالعودة إلى دراسة أجريت في العام *2012* عن تبدلات الهابتوغلوبين بين الأصحاء والسكريين مع اعتلال الشبكية السكري ودونه،[157] بلغ متوسط قيم الهابتوغلوبين في مجموعة السكريين دون اعتلال الشبكية *274.2* مغ/دل، والانحراف المعياري *126.4*، بينما كان متوسط قيم الهابتوغلوبين في مجموعة السكريين المصابين باعتلال الشبكية السكري *401.36* مغ/دل، والانحراف المعياري *187.7*. أدخلنا هذه البيانات الشّكل *(17)* لحساب حجم العينة المطلوب واخترنا مجال الموثوقية: *90%* والقوة الإحصائية: *90%*، فكان حجم العينة المطلوب على الأقل *18* شخصاً في المجموعة القياسيّة الضابطة و36 شخصاً في كل مجموعة مرضى (المجموع *90*).


www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm

Start | Enter | Results | Examples | Help

Sample Size For Comparing Two Means

Input Data

Confidence Interval (2-sided)	90%
Power	90%
Ratio of sample size (Group 2/Group 1)	2

	Group 1	Group 2	Difference*
Mean	274.2	401.36	-127.16
Standard deviation	126.4	187.7	
Variance	15977	35231.3	

Sample size of Group 1	18
Sample size of Group 2	36
Total sample size	54

*Difference between the means

Results from OpenEpi, Version 3, open source calculator--SSMean
Print from the browser with ctrl-P
or select text to copy and paste to other programs.

الشكل *(17)* : حساب حجم العيّنة (موقع *OpenEpi*).

وتمّ توزيع الأفراد وفق ما يلي:

1- المجموعة الشاهد (الضابطة – القياسيّة) وضمّت 18 شخصاً من الأسويّاء ظاهريّاً والمقاربين من ناحية الجنس والعمر للمجموعتين التاليتين.

2. مجموعة المرضى الأولى وضمّت 36 مريضاً من المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري **دون وجود إصابة اعتلال شبكية.**

3. مجموعة المرضى الثانية: وضمّت 36 مريضاً من المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري **مع وجود إصابة اعتلال شبكية.**

د-معايير الاشتمال

المرضى المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري منذ أكثر من 5 سنوات على الأقل.

ه-معايير الاستبعاد (أي شخص مشخص له أحد الأمراض التالية):

1-انحلال الدم.

2- الأمراض الكبديّة المزمنة.

3-إصابة التهابيّة فعالة و/أو إنتانات جهازيّة أو موضعيّة.

4-استخدام الستيروئيدات.

5-المتلازمة النفروزيّة.

و-الاعتبارات الأخلاقية:

1- تمّ الحصول على موافقة المجالس من قسم الطّب المخبري وكلية الطّب البشري وجامعة دمشق.

2- تمّ الحصول على الموافقة لأخذ العيّنات من مشفى المواساة الجامعي.

3-تمّ الحصول على موافقة المشاركين بتوقيعهم على الموافقة المستنيرة (مرفق نموذج الموافقة المستنيرة) . الملحق (1).

ز-الإجراءات والأدوات

1-الاستبانة: لمعرفة العمر والجنس والتاريخ المرضي والدوائي. الملحق (2) .

2-القصة المرضيّة لتحرّي مدة الإصابة بالسّكّري وقصة وجود قصور كلوي أو كبدي أو أمراض ومعالجات أخرى قد تؤثر في الدراسة لأخذها بالحسبان.

3-قصة وجود اعتلال شبكية سكري.

4-القياسات البشريّة والسّريريّة: الطول والوزن (وحساب منسب كتلة الجسم (*BMI*) Body Mass Index بتقسيم الوزن (كغ) على مربع الطول (م2)) وضغط الدّم (تمّ القياس صباحاً مرتين بفاصل 10 دقائق وتمّ أخذ متوسط القياسين) .

5-التحاليل المخبرية:

بعد صيام 14 ساعة، تمّ سحب عيّنة دم وريدي من المشاركين وقُسّمت إلى جزأين: تمّ معايرة الخضاب

الغلوكوزي (*HbA1C*) في أحدهما؛ المسحوب على أنابيب مُخلاة من الهواء تحوي مانع التّخثّر ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك (*Ethylene Di-amine Tetra-acetic Acid (EDTA*)، وفصل المصل من الجزء الثّاني المسحوب على أنابيب جافة مُخلاة من الهواء *Vaculated Tubes* مباشرةً وخزنه في درجة حرارة 20 تحت الصفر حتى موعد إجراء الاختبارات الأخرى والتي تضمنت:

- اختبارات السّكّري: غلوكوز الدّم الصيامي (*Fasting blood glucose (FBG*) (فضلاً عن الخضاب الغلوكوزي (*HbA1C*)) .
- بروفايل الشّحميات: ثلاثيات أسيل الغليسيرول (*TAG*)، والكوليسترول الإجمالي *Total Cholesterol (TC)*، وكوليسترول البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة (*Low density lipoprotein (LDL-C)*، وكوليسترول البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة (*High density lipoprotein (HDL-C)*.
- وظائف الكلية: البولة *Urea*(*Ur*) والكرياتينين *Creatinine (Cr)* .
- وظائف الكبد: ناقلة أمين الآلانين: (*Alanine Aminotransferase (ALT)*، وناقلة أمين الأسبارتات *Aspartate Aminotransferase (AST)*، والألبومين *Albumin (Alb)* .
- أحد الواصمات الالتهابيّة: البروتين المُتّفاعل *C (CRP)* .
- الهابتوغلوبين(*Hp*) .

ن-العمل المخبري:

أُجريت التحاليل باستخدام الأجهزة التالية :

- جهاز (Ichroma TM\ Boditech biotechnology \ Korea) لمعايرة الخضاب الغلوكوزي (*HbA1c*) .

- جهاز تحليل كيمياء سريرية آلي *(Olympus AU-400 | Olympus corporation | America)* لمعايرة الغلوكوز الصيامي *(FBG)* ، ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* ، الكوليسترول الإجمالي*(TC)* ، كوليسترول البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة *(LDL-C)* ، كوليسترول البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة *(HDL-C)* ، البولة *(Ur)* ، الكرياتينين *(Cr)* ، ناقلة أمين الآلانين*(ALT)* ، ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)* ، الألبومين *(Alb)* .
- جهاز تحليل كيمياء سريريّة آلي لمعايرة البروتين المُتّفاعل *C (CRP)* : *Mindray B5-800M ,2019,Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co, China.*
- جهاز تحليل كيمياء سريريّة آلي لمعايرة الهابتوغلوبين *(Hp)* : *Vitalab Flexor E , Vital Scientific, Netherlands.*

وكانت القياسات المخبرية كالآتي:

-اختبارات السكري:

1- <u>غلوكوز الدّم الصّيامي *(FBG)*:</u>

❖ تم استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يتأكسد الغلوكوز بفعل إنزيم أوكسيداز الغلوكوز *Glucose Oxidase (GOD)* إلى حمض الغلوكوروني *Glucoronic acid* والماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H2O2)*الذي يتفاعل بوجود إنزيم البيروكسيداز *Peroxidase (POD)* مع مركب 4 أمينو أنتي بايرين *aminoantipyrine* -4 ويتكاثف مع الفينول *phenol* ليعطي صباغاً ملوناً معقد كينوني محمر *(p-bezoquinone-mono-imino phenazone)* يُقاس عند طول موجة 500نانومتر تتناسب شدة لون هذا المعقد مع تركيز الغلوكوز في العينة.[158,157]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $Glucose + O_2 + H_2O \rightarrow Glucoronic\ Acid + H_2O_2$

2)- $H_2O_2 + 4\text{-}aminoantipyrine + Phenol \rightarrow 4\ (P\text{-}\ benzoquinone\text{-}mono\text{-}imino)\ Phenazone + 4\ H_2O$

2-الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Boditech, Korea)* حيث استخدمت طريقة التألق المناعي *Fluorescence Immunoassay (FIA)*، ثم تمّت قراءة النتائج باستخدام جهاز *Ichroma TM*.

❖ مبدأ الطريقة: ترتبط أضداد الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c –Anti-body)* المتقارنة بالتألق الموجودة بوقاء التحري مع الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)* في العينة مُشكلةً معقدات مناعيّة تُهاجر عبر مادة السيللوز في شريط الاختبار الموجود في الخرطوشة إذ يتم أسرها من قبل أضداد الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c –Anti-body)* المُثبتة في خط الاختبار ويتم مسح التألق وقياس تركيز الخضاب الغلوكوزي *(HbA1c)* بالقراءة على الجهاز.[159]

-**اختبارات بروفيل الشحميات:** لتحري اضطراب شحميات الدّم وتشمل:

1-ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يتم حلمهة ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* إلى حموض دهنيّة حرّة *(FFAs)* وغليسرول *Glycerol* بوجود ليباز البروتينات الشحميّة *Lipoproteins Lipase (LPL)*، ثم بوجود ثلاثي فوسفات الأدينوزين *(ATP)* وكيناز الغليسرول *Glycerol Kinase (GK)* يتم فسفرة الغليسرول الناتج ليتحول إلى 3- فوسفات الغليسرول *3-Glycerophosphate (3-GP)* الذي يتفاعل مع الأوكسجين O_2 بوجود أوكسيداز فوسفات الغليسرول *Glycerol Phosphate Oxidase (GPO)* ليعطي ثنائي هيدروكسي فوسفات الأسيتون

Dihydroxyacetone Phosphate و المـاء الأوكسـجيني (بيروكسـيد الهيـدروجين) *(H_2O_2)*. يتفاعل المـاء الأوكسـجيني (بيروكسـيد الهيـدروجين) *(H_2O_2)* مـع 4- أمينـو أنتـي بيرين *4-Amino-Antipyrine* ومع لون الأنيلين *Aniline Colour* للمادة الأصلية بوجود البيروكسيداز *(POD)* ليعطي الماء *(H_2O)* وصبغة الكينون إيمين *Quinone Imine* التي يتناسب شدة لونها مع تركيز ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* في العينة حيث يُقاس شدة اللون على طول موجة 520-560 نانومتر ثم يتم حساب تركيز ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)*.[160,157]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $Triglycerides + H_2O \rightarrow Glycerol + Free\ Fatty\ Acid$

2)- $Glycerol + ATP \rightarrow 3\text{-}Phosphoglyceride + ADP$

3)- $3\text{-}Phosphoglyceride + O_2 \rightarrow Dihydroxyacetone\ Phosphate + H_2O_2$

4)- $H_2O_2 + 4\text{-}Aminoantipyrine + Aniline\ Colour \rightarrow Quinone\ imine\ pigment + H_2O$

2- الكوليسترول الإجمالي *(TC)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: تتم حلمة إسترات الكوليسترول *Cholesterol Esters* بوساطة ليباز البروتينات الشحميّة *(LPL)* إلى الكوليسترول والحموض الدّهنيّة الحرّة *(FFAs)*، ثم يؤكسد الكوليسترول بإنزيم أوكسيداز الكوليسترول *Cholesterol Oxidase* لينتج الكوليستينون *Cholest-4-ene-3-Ketone* والماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)* الذي يتفاعل بوجود البيروكسيداز *(POD)* مع 4- أمينو أنتي بيرين *4-Amino-Antipyrin* وبارا هيدروكسي

حمض البنزويك لتشكيل معقد كينوني ملون (صبغة الكينون إيمين *Quinone Imine*).

تُقاس شدة اللون على طول موجة 500–520 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز الكوليسترول الإجمالي *(TC)* في العينة.[161,157]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)– *Cholesterol Esters + H_2O → Cholesterol + Free Fatty Acid*

2)– Cholesterol + O_2 → Cholest–4–ene–3–Ketone + H_2O_2

3)– H_2O_2 + 4–Amino–Antipyrine + ParaHydroxybenzoic Acid → Quinone Imine pigment + H_2O

3– كوليسترول البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة *(LDL–C)*:

تمّ حسابه وفق معادلة فريدوالد Friedewald وفق الآتي:[162,157]

$$LDL–C = TC – (HDL–C + TAG \mid 5)$$

4– كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL–C)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يتحلمه كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL–C)* الموجود في العينة بتأثير ليباز البروتينات الشحميّة *(LPL)*؛ بشكل انتقائي تحت تأثير العامل السطحي الموجود في الكاشف، إلى كولسيترول وحموض دهنيّة حرّة *(FFAs)*. ثم يتأكسد الكوليسترول الناتج بوجود أوكسيداز الكوليسترول *Cholesterol Oxidase* مُعطياً الكوليستينون *Cholest–4–ene–3–Ketone* والماء الأوكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين) *(H_2O_2)* الذي يتفاعل مع 4– أمينو أنتي بايرين *4–Amino–Antipyrine* ومع لون الأنيلين *Colour Aniline* بوجود البيروكسيداز *(POD)* ليعطي الماء *(H_2O)* وصبغة الكينون إيمين *Quinone Imine pigment*. تُقاس على

طول موجة 540–570 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز كوليسترول البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(HDL–C)*.[163,157]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)– $HDL–C + H_2O \rightarrow Cholesterol + \ Free\ Fatty\ Acid$

2)– $Cholesterol + O_2 \rightarrow Cholest–4–ene–3–Ketone + \ H_2O_2$

3)– $H_2O_2 + 4–Amino–Antipyrine + Aniline\ Colour \rightarrow \ Quinone\ Imine\ pigment + H_2O$

5– كوليسترول خارج البروتينات الشحميّة مرتفعة الكثافة *(Non–HDL–C)*:

تمّ حسابه من المعادلة الآتية: [164,157]

$$Non–HDL–C = TC – HDL–C$$

–**اختبارات وظائف الكلية:** لتحري القصور الكلوي والمتلازمة النفروزية وتشمل:

1– البولة *(Ur)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيميّة لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: تتم حلمهة البولة *(Ur)* بوساطة أنزيم اليورياز *Urease*، فينتج عنه شوارد الأمونيوم (NH_4^+) *Ammonium Ions* و CO_2. يتفاعل الأمونيوم (NH_4^+) مع 2– *Oxoglutamate* بوجود نازعة هيدروجين الغلوتامات *Glutamate Dehydrogenase (GLDH)* ليعطي الغلوتامات *Glutamate* والماء *(H_2O)*، بالتزامن مع أكسدة ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُفَسفَت *(NADPH)* إلى ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين (NAD^+) *Nicotinamide Adenine Di– Nucleotide*. تُقاس على طول موجة 340 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز البولة *(Ur)* في العينة.[157]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- $Urea + 2H_2O \rightarrow 2NH_4^+ + CO_3^{-2}$

2)- $NH_4^+ + 2-Oxoglutamate \rightarrow Glutamate + H_2O$

2- الكرياتينين *(Cr)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة حركيّة غير إنزيمية، تفاعل جافيه *Jaffe method*.

❖ مبدأ الطريقة: يتفاعل الكرياتينين *(Cr)* في العينة مع حمض المر *Picric Acid* لينتج معقداً أحمر اللون، الذي يُقاس على طول موجة 500 نانومتر. تتناسب شدة اللون مع تركيز الكرياتينين *(Cr)* في العينة.[165,157]

-**اختبارات وظائف الكبد:** لتحري القصور الكبدي وتشمل:

1-ناقلة أمين الآلانين *(ALT)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة حركيّة إنزيمية.

❖ مبدأ الطريقة: عبارة عن تفاعلين أنزيمين. في التفاعل الأول يتم نقل زمرة الأمين من الآلانين *Alanine* إلى *Alpha-ketoglutarate* لينتج البيروفات *Pyruvate* والغلوتامات *Glutamate*. وفي التفاعل الثاني، وبوجود نازعة هيدروجين اللاكتات *Lactate Dehydrogenase (LDH)* الذي يعتبر كمشعر إنزيمي، يحفز إرجاع البيروفات *Pyruvate* إلى اللاكتات *Lactate* بالتزامن مع أكسدة ثنائي نكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُختزَل *Reduced Nicotinamide Adenine Di-nucleotide (NADH)* إلى ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين *(NAD)*. يُقاس على طول موجة 430 نانومتر.[157]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- *Alanine + Alpha-ketoglutarate → Pyruvate + Glutamate*

2)- *Pyruvate + NADH + H → Lactate + NAD^+*

2-ناقلة أمين الأسبارتات *(AST)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة حركيّة إنزيمية.

❖ مبدأ الطريقة: عبارة عن تفاعلين أنزيمين. في التفاعل الأول يتم نقل زمرة الأمين من الأسبارتات *Aspartate* إلى *Alpha-ketoglutarate* لينتج أوكزالوأسيتات *Oxaloactetate* والغلوتامات *Glutamate*. وفي التفاعل الثاني، وبوجود نازعة هيدروجين المالات *Malate Dehydrogenase (MDH)* الذي يعتبر كمشعر إنزيمي، يحفز إرجاع أوكزالوأسيتات *Oxaloactetate* إلى المالات *Malate* بالتزامن مع أكسدة ثنائي نكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين المُختزَل *(NADH)* إلى ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين *(NAD)*. يُقاس على طول موجة 430 نانومتر.[157]

❖ تمّ الاختبار وفق المعادلات الكيميائيّة الآتية:

1)- *Aspartate + Alpha-ketoglutarate → Oxaloacetate + Glutamate*

2)- *Oxaloacetate + NADH + H → Malate + NAD^+*

3-الألبومين *(Alb)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بطريقة إنزيمية لونيّة.

❖ مبدأ الطريقة: يرتبط الألبومين *(Alb)* مع صبغة أخضر البروموكريزول *Bromocresol Green Dye* في وسط حمضي (*PH* = 4-4.2) لينتج معقداً لونيّاً أزرق مُخضراً، تُقاس شدة اللون على طول موجة 630 نانومتر، وتتناسب شدة اللون مع تركيز الألبومين *(Alb)* في العينة.[166]

-الواصمات الالتهابيّة:

1-البروتين المُتفاعل – *C (CRP)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Dirui, China)* وتمّت المعايرة بالطريقة المناعيّة العكريّة المُعززة باللاتكس *Latex Enhanced Immunoturbidimetric Assay*.

❖ مبدأ الطريقة: ترتبط أضداد البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* المُغلفّة لجزيئات اللاتكس في الكاشف مع البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* الموجود في العينة مؤدياً إلى تشكيل معقدات مناعيّة تسبب عكراً يمنع انتشار الضوء (أي يزداد امتصاص الضوء)، حيث تتناسب شدة العكر مع تركيز البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* في العينة. تمّ قياس فرق الامتصاص على طول موجة 546 نانومتر بفارق زمني 276 ثانية، وقورنت النتائج مع منحنى عياري لحساب تركيز البروتين المُتفاعل – *C (CRP)* في العينة.[167]

2- الهابتوغلوبين *(Hp)*:

❖ تمّ استخدام طقم كواشف جاهزة *(Spinreact, Spain)* وتمّت المعايرة بالطريقة العكريّة.

❖ مبدأ الطريقة: ترتبط أضداد الهابتوغلوبين *(Hp)* في الكاشف مع الهابتوغلوبين *(Hp)* الموجود في العينة مما يؤدي إلى تشكيل معقدات غير ذوابة تسبب عكراً يمنع انتشار الضوء، حيث تتناسب شدة العكر مع تركيز الهابتوغلوبين *(Hp)* في العينة. تمّ قياس فرق الامتصاص على طول موجة 340 نانومتر بفارق زمني 2 دقيقة، وتمّ مقارنة النتائج مع منحنى عياري لحساب تركيز الهابتوغلوبين *(Hp)* في العينة.[168]

ع-الدراسة الإحصائيّة:

أُدخلت البيانات باستخدام برنامج Excel ذي الإصدار 2007 م. واستخدم برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (*SPSS*) Statical Package For The Social Sciences الإحصائيّ *(Chicago, Illinois)* ؛ ذو الإصدار 22، لتقييم نتائج البحث بعرض قيمها على شكل متوسط ± انحراف معياري (SD) Standard Deviation *(mean ± SD)* ومن ثم تمّ إجراء اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا *ANOVA*) لتقييم الاختلاف بين قيم متوسطات الهابتوغلوبين في مجموعات الدراسة (الضابطة ومجموعتي المرضى). ثم تمّ تقييم علاقة الارتباط *correlation* بين الهابتوغلوبين وكل من عوامل اختطار اعتلال الشبكية السكري الأخرى باستخدام تقنية بيرسون *(Pearson's correlation technique)* .

وتمّ اعتبار قيم الاحتماليّة *(P)* الأقل من 0.05 ذات دلالةٍ إحصائيّة.

النتائج

نتائج الدراسة *Study results*

أولاً: المشاركون في الدراسة ومجموعاتها *Study Participants & Groups*

ضمّت هذه الدراسة 90 شخصاً (34 أنثى و 56 ذكراً) . وقد تمّ توزيع هؤلاء المشاركين على ثلاث مجموعات:

- **المجموعة الأولى: وهي المجموعة القياسيّة أو مجموعة الشواهد *Control***، وقد ضمّت 18 شخصاً من الأسويّاء ظاهريّاً(خمسة إناث و 13 ذكراً) . يعرض الجدول (1) المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة الإجماليّة لهذه المجموعة.
- **المجموعة الثانية: وهي مجموعة مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري غير المصابين باعتلال الشبكية السكري *T2DM Without DR***، وتألّفت هذه المجموعة من (18 أنثى و 18 ذكراً) ليصبح مجموع المشاركين فيها 36 مريضاً. يعرض الجدول (1) المعطيات الأنثروبومتريّة و السّريريّة والمخبريّة الإجماليّة لهذه المجموعة.
- **المجموعة الثالثة: وهي مجموعة مرضى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري والمصابين باعتلال الشبكية السكري *T2DM With DR***، و قد تكّونت من 36 مريضاً (11 أنثى و 25 ذكراً) . يعرض الجدول(1) المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة الإجماليّة لهذه المجموعة.

الجدول (1) : مقارنة المعطيات الأنثروبومتريّة والسّريريّة والمخبريّة لمجموعات الدراسة وفق تحليل الأنوفا.

القياس	المجموعة 1 (الشاهد)		المجموعة 2 (سكري دون DR)		المجموعة 3 (سكري مع DR)		الاعتداد p
العدد	18		36		36		
الجنس	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	ns
	5 (%27.8)	13 (%72.2)	18 (%50)	18 (%50)	11 (%30.6)	25 (%69.4)	
النوع	-		-		NPDR (عدد/%)	PDR (عدد/%)	*
	-		-		23 %63.9	13 %36.1	
	متوسط±انحراف معياري		متوسط±انحراف معياري		متوسط±انحراف معياري		
العمر (سنة)	5.81 ± 53.22		5.88 ± 55.06		4.80 ± 55.81		ns
BMI (كغ/م²)	1.13 ± 24.40		3.11 ± 28.02		3.40 ± 27.77		*
SBP (ملم/زئبق)	6.39 ± 120.56		9.73 ± 133.06		9.47 ± 141.53		*
DBP (ملم/زئبق)	4.39 ± 68.89		7.86 ± 78.06		8.58 ± 87.36		*
مدة الإصابة (سنة)	-		9.58 ±3.87		14.14 ±5.49		*
FBS(ملغ/دل)	7.40 ± 89.61		83.75 ± 168.31		95.81 ±218.33		*
HbA1C (%)	0.50 ± 5.53		2.18± 7.14		2.03± 8.94		*
TAG(ملغ/دل)	12.61±78.78		86.27±155		60.53± 167.64		*
TC (ملغ/دل)	14.73±126.67		26.89 ± 163.78		37.21 ± 182.92		*
LDL-C (ملغ/دل)	14.03 ±60.52		21.35 ± 89.29		31.87± 112.78		*
HDL-C (ملغ/دل)	9.79± 50.39		11.80± 43.50		5.76± 36.61		*
Non-HDL-C (ملغ/دل)	13.95± 121		43.32±137.44		44.73± 135.98		ns
TC\HDL	0.58±3.74		1.27±4.37		1.07± 4.73		*
LDL\HDL	0.53±2.37		0.97±2.57		0.88± 2.83		ns
Non-HDL\HDL	0.58±2.74		1.27 ±3.37		1.07± 3.73		*
Ur(ملغ/دل)	6.10 ±24.50		9.11 ±29.39		10.41 ±31.03		*
Cr(ملغ/دل)	0.13±0.85		0.30±0.94		0.23±0.94		ns
ALT (IU\L)	8.43±17.06		8.55±17.03		7.26±12.42		*
AST (IU\L)	5.86±17.89		5.51±18.19		5.35±15.72		ns
Alb (غ/دل)	0.43±4.17		0.53±4.22		0.42±3.99		ns
CRP (ملغ/ل)	1.25±1.46		2.12±3.44		2.68±5.14		*
Hp (ملغ/دل)	10.16±17.29		21.68±36.65		23.88±49.49		*

قيمة P: ns: أكثر من 0.05 (غير مهمة إحصائياً)؛ * : أقل من 0.05. IHD: Ischemic Heart Diseases آفات القلب الإقفارية. BMI: Body Mass Index منسب كتلة الجسم. SBP: Systolic Blood Pressure ضغط الدم الانقباضي. DBP: Diastolic Blood Pressure ضغط الدم الانبساطي. FBG: Fasting Blood Glucose غلوكوز الدم الصيامي. HbA_1c: Glycosylated Hemoglobin الخضاب الغلوكوزي. TAG : Triglycerides ثلاثيات أسيل الغليسرول. TC : Total Cholesterol الكوليسترول الإجمالي. LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. HDL-C : High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. Ur: Urea البولة. Cr: Creatinine الكرياتينين. ALT: Alanine Aminotransferase ناقلة أمين الآلانين. AST: Aspartate Aminotransferase ناقلة أمين الأسبارتات. Alb: Albumin الألبومين. CRP: C-Reactive Protein البروتين المتفاعل –C. Hp: Haptoglobin الهابتوغلوبين.

تبين من الجدول (1) السابق وجود فرق معتد به إحصائياً في البولة، TC\HDL-c و non-HDL-c\HDL-c بين مجموعة الداء السكري مع اعتلال شبكية سكري مقارنةً مع مجموعة الشواهد. وأيضاً يوجد فرق معتد به إحصائياً في منسب كتلة الجسم والشحوم الثلاثية بين مجموعتي الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري ومع اعتلال الشبكية السكري مقارنةً مع مجموعة الشواهد. يوجد فرق معتد به إحصائياً في الضغط الانقباضي، والضغط الانبساطي، والغلوكوز الصيامي، والخضاب الغلوكوزي، والكوليسترول الإجمالي، والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL-c، والبروتين المتفاعل-C و الهابتوغلوبين بين مجموعة الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري مقارنةً مع مجموعة الشواهد، و بين مجموعة الداء السكري مع اعتلال شبكية سكري مقارنةً مع مجموعتي الشواهد والداء السكري دون اعتلال شبكية سكري. وبالنسبة للبروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة فإنه يوجد فرق معتد به إحصائياً بين مجموعة الشواهد مقارنةً مع مجموعتي الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري و مع اعتلال الشبكية السكري، و بين مجموعة الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري مقارنةً مع مجموعة الداء السكري مع اعتلال شبكية سكري.

يعرض الجدول (2) مدة الإصابة في مجموعتي مرضى السكري دون/ ومع اعتلال الشبكية السكري بين 5- 30 سنة.

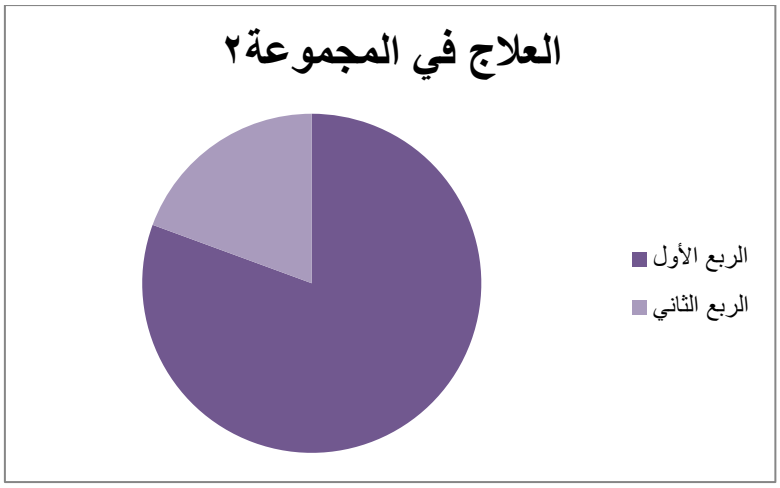
وكانت نسبة المرضى المعالجين بخافضات السكر الفموية في مجموعة المرضى السكريين دون اعتلال شبكية سكري 80.6% (29 مصاباً)، بينما الأنسولين 19.4 % (سبعة مصابين) . الشكل (18) وفي مجموعة المرضى السكريين مع اعتلال شبكية سكري كانت نسبة المرضى المعالجين بخافضات السكر الفموية 72.2% (26 مصاباً)، بينما الأنسولين 27.8% (10 مصابين) . الشكل (19) :

في مجموعة المرضى المصابين باعتلال الشبكية السكري؛ كانت نسبة المصابين باعتلال الشبكية السكري غير المنمي 63.9%(23 مصاباً)، ونسبة المصابين باعتلال الشبكية السكري المنمي 36.1% (13 مصاباً). الشكل (20) .

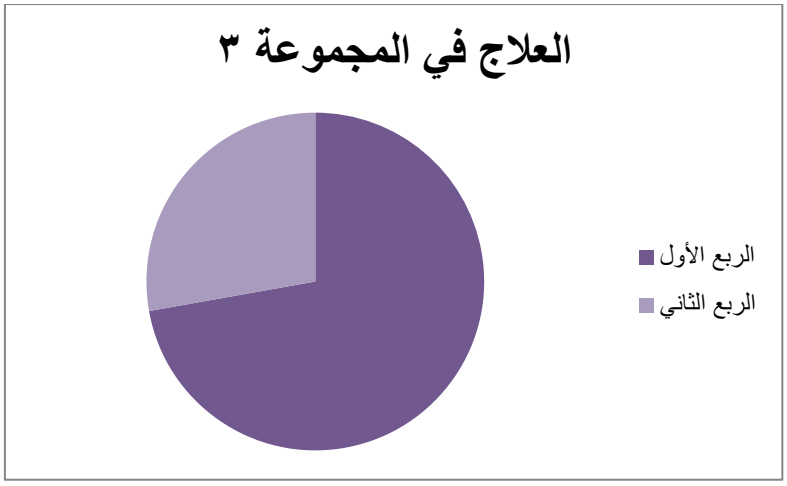
الجدول (2) دراسة المتغيرات بين المجموعات المدروسة

المتغيرات	المجموعة 1 (الشاهد)	المجموعة 2 (سكري دون DR)			المجموعة 3 (سكري معDR)		
T2DM	0	36			36		
T2DM Duration	–	30−5			30−5		
T2DM Treatment	–	Diet	OHD	Insulin	Diet	OHD	Insulin
		0	29 %80.6	7 %19.4	0	26 %72.2	10 %27.8
DR	–	–			(%100)36		
Type of DR	–	–			NPDR	PDR	
					23 %63.9	13 %36.1	

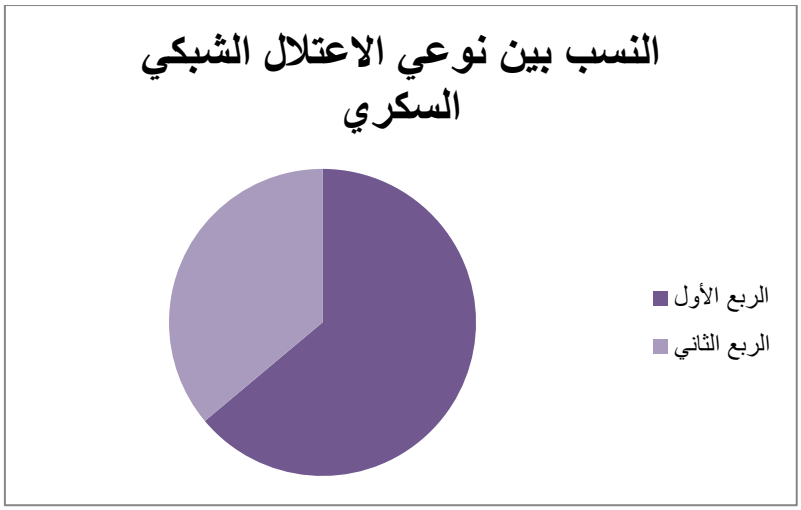
DR: Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني للداء السكري. OHD: Oral Hypoglycemic Drugs الأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية. NPDR: Non-Proliferative Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري غير المنمي. PDR: Proliferative Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري المنمي.



الشكل (18) : نسب المعالجة بخافضات السكّر الفمويّة والأنسولين في مجموعة 2 (سكّري دون اعتلال شبكية)



الشكل (19) : نسب المعالجة بخافضات السّكّر الفمويّة والأنسولين في مجموعة 3 (سَكّري مع اعتلال شبكيّة)



الشكل (20) :النسب بين نوعي الاعتلال الشبكي السكري

ثانيـاً: عـرض المعطيـات الأنثروبومتريّـة والسّـريريّة *Anthropometric & Clinical Data*

1. الجنس *Gender*

دلت الدراسة الإحصائية على توافق المجموعات الثلاث من حيث الجنس (قيمة P أكبر من 0.05) فقد تقاربت نسبة الإناث إلى الذكور بين المجموعات (5/ 13 في مجموعة الشواهد و 18/18 في مجموعة مرضى النمط الثاني من الداء السكري غير المصابين باعتلال الشبكية السكري و 11/ 25 في مجموعة مرضى النمط الثاني من الداء السكري والمصابين باعتلال الشبكية السكري. الجدول (3) .

الجدول(3) : النسب المئويّة وقيمة الاعتداد للجنس في مجموعات الدراسة.

القياس	المجموعة 1 (الشاهد)		المجموعة 2 (سكري دون DR)		المجموعة 3 (سكري مع DR)	
العدد	18		36		36	
الجنس	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)	إناث (عدد/%)	ذكور (عدد/%)
	5 %27.8	13 %72.2	18 %50	18 %50	11 %30.6	25 %69.4
اعتداد الفرق	Ns					

Diabetic Retinopathy : DR آعتلال الشبكية السكري.

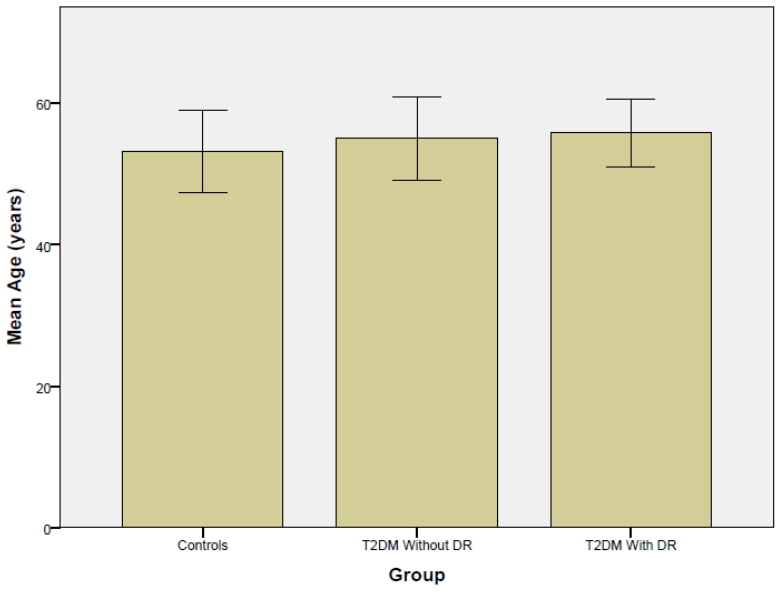
2. العمر *Age*

يعرض الجدول (4) والشكل (21) معطيات العمر، ويظهر منهما توافق المجموعات من حيث العمر فقد أظهر تحليل الأنوفا عدم وجود فرق يُعتد به إحصائياً بين متوسطات أعمار المجموعات المدروسة.

الجدول(4) : مقارنة متوسطات قيم الأعمار بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	العمر (بالسنوات)		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	53.22	5.81	62-41
2: T2DM دون DR	55.06	5.88	61-41
3: T2DM مع DR	55.81	4.80	60-40
اعتداد الفرق (قيمةP)	غير معتد به (أكبر من 0.05)		

Standard Deviation : الانحراف المعياري. Type 2 Diabetes Mellitus :T2DM النمط الثاني من الداء السكري. Diabetic : DR Retinopathy آعتلال الشبكية السكري.



الشكل (21) : مقارنة متوسطات العمر *Age* (سنة) بين المجموعات المدروسة.

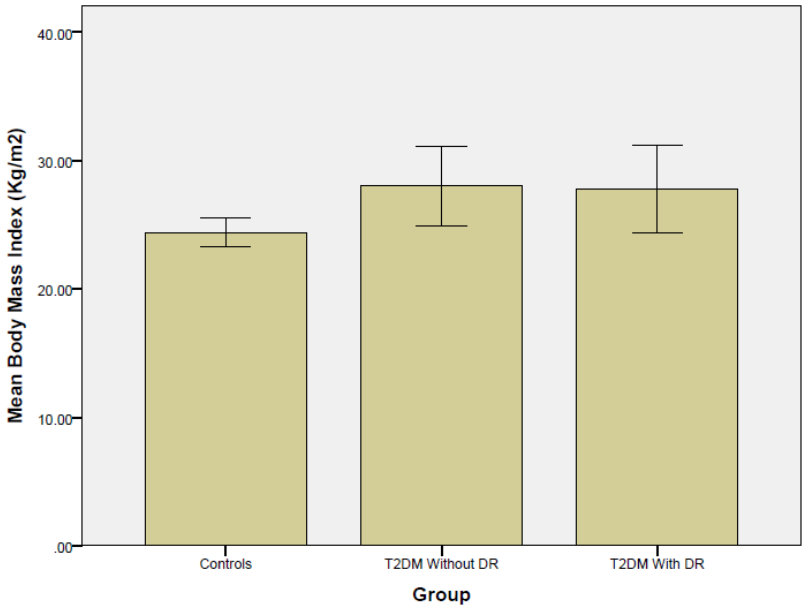
3.منسب كتلة الجسم *Body Mass Index (BMI)*

يعرض الجدول (5) والشكل (22) معطيات منسب كتلة الجسم، فقد وجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) وكانت قيم هذا المنسب (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثانية (28.02± 3.11) تلتها المجموعة الثالثة (27.77 ± 3.40) ثم المجموعة الأولى (24.40 ± 1.13) .

الجدول(5) : مقارنة متوسطات قيم منسب كتلة الجسم بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	منسب كتلة الجسم BMI		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	24.40	1.13	25.95-22.20
2: T2DM دون DR	28.02	3.11	40 .16-23.24
3: T2DM مع DR	27.77	3.40	40.63-21.48
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

Body Mass Index :BMI منسب كتلة الجسم.SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل (22) : مقارنة متوسطات منسب كتلة الجسم بين المجموعات المدروسة.

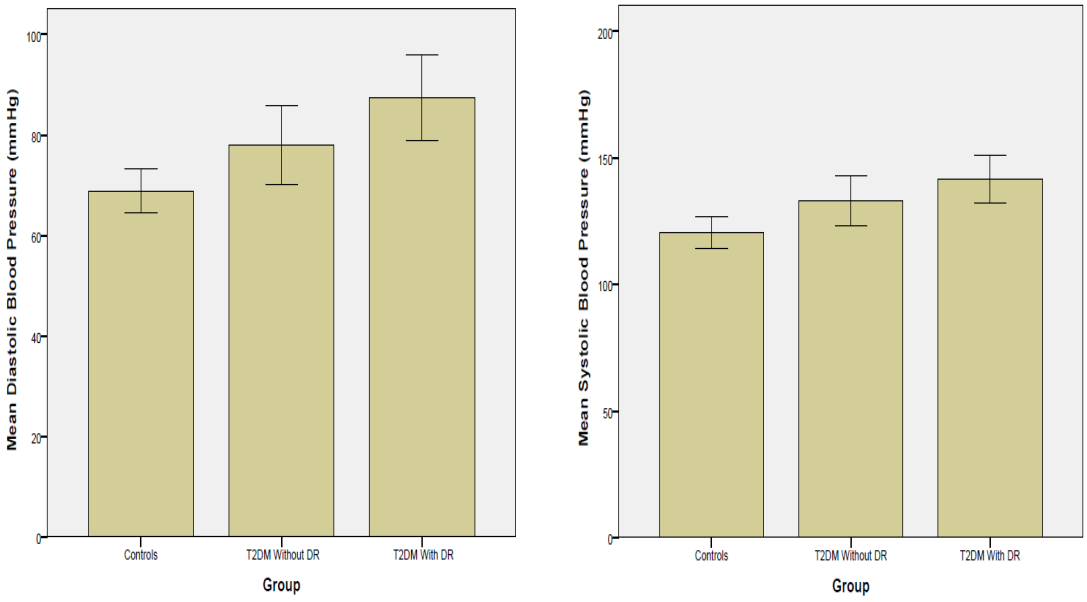
4.ضغط الدم الانقباضي *SBP* والانبساطي *DBP Systolic & Diastolic Blood Pressure*

يعرض الجدول (6) والشكل (23) قيم المتوسطات والانحرافات المعيارية والمجالات لضغط الدم الانقباضي والانبساطي في المجموعات المدروسة. و قد أظهر اختبار الأنوفا وجود فرق معتدٍ به إحصائياً بين كل من المجموعات المدروسة والشاهد ($P<0.05$).

الجدول(6) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لضغط الدّم الانقباضي والانبساطي بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	SBP			DBP		
	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1:الشواهد	120.56	6.39	130-110	68.89	4.39	75-60
T2DM:2 دون DR	133.06	9.73	160-120	78.06	7.86	100-60
T2DM :3 مع DR	141.53	9.47	170-125	87.36	8.58	110-75
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

Systolic Blood Pressure : ضغط الدم الانقباضي. DBP: Diastolic Blood Pressure ضغط الدم الانبساطي. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل (23) : مقارنة متوسطات ضغط الدّم الانقباضي و الانبساطي بين المجموعات المدروسة.

5. غلوكوز الدّم الصيامي *FBG* و الخضاب الغلوكوزي *HbA1cFasting Blood Glucose & Glycosylated Hemoglobin*

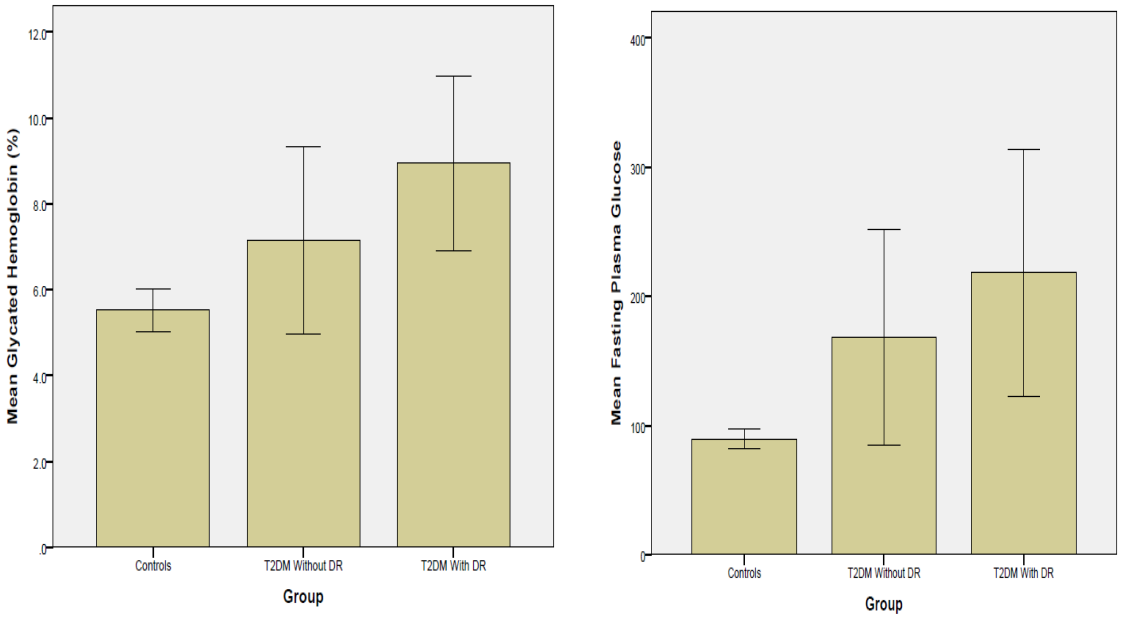
يعرض الجدول (7) والشكل (24) معطيات غلوكوز الدم الصيامي و الخضاب الغلوكوزي. بالنسبة إلى غلوكوز الدم الصيامي يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (218.33± 95.81) تلتها المجموعة الثانية (168.31 ± 83.75) ثم المجموعة الأولى (89.61 ± 7.40) .

وكذلك يُظهر الخضاب الغلوكوزي تبايناً بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (8.94± 2.03) تلتها المجموعة الثانية (7.14 ± 2.18) ثم المجموعة الأولى (5.53 ± 0.50) .

الجدول(7) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لغلوكوز الدّم الصيامي و الخضاب الغلوكوزي بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	FBG			HbA1c		
	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1:الشواهد	89.61	7.40	101-72	5.53	0.50	6.2-4.8
2:T2DM دون DR	168.31	83.75	446-88	7.14	2.18	12-4.5
3: T2DM مع DR	218.33	95.81	512-70	8.94	2.03	13.7-5.9
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

FBG: Fasting Blood Glucose غلوكوز الدم الصيامي. HbA_1C: Glycosylated Hemoglobin الخضاب الغلوكوزي. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل (24) : مقارنة متوسطات غلوكوز الدّم الصيامي و الخضاب الغلوكوزي بين المجموعات المدروسة.

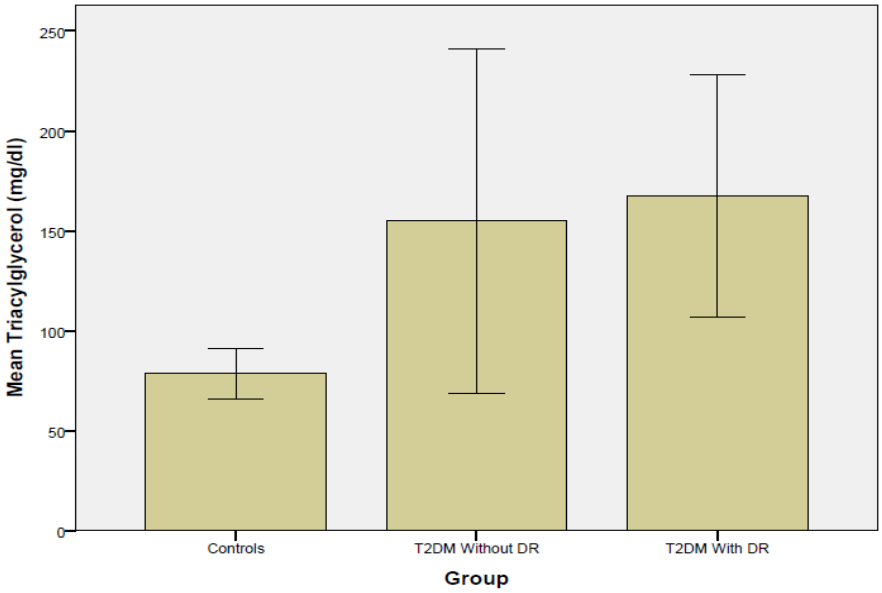
6. ثلاثيات أسيل الغليسرول *Triacylglycerol (TAG)*

يعرض الجدول (8) والشكل (25) معطيات الشحوم الثلاثية، فقد وجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) حيث كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (167.64± 60.53) تلتها المجموعة الثانية (155 ± 86.27) ثم المجموعة الأولى (78.78 ± 12.61) .

الجدول(8): مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة للشّحوم الثلاثيّة بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	TAG		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	78.78	12.61	95-55
2: T2DM دون DR	155	86.27	367-60
3: T2DM مع DR	167.64	60.53	298-95
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

TAG: Triglycerides ثلاثيات أسيل الغليسرول. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل(25) : مقارنة متوسطات الشّحوم الثلاثيّة بين المجموعات المدروسة.

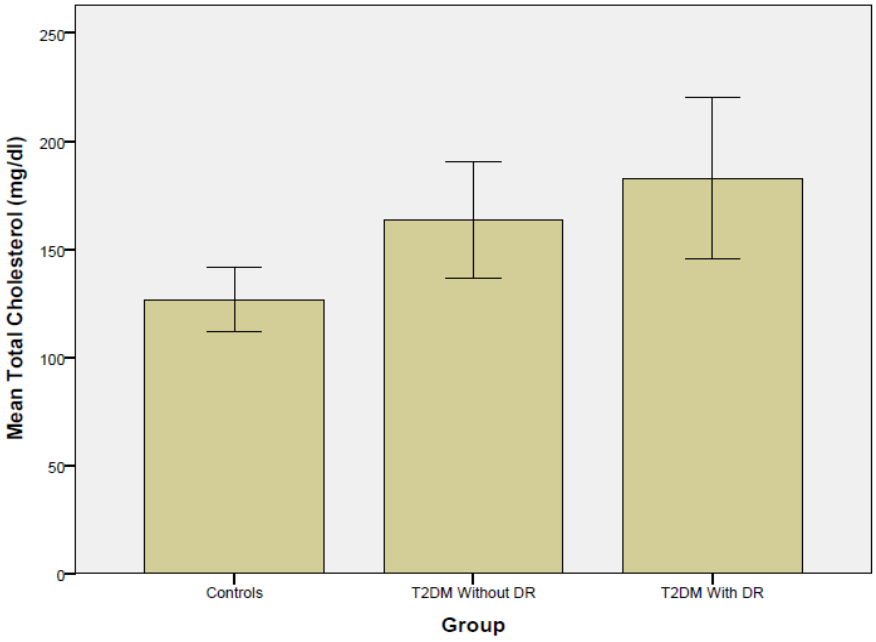
7.الكوليسترول الإجمالي *Total Cholesterol (TC)*

يعرض الجدول (9) والشكل (26) معطيات الكوليسترول الإجمالي، فقد وجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (182.92± 37.21) تلتها المجموعة الثانية (163.78 ± 26.89) ثم المجموعة الأولى (126.67 ± 14.73) .

الجدول(9): مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة للكوليسترول الإجمالي بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	TC		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	126.67	14.73	155-100
2: T2DM دون DR	163.78	26.89	226-120
3: T2DM مع DR	182.92	37.21	300-129
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

TC: Total Cholesterol الكوليسترول الإجمالي. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل(26) : مقارنة متوسطات الكوليسترول الإجمالي بين المجموعات المدروسة.

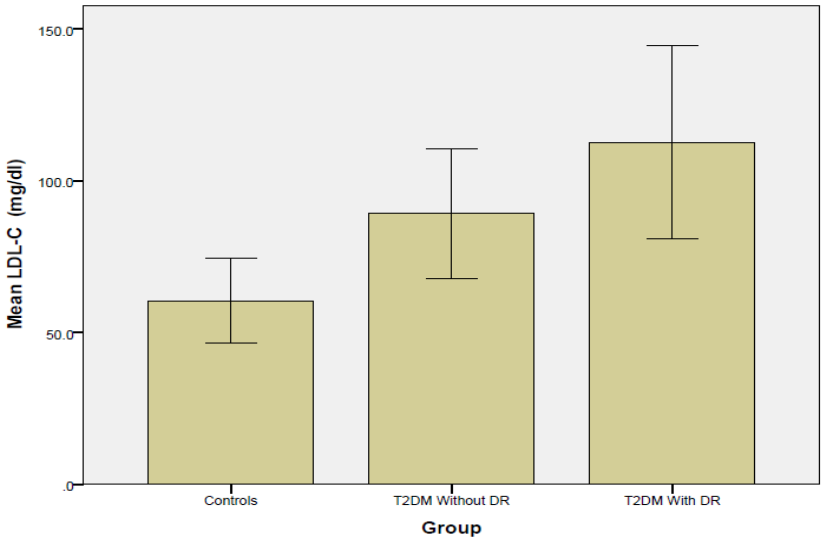
8.كوليسترول البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة *Low Density Lipoprotein (LDL-C)*

يعرض الجدول (10) والشكل (27) معطيات كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة، فقد وجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (112.78 ±31.87) تلتها المجموعة الثانية (89.29 ± 21.35) ثم المجموعة الأولى (60.52 ± 14.03) .

الجدول(10) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لكوليسترول البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	LDL-C		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	60.52	14.03	90.7-37
2: T2DM دون DR	89.29	21.35	133.6-48.2
3: T2DM مع DR	112.78	31.87	196.8-64.3
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل(27) : مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة بين المجموعات المدروسة.

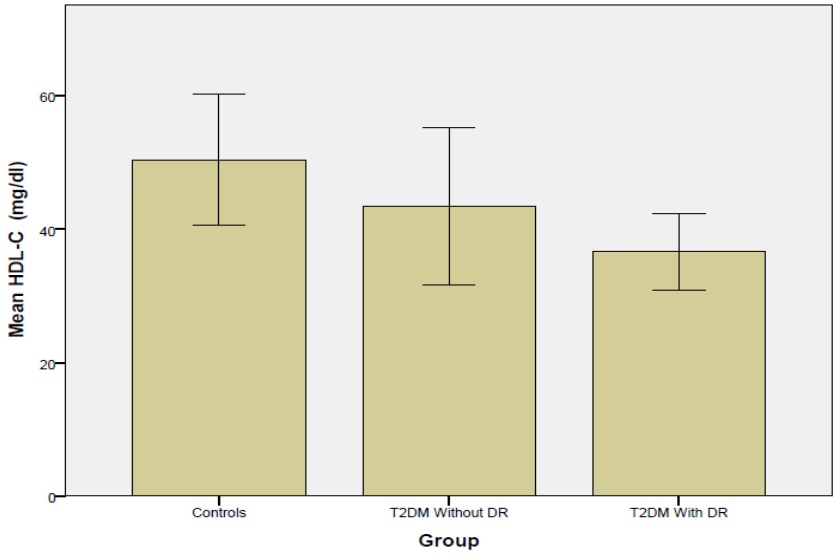
9. كوليسترول البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة *High Density Lipoprotein(HDL-C)*

يعرض الجدول (11) والشكل (28) معطيات كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة، فقد وجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الأولى (50.39 ±9.79) تلتها المجموعة الثانية (43.50 ± 11.80) ثم المجموعة الثالثة (36.61 ± 5.76) .

الجدول(11) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لكوليسترول البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	HDL-C		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	50.39	9.79	76-36
2: T2DM دون DR	43.50	11.80	75-27
3: T2DM مع DR	36.61	5.76	47-23
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل (28) : مقارنة متوسطات كوليسترول البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة بين المجموعات المدروسة.

10. *Non-HDL-C* و نسبة الكوليسترول الإجمالي إلى البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة *TC\HDL-C*

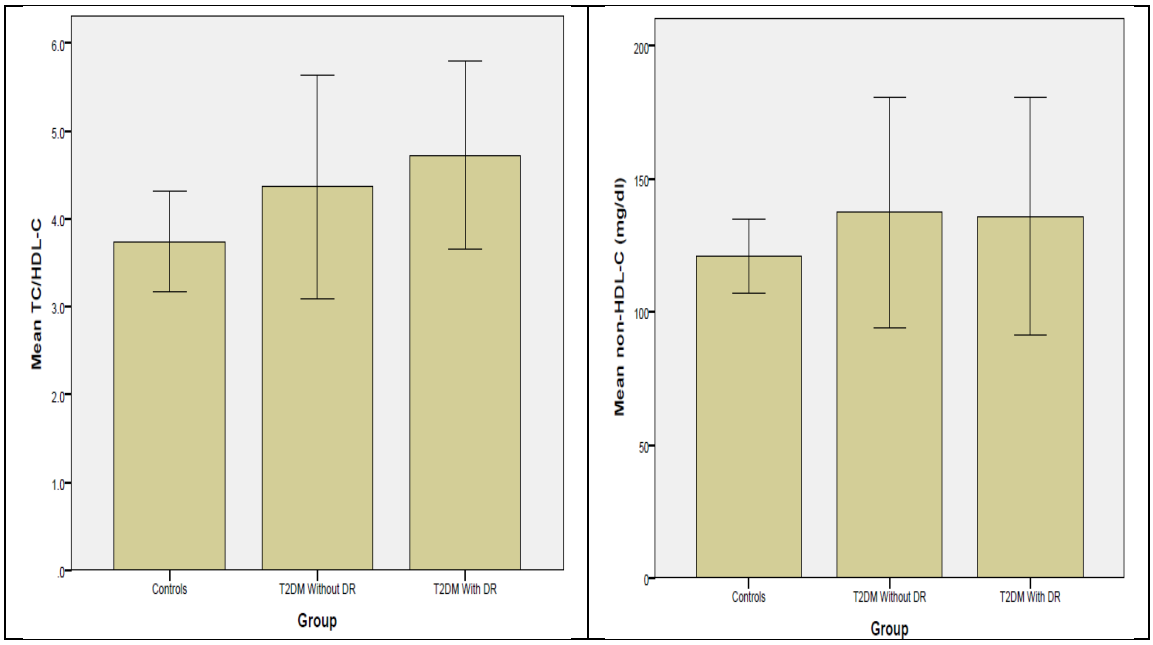
يعرض الجدول (12) والشكل (29) معطيات كوليسترول *Non-HDL* ونسبة TC\HDL-C . بالنسبة إلى كولسترول *Non-HDL* أظهر تحليل الأنوفا عدم وجود فرق يُعتد به إحصائياً بين متوسطات قيمه في المجموعات المدروسة.

أما TC\HDL-C فإنه يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (4.73± 1.07) تلتها المجموعة الثانية (4.37 ± 1.27) ثم المجموعة الأولى (3.74 ± 0.58) .

الجدول(12) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لكوليسترول *Non-HDL-C* ونسبة *TC\HDL-C* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	Non-HDL-C			TC\HDL-C		
	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1:الشواهد	121	13.95	152-100	3.74	0.58	4.9-2.6
T2DM:2 دون DR	137.44	43.32	263-81	4.37	1.27	6.6-2.5
T2DM :3 مع DR	135.98	44.73	254-49	4.73	1.07	6.7-2.4
اعتداد الفرق	غيرمعتد به (أكبر من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. TC: Total Cholesterol الكوليسترول الإجمالي.SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري.
DR: Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل(29) : مقارنة متوسطات Non–HDL–C ونسبة TC\HDL–C بين المجموعات المدروسة.

11. نسبة البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة إلى البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة *LDL-C\HDL-C*ونسبة *Non-HDL-C \ HDL-C*

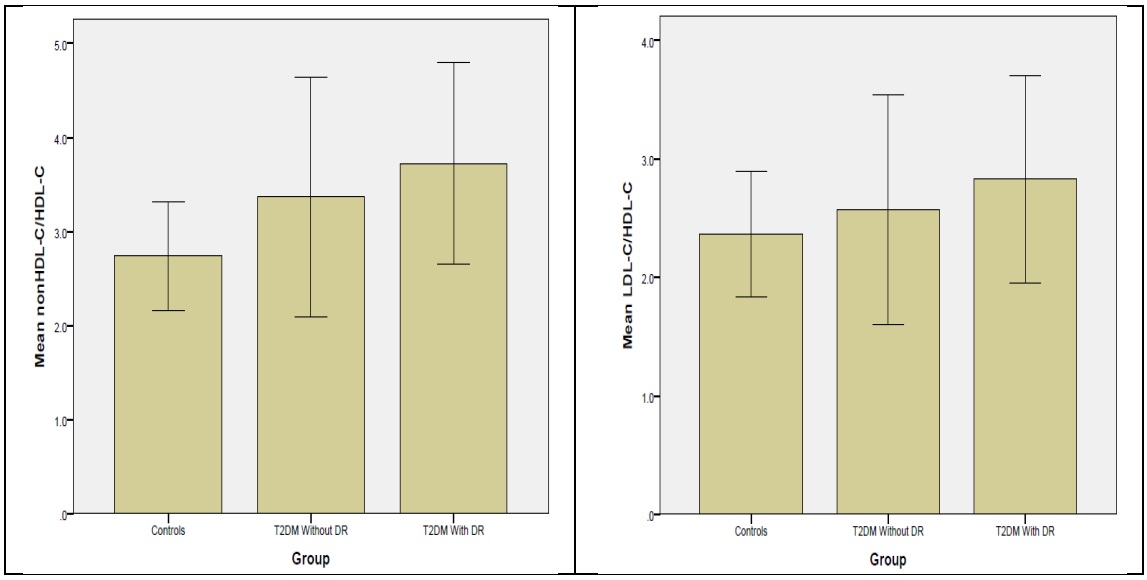
يعرض الجدول (13) والشكل (30) معطيات نسبة LDL–C إلى HDL–C و نسبة Non–HDL–C إلى HDL–C. بالنسبة إلى LDL–C\HDL–C أظهر تحليل الأنوفا عدم وجود فرق يُعتد بـه إحصائياً بين متوسطات قيمه في المجموعات المدروسة.

وكذلك يُظهر Non –HDL–C\HDL–C تبايناً بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد بـه إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) وقد كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (3.73± 1.07) تلتها المجموعة الثانية (3.37 ± 1.27) ثم المجموعة الأولى (2.47 ± 0.58) .

الجدول(13) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لنسب *LDL-C\HDL-C* و*HDL-C* ا*Non-HDL-C* بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	LDL-C\HDL-C			Non-HDL-C\ HDL-C		
	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1:الشواهد	2.37	0.53	3.5-1.4	2.47	0.58	3.9-1.6
2:T2DM دون DR	2.57	0.97	4.6-1.3	3.37	1.27	5.6-1.5
3: T2DM مع DR	2.83	0.88	4.6-1.1	3.73	1.07	5.7-1.4
اعتداد الفرق	غيرمعتد به (أكبر من 0.05)			معتد به (أقل من 0.05)		

HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة.SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل(30) : مقارنة متوسطات نسب LDL-C\HDL-C و HDL-C\ Non-HDL-C بين المجموعات المدروسة.

12. البولة و الكرياتينين *Urea Blood (Ur) & Serum Creatinine(Cr)*

يعرض الجدول (14) معطيات البولة والكرياتينين. بالنسبة إلى البولة يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$) وقد كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (31.03± 10.41) تلتها المجموعة الثانية (29.39 ± 9.11) ثم المجموعة الأولى (24.50 ± 6.10) .

أظهر تحليل الأنوفا عدم وجود فرق يُعتد به إحصائياً بين متوسطات قيم الكرياتينين في المجموعات المدروسة.

الجدول(14) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة للبولة والكرياتينين بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	Ur			Cr		
	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1:الشواهد	24.50	6.10	37-16	0.85	0.13	-0.59 0.99
T2DM:2 دون IHD	29.39	9.11	50-8	0.94	0.30	-0.50 1.50
T2DM :3 مع IHD	31.03	10.41	50-14	0.94	0.23	-0.45 1.50
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			غير معتد به (أكبر من 0.05)		

Ur: Urea البولة. Cr: Creatinine الكرياتينين. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.

13.ناقلة أمين الآلانين و ناقلة أمين الأسبارتات *Alanine Aminotransferase (AST) & Aspartate Aminotransferase (AST)*

يعرض الجدول (15) معطيات ناقلة أمين الآلانين و ناقلة أمين الأسبارتات. بالنسبة إلى ناقلة أمين الآلانين يوجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$) وقد كانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الأولى (17.06± 8.43) تلتها المجموعة الثانية (17.03 ± 8.55) ثم المجموعة الثالثة (12.42 ± 7.26) .

أما ناقلة أمين الأسبارتات فإن تحليل الأنوفا أظهر عدم وجود فرق يُعتد به إحصائياً بين قيم المتوسطات في المجموعات المدروسة.

الجدول(15) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة لناقلة أمين الآلانين و ناقلة أمين الأسبارتات بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	ALT			AST		
	المتوسط	SD	المجال	المتوسط	SD	المجال
1:الشواهد	17.06	8.43	35-8	17.89	5.86	32-8
T2DM:2 دون DR	17.03	8.55	41-2	18.19	5.51	29-7
T2DM :3 مع DR	12.42	7.26	32-0	15.72	5.35	28-5
اعتداد الفرق	معتد به (أقل من 0.05)			غير معتد به (أكبر من 0.05)		

AST: Alanine Aminotransferase ناقلة أمين الآلانين. ALT: Aspartate Aminotransferase ناقلة أمين الأسبارتات. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.

14. الألبومين *Albumin(Alb)*

يعرض الجدول (16) معطيات الألبومين. تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$) إلى عدم وجود تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً.

الجدول(16): مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة للألبومين بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	Alb		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	4.17	0.43	4.79-3.01
2: T2DM دون DR	4.22	0.53	5.10-2.08
3: T2DM مع DR	3.99	0.42	4.95-3.11
اعتداد الفرق (قيمةP)	غير معتد به (أكبر من 0.05)		

Alb: Albumin الألبومين. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.

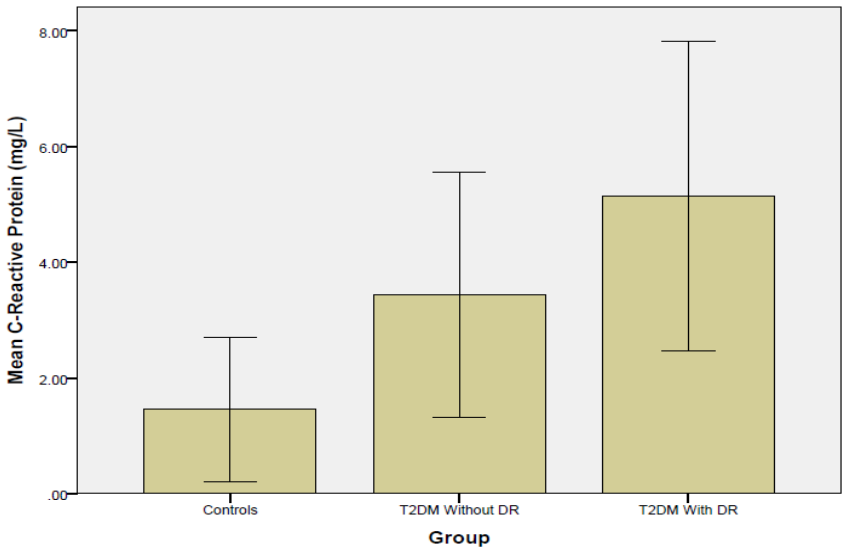
15. البروتين المُتّفاعل C *C-Reactive Protein (CRP)*

يعرض الجدول (17) و الشكل (31) معطيات البروتين المتفاعل C. فقد وجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا ($P<0.05$) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (5.14 ±2.68) تلتها المجموعة الثانية (3.44 ± 2.12) ثم المجموعة الأولى (1.46 ± 1.25) .

الجدول(17) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعيارية للبروتين المُتّفاعل C بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	CRP		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	1.46	1.25	4-0.50
2: T2DM دون DR	3.44	2.12	9.30-0.50
3: T2DM مع DR	5.14	2.68	14-2.50
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

CRP: C-Reactive Protein البروتين المتفاعل C. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل(31) : مقارنة متوسطات CRP بين المجموعات المدروسة.

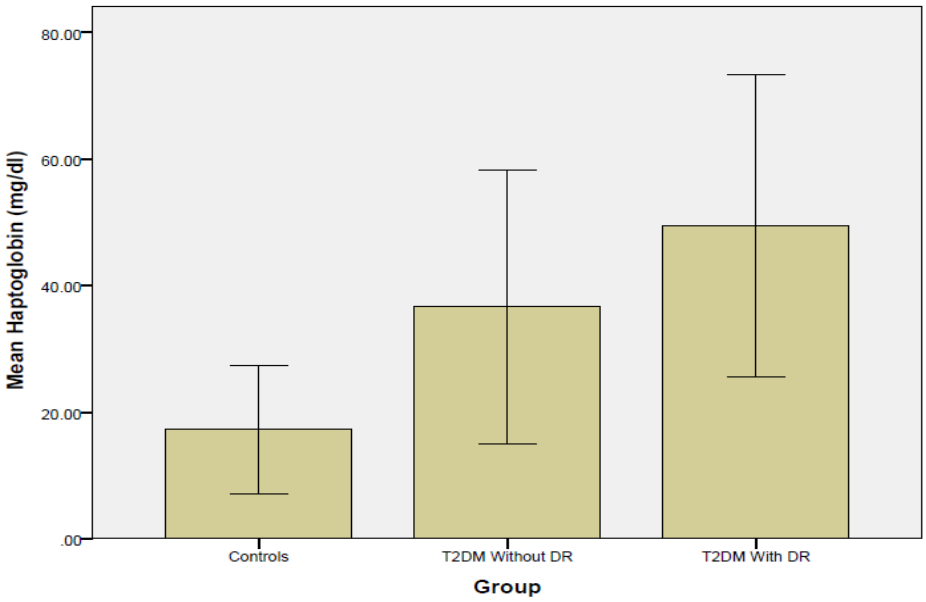
15. هابتوغلوبين المصل *Haptoglobin (Hp)*

يعرض الجدول (18) و الشكل (32) معطيات الهابتوغلوبين. فقد وجد تباين بين المجموعات المدروسة بشكل يُعتد به إحصائياً كما تشير نتائج تحليل الأنوفا (P<0.05) وكانت القيم (متوسط ± انحراف معياري) أعلى في المجموعة الثالثة (49.49 ±23.88) تلتها المجموعة الثانية (36.65 ± 21.68) ثم المجموعة الأولى (17.29 ± 10.16) .

الجدول(18) : مقارنة متوسطات والانحرافات المعياريّة للهابتوغلوبين بين المجموعات المدروسة.

المجموعة	Hp		
	المتوسط	SD	المجال
1: الشواهد	17.29	10.16	39.50-5.10
2: T2DM دون DR	36.65	21.68	86-12.63
3: T2DM مع DR	49.49	23.88	117-25.96
اعتداد الفرق (قيمةP)	معتد به (أقل من 0.05)		

Hp: Haptoglobin الهابتوغلوبين. SD: Standard Deviation الانحراف المعياري. T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus النمط الثاني من الداء السكري. DR : Diabetic Retinopathy اعتلال الشبكية السكري.



الشكل(32) : مقارنة متوسطات Hp بين المجموعات المدروسة.

رابعاً: دراسة متغير الجنس مع المعطيات المخبريّة بين المجموعات الثلاث المدروسة:

يعرض الجدول (19) قيم المتوسطات والانحراف المعياري بالنسبة للجنس في مجموعة الشاهد. يوجد فرق معتد به إحصائياً في البولة عند الذكور مقارنةً مع الإناث. وأيضاً يوجد فرق معتد به إحصائياً في البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة HDL–c عند الإناث مقارنةً مع الذكور.

الجدول (19) قيم المتوسطات و الانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الشاهد.

Females			Males			القياس
المجال	SD	المتوسط	المجال	SD	المتوسط	
59-41	8	51	62-47	5	54	العمر (سنة)
-24.22 25.39	0.50	25.10	-22.20 25.95	1.20	24.13	BMI (كغ/م²)
120-110	5	116	130-110	6	122	SBP (ملم/زئبق)
75 -70	2	71	75-60	5	68	DBP (ملم/زئبق)
101-72	11	88	98-76	6	90	FBS(ملغ/دل)
6.2-4.8	0.6	5.5	6.1-4.8	0.5	5.6	HbA1C (%)
93-62	12	78	95-55	13	79	TAG(ملغ/دل)
145-131	6	136	155-100	16	123	TC (ملغ/دل)
71.4-46.6	10.5	59.8	90.7-37	15.5	60.8	LDL-C (ملغ/دل)
76-45	13	60	54-36	5	47	HDL-C (ملغ/دل)
135-104	12	120	152-100	15	121	Non-HDL-C (ملغ/دل)
4.4-2.6	0.8	3.3	4.9-3.4	0.4	3.9	TC\HDL
2.9-1.4	0.7	2	3.5- 2	0.4	2.5	LDL\HDL
3.4-1.6	0.8	2.3	3.9-2.4	0.4	2.9	Non-HDL\HDL
25-16	4	19	37-17	6	27	Ur(ملغ/دل)
0.93-0.59	0.16	0.76	0.99-0.64	0.10	0.88	Cr(ملغ/دل)
33-10	10	15	35-8	8	18	ALT (IU\L)
21-14	3	16	32-8	7	18	AST (IU\L)
4.63-3.56	0.41	4.20	4.79-3.01	0.46	4.16	Alb (غ/دل)
2.40-0.50	0.81	0.96	4-0.50	1.36	1.65	CRP (ملغ/ل)
-5.36 27.80	8.42	14.69	-5.10 39.50	10.89	18.29	Hp (ملغ/دل)

BMI: Body Mass Index منسب كتلة الجسم. SBP: Systolic Blood Pressure ضغط الدم الانقباضي. DBP: Diastolic Blood Pressure ضغط الدم الانبساطي. FBG: Fasting Blood Glucose غلوكوز الدم الصيامي. HbA1c: Glycosylated Hemoglobin الخضاب الغلوكوزي. TAG : Triglycerides ثلاثيات أسيل الغليسرول. TC : Total Cholesterol الكوليسترول الإجمالي. LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. HDL-C : High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. Ur: Urea البولة. Cr: Creatinine الكرياتينين. ALT: Alanine Aminotransferase ناقلة أمين الآلانين. AST: Aspartate Aminotransferase ناقلة أمين الأسبارتات. Alb: Albumin الألبومين. CRP: C-Reactive Protein البروتين المتفاعل – C. Hp: Haptoglobin الهابتوغلوبين.

يعرض الجدول (20) قيم المتوسطات والانحراف المعياري بالنسبة للجنس في مجموعة الدّاء السّكّري دون إقفار قلبي. يوجد فرق معتد به إحصائيّاً في الوزن والطول عند الذكور مقارنةً مع الإناث. وأيضاً هناك فرق معتد به إحصائيّاً في الشّحوم الثّلاثيّة، *TC\HDL-C* و *non-HDL-C\HDL-C* عند الإناث مقارنةً مع الذكور.

الجدول (20) قيم المتوسطات و الانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة الدّاء السّكّري دون *DR*

Females			Males			
المجال	SD	المتوسط	المجال	SD	المتوسط	القياس
60 -42	5	56	60-41	7	55	العمر (سنة)
-25.39 40.16	3.53	28.66	-23.24 31.89	2.56	27.38	BMI (كغ/م²)
160-120	11	134	150-120	8	132	SBP (ملم/زئبق)
100-70	8	79	90-60	8	77	DBP (ملم/زئبق)
281-91	70	159	446-88	97	178	FBS(ملغ/دل)
12-4.5	2.1	6.5	11-4.6	2.1	7.8	HbA1C (%)
367-60	94	186	250-60	67	124	TAG(ملغ/دل)
217-120	25	163	226-130	29	164	TC (ملغ/دل)
-48.2 125.8	20.6	86.4	-51.8 133.6	22.3	92.2	LDL-C (ملغ/دل)
59-27	11	40	75-32	12	47	HDL-C (ملغ/دل)
246-93	35	143	263-81	51	132	Non-HDL-C (ملغ/دل)
6.4-3.1	1.2	4.8	6.6-2.5	1.2	3.9	TC\HDL
4.2-1.6	0.9	2.8	4.6-1.3	1	2.3	LDL\HDL
5.4-2.1	1.2	3.8	5.6-1.5	1.2	2.9	Non-HDL\HDL
49-20	8	31	50-8	10	28	Ur(ملغ/دل)
1.50-0.50	0.34	0.87	1.50-0.52	0.25	1.01	Cr(ملغ/دل)
41-2	10	16	30-6	7	18	ALT (IU\L)
27-7	5	17	29-10	6	19	AST (IU\L)
5.10-3.69	0.35	4.30	4.80-2.08	0.66	4.14	Alb (غ/دل)
9.30-1.70	2.45	3.63	8.70-0.50	1.78	3.26	CRP (ملغ/ل)
86 -15.60	22.84	37.08	-12.63 85.13	21.12	36.21	Hp (ملغ/دل)

BMI: Body Mass Index منسب كتلة الجسم. SBP: Systolic Blood Pressure ضغط الدم الانقباضي. DBP: Diastolic Blood Pressure ضغط الدم الانبساطي. FBG: Fasting Blood Glucose غلوكوز الدم الصيامي. HbA1c: Glycosylated Hemoglobin الخضاب الغلوكوزي. TAG : Triglycerides ثلاثيات أسيل الغليسرول. TC : Total Cholesterol الكوليسترول الإجمالي. LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. HDL-C : High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. Ur: Urea البولة. Cr: Creatinine الكرياتينين. ALT: Alanine Aminotransferase ناقلة أمين الآلانين. AST: Aspartate Aminotransferase ناقلة أمين الأسبارتات. Alb: Albumin الألبومين. CRP: C-Reactive Protein البروتين المتفاعل – C. Hp: Haptoglobin الهابتوغلوبين.

يعرض الجدول(21) قيم المتوسطات والانحراف المعياري بالنسبة للجنس في مجموعة المرضى السكريين مع اعتلال الشبكية السكري. يوجد فرق معتد به إحصائياً في ALT و AST عند الذكور مقارنةً مع الإناث. وأيضاً يوجد فرق معتد به إحصائياً في العمر، والشحوم الثلاثية، والكوليسترول الإجمالي، والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافةLDL–c ، والبروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة HDL–c، وnon–HDL–c، وTC\HDL–c، وLDL–c\HDL–c و non–HDL–c\HDL–c عند الإناث مقارنةً مع الذكور.

الجدول (21) قيم المتوسطات والانحرافات المعياريّة بالنسبة للجنس في مجموعة المرضى السّكّريين مع *DR*

Females			Males			
المجال	SD	المتوسط	المجال	SD	المتوسط	القياس
60 -54	2	58	60-40	5	55	العمر (سنة)
-24.98 40.63	4.01	29.19	-21.48 35.16	2.96	27.14	BMI (كغ/م²)
170-125	13	140	150-125	8	142	SBP (ملم/زئبق)
95-75	7	85	110-75	9	89	DBP (ملم/زئبق)
343-131	75	231	512-70	105	213	FBS(ملغ/دل)
12.5-7	1.5	8.7	13.7-5.9	2.2	9	HbA1C (%)
298-129	56	198	294-95	59	154	TAG(ملغ/دل)
300-157	48	214	199-129	21	169	TC (ملغ/دل)
196.8-79	38.4	134	-64.3 147.7	23.9	103.4	LDL-C (ملغ/دل)
47-31	5	40	45-23	5	35	HDL-C (ملغ/دل)
254-116	46	173	160-49	34	126	Non-HDL-C (ملغ/دل)
6.7-3.8	1	5.3	5.9-2.4	1	4.5	TC\HDL
4.6 -2	0.9	3.3	4.1-1.1	0.8	2.6	LDL\HDL
5.7-2.8	1	4.3	4.9-1.4	1	3.5	Non-HDL\HDL
50-14	12	30	49-17	10	32	Ur(ملغ/دل)
1.20-0.66	0.17	0.90	1.50-0.45	0.25	0.96	Cr(ملغ/دل)
12-3	3	8	32-0	8	14	ALT (IU\L)
16-7	3	13	28-5	6	17	AST (IU\L)
4.80 -3.11	0.52	3.84	4.95-3.40	0.36	4.05	Alb (غ/دل)
-2.90 10.40	2.71	5.66	14 -2.50	2.68	4.91	CRP (ملغ/ل)
-27.17 102.75	27.45	56.45	-25.96 117	22.04	46.43	Hp (ملغ/دل)

BMI: Body Mass Index منسب كتلة الجسم. SBP: Systolic Blood Pressure ضغط الدم الانقباضي. DBP: Diastolic Blood Pressure ضغط الدم الانبساطي. FBG: Fasting Blood Glucose غلوكوز الدم الصيامي. HbA1c: Glycosylated Hemoglobin الخضاب الغلوكوزي. TAG : Triglycerides ثلاثيات أسيل الغليسرول. TC : Total Cholesterol الكوليسترول الإجمالي. LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. HDL-C : High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. Ur: Urea البولة. Cr: Creatinine الكرياتينين. ALT: Alanine Aminotransferase ناقلة أمين الآلانين. AST: Aspartate Aminotransferase ناقلة أمين الأسبارتات. Alb: Albumin الألبومين. CRP: C-Reactive Protein البروتين المتفاعل – C. Hp: Haptoglobin الهابتوغلوبين.

خامساً: دراسة علاقة الارتباط بين الهابتوغلوبين والقياسات الأخرى في مجموعات الدراسة

يعرض الجدول (22) نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين والقياسات الأخرى في مجموعات البحث الثلاث. فقد أظهرت النتائج المبينة في الجدول (22) بأن هنالك ارتباط معتد به إحصائياً بين الهابتوغلوبين و CRP فقط في كل من مجموعة الشّاهد، ومجموعة الدّاء السّكّري دون اعتلال شبكيّة ومجموعة الدّاء السّكري مع اعتلال شبكيّة.

الجدول (22) : نتائج دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين والقياسات الأخرى (قيمة معامل الارتباط لبيرسون (r) وقيمة الاحتمالية *P*) في المجموعات المدروسة.

القياس	مجموعة الشاهد		مجموعة مرضى السكري دونDR		مجموعة مرضى السكري مع DR	
العدد	18		36		36	
	قيمة r	قيمة P	قيمة r	قيمة P	قيمة r	قيمة P
العمر(سنة)	0.24	0.33	0.23	0.18	0.23	0.18
BMI((كغ/م²)	0.19	0.44	0.26	0.13	0.26	0.13
SBP (ملم/زئبق)	0.35	0.16	0.17	0.32	0.17	0.32
DBP (ملم/زئبق)	0.07	0.79	0.19	0.27	0.19	0.27
FBS(ملغ/دل)	0.28	0.26	0.03	0.86	0.03	0.86
HbA1C (%)	-0.03	0.89	-0.05	0.78	-0.05	0.78
TAG(ملغ/دل)	0.20	0.43	-0.21	0.20	-0.22	0.20
TC (ملغ/دل)	-0.27	0.28	0.00	1	0.00	1
LDL-C(ملغ/دل)	-0.06	0.81	0.12	0.49	0.12	0.49
HDL-C(ملغ/دل)	-0.36	0.14	-0.18	0.28	-0.18	0.28
Non-HDL-C (ملغ/دل)	-0.10	0.70	-0.07	0.66	0.07	0.66
TC\HDL	0.20	0.43	0.03	0.84	0.03	0.84
LDL\HDL	0.15	0.57	0.08	0.66	0.08	0.66
Non-HDL\HDL	0.20	0.43	0.03	0.84	0.03	0.84
Ur(ملغ/دل)	0.66	0.00	-0.22	0.20	-0.22	0.20
Cr(ملغ/دل)	-0.28	0.27	-0.19	0.27	-0.19	0.27
ALT (IU\L)	0.11	0.65	0.06	0.73	0.06	0.73
AST (IU\L)	0.06	0.80	-0.01	0.96	-0.01	0.96
Alb (غ/دل)	-0.62	0.01	0.15	0.37	0.15	0.37
CRP (ملغ/ل)	0.94	0.00	0.96	0.00	0.96	0.00

BMI: Body Mass Index مئسب كتلة الجسم. SBP: Systolic Blood Pressure ضغط الدم الانقباضي. DBP: Diastolic Blood Pressure ضغط الدم الانبساطي. FBG: Fasting Blood Glucose غلوكوز الدم الصيامي. HbA1c: Glycosylated Hemoglobin الخضاب الغلوكوزي. TAG : Triglycerides ثلاثيات أسيل الغليسرول. TC : Total Cholesterol الكوليسترول الإجمالي. LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. HDL-C : High-Density Lipoprotein Cholesterol كوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة. Ur: Urea البولة. Cr: Creatinine الكرياتينين. ALT: Alanine Aminotransferase ناقلة أمين الآلانين. AST: Aspartate Aminotransferase ناقلة أمين الأسبارتات. Alb: Albumin الألبومين. CRP: C-Reactive Protein البروتين المتفاعل – C. Hp: Haptoglobin الهابتوغلوبين.

المناقشة

يُعد اعتلال الشّبكيّة السّكري اختلاطاً شائعاً للدّاء السّكري، وهو يُعبّر عن التّظاهر العيني لأذيّة الأعضاء النّهائيّة الحاصلة في سياق الدّاء السّكري.[39] نتيجةً لذلك فإنّ من الأهميّة إيجاد طرائق لتأخير حدوث هذا الاختلاط من خلال محاولة فهم عوامل الاختطار ودراستها وتدبير العوامل القابلة للعكس منها ومعالجتها. ومن أهم عوامل الاختطار هذه: عوامل غير قابلة للتعديل مثل مدة الإصابة بالداء السكري ؛ عوامل قابلة للتعديل كارتفاع سكر الدم وارتفاع ضغط الدم واضطراب شحميات الدم والبدانة. فضلاً عن عوامل اختطار أخرى كالالتهاب والهرمونات الاستقلابية والعوامل الوراثية والكرب الأكسدي. [43,44] يُعد الكرب الأكسدي سبباً أساسيّاً لحدوث *(DR)* ، حيث تُعد شبكيّة العين من أكثر الأعضاء عُرضةً للأذيّة الأكسديّة، ويعود ذلك لكون استهلاك الأوكسجين واستقلاب الغلوكوز أعلى في هذا الجزء من العين.[70] حيث يكون لمُشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* دوراً مهمّاً في الآليات الإمراضيّة لاعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* بما في ذلك تنشّؤ الأوعية والالتهاب.[79] يُعد اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* أحد تظاهرات الالتهاب المزمن منخفض الدّرجة، حيث تؤثّر عوامل مختلفة مثل السّيتوكينات الالتهابيّة والكريّات البيضاء على الشّبكيّة وتكون مسؤولة عن تلفها.[50] ورغم المحاولات لضبط عوامل الاختطار السّابقة للوقاية من اعتلال الشّبكيّة السّكري، إلّا أنّها لاتزال مسبّباً مهمّاً لترقّي هذا الاعتلال. لذا كان من المهم البحث عن عوامل اختطار أخرى تؤهّب لتطوّره، وتسهم في تحديد الشّريحة المتوقّع حدوث المرض لديها لإجراء المسح الدّوري والتّحري المبكّر لهذا الاختلاط من ناحية ومنع حدوث هذا الاختلاط من ناحية أخرة من خلال تدبير هذه العوامل. ومن هذه العوامل الدّور المحتمل لتبدّلات مستويات الهابتوغلوبين في المصل.

إلى جانب قدرة الهابتوغلوبين *(Hp)* المُضادة للأكسدة، أثبتت الدراسات أنه يمارس دوراً مباشراً على التكّون الوعائي.[109] بالإضافة إلى دوره في الفعاليّة المناعيّة والالتهابيّة وتنظيمها من خلال دوره المُضاد للالتهاب.[104]

بداية تم التحقق من وجود توافق مجموعات الدراسة من حيث العمر والجنس. حيث لم يلاحظ أي فرق معتد به احصائيا بين متوسطات أعمار المجموعات المدروسة وكذلك الأمر بالنسبة للجنس لم يكن هناك تباين مهم احصائيا بين الذكور والإناث بين مجموعات الدراسة.

أما بالنسبة لمدة الإصابة فكان هناك أهمية احصائية حيث كانت قيمة *(P<0.05)* بين مجموعتي الداء السكري مع اعتلال شبكية سكري ودونه. حيث تزداد شدّة اعتلال الشّبكيّة السّكري مع ازدياد مدّة الدّاء. ويعود ذلك إلى التّبدلّات الاستقلابيّة طويلة الأمد في الجملة الوعائيّة للشّبكيّة. حيث يتم استقلاب الفائض من الغلوكوز عبر مسار السوربيتول ممّا يؤدّي إلى حدوث الكرب الاستقلابي في خلايا الأوعية الدّمويّة، ويُضعف من قدرة الخلايا على ضبط الجذور الحرّة. كما يفعّل فرط الغلوكوز مسار البروتين كيناز C والارتباط الغليكوزيلي غير الأنزيمي للبروتينات المختلفة ممّا يجعلها غير وظيفيّة. [157]

توحي نتائج الدراسة الحالية أن الهابتوغلوبين عامل اختطار لتطور اعتلال الشبكية السكري حيث ارتفعت قيمه المصلية بشكل مهم احصائيا في مجموعة مرضى الداء السكري مع اعتلال الشبكية السكري مقارنة بباقي مجموعات الدراسة.

حيث أظهرت الدراسة الحالية أن متوسط الهابتوغلوبين لدى مجموعتي الداء السكري دون اعتلال ومعه أعلى مقارنة مع مجموعة الشاهد، ومتوسط الهابتوغلوبين في مجموعة الداء السكري مع اعتلال أعلى مقارنة مع مجموعة الداء السكري دون. ويوجد فرق معتد به احصائيا *(P<0.05)* في الهابتوغلوبين بين مجموعة الداء السكري دون اعتلال مقارنة مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الداء السكري مع اعتلال مقارنة مع مجموعتي الشاهد والداء السكري دون اعتلال.

وتوافقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة أجريت عام *(2012 من قبل .Dr.Satinder Kaur....et al)* ، حيث بيّنت نتائجهم ارتفاعاً مهمّاً احصائيّاً في مستويات هابتوغلوبّين المصل *(HP)* لدى مجموعتي مرضى الدّاء السّكري مع أو بدون اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* مقارنةً مع مجموعة الشّواهد *(P<0.05)* . وفسّروا ذلك، بارتفاع المستويات المصليّة للهابتوغلوبّين *(HP)* كنتيجةً وسبباً لاعتلال

الشّبكيّة السّكّري *(DR)* . تزداد القيم المصليّة للهابتوغلوبّين *(HP)* نتيجةً لدوره في الوقاية من الأذيّة الأكسديّة الّتي تسهم في حدوث مضاعفات الأوعية الدّمويّة. حيث يمتلك الهابتوغلوبّين *(HP)* دوراً مهمّاً في تأمين وقاية ضد الكرب الأكسدي النّاجم عن الخضاب ولكن المستويات المرتفعة منه كأحد بروتينات الطّور الحاد يمكن أن تزيد من لزوجة المصل والّتي لها تأثيراً مهمّاً في الأذيّة الوعائيّة الدّمويّة، وبالتّالي قد يكون الهابتوغلوبّين *(HP)* سبباً لحدوث اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* . نتيجةً لذلك، قد يكون التّركيز المرتفع للهابتوغلوبّين *(HP)* مؤشّراً جيّداً لظهور مضاعفات الأوعية الدّمويّة الدّقيقة في الدّاء السّكري بمافيها اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* .[157]

كما توافقت هذه النّتائج كذلك الأمر مع الدّراسة الّتي أُجريت *(1996 من قبل M.Rema.....et al.)* ، حيث أظهرت النّتائج ارتفاعاً مهمّاً إحصائيّاً في كلّ من مجموعتي اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* المنمّ وغير المنمّ مُقارنةً مع مجموعتي الشّواهد والدّاء السّكّري دون اعتلال شبكيّة *(DM) (P<0.01)* . تمّ توضيح السّبب من خلال ممارسة الهابتوغلوبّين *(HP)* تأثيره في حدوث اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* عبر التّبدلات الّتي يحدثها في لزوجة المصل نتيجةً لارتفاع مستوياته في سياق الدّاء السّكري.[170]

قد يعود ارتفاع المستويات المصليّة للهابتوغلوبّين *(HP)* في سياق الداء السكري أيضاً إلى نقص الأنسولين، فالأنسولين بحد ذاته مثبّط لتخليق بروتينات الطور الحاد في الحالة الطبيعية. ولكن في الداء السكري تزداد استجابة الطّور الحاد بسبب نقص الأنسولين نتيجةً لحدوث تلقيم راجع إيجابي، حيث تزيد مقاومة الأنسولين المُحفّزة بالسّيتوكين من استجابة الطّور الحاد عبر زيادة تخليق بروتينات الطور الحاد بما فيها الهابتوغلوبّين *(HP)* . بالإضافة إلى دور الأنسجة الشّحميّة تحت الجلد وفي البطن والّتي تعد مصدراً رئيسيّاً لإنتاج الإنترلوكين-6 *(IL-6)* والّذي بدوره يُحفّز الكبد لتخليق الهابتوغلوبّين *(HP)* .[171] تتداخل التراكيز المتزايدة للإنترلوكين-6 *(IL-6)* وكذلك عامل النّخر الورمي-α *(TNF-α)* المرتبطة بالبدانة والداء السكري من النمط الثاني مع عمل الأنسولين عن طريق تثبيط إشارة الأنسولين. فالأنسولين

يمارس تأثيراً مضاداً للالتهابات على المستوى الخلوي والجزيئي. حيث يمنع انقطاع توصيل إشارة الأنسولين التّأثير المضاد للالتهاب للأنسولين.[172]

يمكن تفسير هذا الارتفاع في القيم المصليّة للهابتوغلوبين *(HP)* ، عن دوره في الحدثية الالتهابية كأحد بروتينات الطور الحاد، والتي يتم تحفيز زيادة تخليقها عبر السيتوكينات الالتهابية في سياق الحالة الالتهابية المزمنة منخفضة الدرجة للداء السكري. بالإضافة إلى دوره المضاد للأكسدة عبر ارتباطه مع الخضاب الحر وانقاص الأذية الأكسدية الناتجة عن الحديد المتحرر من الخضاب الحر.[173]

وتماثل ارتفاع القيم المصلية لبروتين المتفاعل-C *(CRP)* في دراستنا مع الهابتوغلوبين *(HP)* ، حيث أظهرت الدراسة الحالية وجود فرق معتد به احصائيا ($P<0.05$) في البروتين المتفاعل-C *(CRP)* بين مجموعة الداء السكري دون اعتلال مقارنة مع مجموعة الشاهد، وبين مجموعة الداء السكري مع اعتلال مقارنة مع مجموعتي الشاهد والداء السكري دون اعتلال. توافقت نتائج البروتين المتفاعل-C *(CRP)* كذلك الأمر مع نتائج الدراسة *(Dr.Satinder Kaur....et al. من قبل 2012)* حيث ازدادات المستويات المصليّة البروتين المتفاعل-C *(CRP)* لدى مرضى اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* مقارنة بمجموعتي الشّواهد والدّاء السّكري دون اعتلال شبكيّة *(DM) (P<0.05)* . تشير المستويات المصليّة المرتفعة من البروتين المتفاعل-C *(CRP)* إلى وجود التهاب منخفض الدّرجة وهي علامة مستقلّة للأمراض الوعائيّة الدّمويّة في سياق الدّاء السّكري. حيث يتم تخليق البروتين المتفاعل-C *(CRP)* في خلايا الكبد استجابة للسّيتوكينات الّتي يتم إطلاقها من موقع الالتهاب. يرتبط ازدياد الفعّاليّة الالتهابيّة في اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* ، كما يتضّح من خلال ازدياد المستويات المصليّة للبروتين المتفاعل-C *(CRP)* ، مع ضعف بطانة الأوعية الدّمويّة. ويُفسّر ذلك، بأنّ *(CRP)* لايُعد علامة التهابيّة فقط ولكنّه يُساهم في إمراضيّة الأوعية الدّمويّة. حيث يُحفّز تفعيل المتمّمة ومنه تلف الأنسجة.[157] حيث يحرض البروتين المتفاعل-C *(CRP)* التفاعل بين الخلايا البطانيّة والكريات البيضاء مما يحرض خلل وظيفة الخلايا البطانية والتي تعتبر أيضاً من آليات اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* .[174,175] من المحتمل كذلك

أن يحرض ارتفاع البروتين المتفاعل-C *(CRP)* ، التنكس العصبي في الشبكية عبر تحريض إنتاج طلائع الالتهاب و مشتقّات الأوكسجين التّفاعليّة *(ROS)* مما يحرض الاستماتة الخلوية للخلايا العصبية التي تشكل إحدى آليّات اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* .[176]

وعن دراسة الارتباط بين الهابتوغلوبين *(HP)* والقياسات الأخرى في مجموعات البحث الثلاثة. فقد أظهرت النتائج ارتباطاً معتداً به إحصائياً بين الهابتوغلوبين *(HP)* و البروتين المتفاعل-C *(CRP)* فقط في كل من مجموعة الشّاهد، مجموعة الدّاء السّكّري دون اعتلال شبكيّة ومجموعة الدّاء السّكري مع اعتلال الشبكيّة السّكّري.

ويفسر هذا الارتباط بين الهابتوغلوبين *(HP)* و البروتين المتفاعل-C *(CRP)* في مجموعات الدراسة الثلاثة ، حيث في مجموعة الشاهد يعزى الارتباط بينهما إلى وجود تراكيز منخفضة ضمن المجال المرجعي لبروتينات الطور الحاد في الحالة الطبيعية. [158] ويشير الارتباط بينهما في المجموعات الأخرى إلى وجود التهاب جهازي مزمن منخفض الشدة، يعرف أيضا بالالتهاب الاستقلابي، والذي يعد جزءا أساسيا من الآلية الإمراضية للنمط الثاني من الداء السكري. فهو ينشأ نتيجة لزيادة تحرر السيتوكينات ماقبل الالتهابية في الدوران والتي تسهم في إفرازها الخلايا الشحمية المتضخمة، إضافة إلى الخلايا المناعية المتوضعة في النسيج الشحمي المترافقة مع البدانة في سياق الداء السكري.[12]

كما أظهرت دراستنا وجود فرق معتد به إحصائياً في الضغط الانقباضي، والضغط الانبساطي، والغلوكوز الصيامي، والخضاب الغلوكوزي، والكوليسترول الإجمالي، والبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة *LDL-c* ، بين مجموعة الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري مقارنةً مع مجموعة الشواهد، و بين مجموعة الداء السكري مع اعتلال شبكية سكري بشكل عام (غير المنمّ و المنمّ) مقارنةً مع مجموعتي الشواهد والداء السكري دون اعتلال شبكية سكري. ويوجد فرق معتد به إحصائياً في البولة، بين مجموعة الداء السكري مع اعتلال شبكية سكري مقارنةً مع مجموعة الشواهد. وأيضاً يوجد فرق معتد به إحصائياً في منسب كتلة الجسم والشحوم الثلاثية بين مجموعتي الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري ومع اعتلال الشبكية

السكري مقارنةً مع مجموعة الشواهد. وبالنسبة للبروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة فإنه يوجد فرق معتد به إحصائياً بين مجموعة الشواهد مقارنةً مع مجموعتي الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري و مع اعتلال الشبكية السكري، و بين مجموعة الداء السكري دون اعتلال شبكية سكري مقارنةً مع مجموعة الداء السكري مع اعتلال شبكية سكري.

وممّا سبق، يبرز دور الالتهاب المزمن كوسيط محتمل لاعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* ، وقد يؤدّي مُعايرة العلامات الالتهابيّة مثل *(HP)* إلى تحديد المرضى المُعرّضين لخطورة عاليّة لتطوّر اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* . وارتفاع قيمه بشكل عام في الدّاء السّكّري *(DM)* وفي اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* بشكل خاص يمكن عدّه كمشعر تنبّؤي لتطور اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* عند هؤلاء المرضى.

نقاط القوّة: الدّراسة الحاليّة (وفقاً لنتائج ماتمّ البحث عنه من قبلي) من الدّراسات القليلة الّتي تمّ دراستها والبحث عنها عالميّاً؛ والأولى في سوريا وفي الوطن العربي الّتي درست المستويات المصليّة للهابتوغلوبّين *(HP)* كمشعر تنبّؤي لترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* ، ودرست الارتباط بين الهابتوغلوبّين *(HP)* وعوامل اختطار هذا الاعتلال.

الاستنتاجات

توحي نتائج هذه الدراسة بأنه:

1-يترافق النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(DM)* مع زيادة المستويات المصليّة للواصمات الالتهابيّة (البروتين المُتّفاعل-C *(CRP)* والهابتوغلوبين (*Hp*)) .

2-يترافق النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(DM)* مع اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* مع زيادة المستويات المصليّة للواصمات الالتهابيّة (البروتين المُتّفاعل-*C (CRP)* والهابتوغلوبين (*Hp*)) .

3-المستويات المصليّة للواصمات الالتهابيّة (البروتين المُتفاعل-*C (CRP)* والهابتوغلوبين (*Hp*)) أعلى لدى المرضى المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري *(DM)* مع *اعتلال الشّبكيّة السّكري (DR)* مقارنةً مع المرضى المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* دون *اعتلال الشّبكيّة السّكري (DR)* .

4-يوجد ارتباط مُعتد به إحصائيّاً بين الهابتوغلوبين *(Hp)* والبروتين المُتّفاعل-C *(CRP)* لدى المصابين بالدّاء السّكّري *(DM)* مع أو بدون اعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* .

5- الهابتوغلوبين *(Hp)* مشعر تنبّؤي لترقّي اعتلال الشّبكيّة السّكّري *(DR)* .

التوصيات

1-يمكن اعتبار الهابتوغلوبين *(Hp)* كعامل اختطار مؤهب لتطور اعتلال الشّبكيّة لدى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري.

2-التّوصية لأطبّاء (الدّاخلية-الغدد الصم) لإجراء اختبارات المسح الدّوري للهابتوغلوبّين *(HP)* ، باعتباره مُشعراً تنبؤيّاً لاعتلال الشّبكيّة السّكري *(DR)* .

- القيام بدراسات لتقييم دور وعلاقة النّمط الظاهري والجيني للهابتوغلوبين *(Hp)* في تطور اعتلال الشبكية السكري لدى السّكّريين عند السّوريّن.

الملاحق

الملحق (1) : الموافقة المستنيرة.

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

(مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع اعتلال الشبكية السكري ودونه)

أنا الطبيبة فرح بديع عاروض، طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الطّب المخبري في كلية الطّب – جامعة دمشق، أنفّذ هذا البحث الذي يهدف إلى **استقصاء وجود تبدلات في مستويات الهابتوغلوبين لدى النّمط الثّاني من الدّاء السّكّري ؛ وتحرّي العلاقة بين مستويات الهابتوغلوبين واعتلال الشبكية.**

ويتضمن هذا البحث الحصول على عينة دم وإجراء اختبارات كيميائيّة (غلوكوز الدّم ؛ الخضاب السّكّري *(HbA1c)*؛ ثلاثيات أسيل الغليسرول *(TAG)* ؛ الكوليسترول الإجمالي؛ وكوليسترول البروتينات الشّحمية منخفضة الكثافة *(LDL-C)*؛ وكوليسترول البروتينات الشّحمية مرتفعة الكثافة *(HDL-C)* ؛ والبولة ؛ والكرياتينين؛ وناقلة أمين الآلانين *(ALT)*؛ وناقلة أمين الأسبارتات *(AST)*؛ الألبومين؛ وقياس البروتين المُتّفاعل *C(CRP)* والهابتوغلوبين) .

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلّقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً أنّ هذه المعلومات ضروريّة لمتابعة حالتكم الصحيّة، وأودُّ أن أؤكّد أن هذه المعلومات ستبقى سريّة ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقاماً دون ذكر أسماء). وكذلك أتعهّد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

نحيطكم علماً بأنه لا توجد أية مخاطر غير اعتياديّة يمكن أن تنجم عن مشاركتكم في هذه الدراسة وأن مشاركتكم ربما تُسهم في المستقبل في تحسين إمكانيّة تشخيص الحالة التي تعانون منها وتحسين رعايتها الصحيّة.

كما أودُّ أن أُشير إلى أن المُشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أيّة تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفضه المُشاركة ليس له أيّة تبعات، ولن يتأثر حقه بالعنايّة الطبيّة اللازمة. وعليه فالمشاركة ليست إلزاميّة ولك الحريّة الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

<u>الموافقة على المشاركة</u>

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مُشاركاً في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

التاريخ / / الرقم المتسلسل للمشارك

التوقيع

الملحق (2) : الاستبانة

استبيان مريض أُعدَّ لمشروع بحث بعنوان:

دراسة مستويات هابتوغلوبين المصل عند عيّنة من السّوريّين المصابين بالنّمط الثّاني من الدّاء السّكّري مع اعتلال الشبكية السكري ودونه

المعلومات الشخصية :

الاسم :	**العادات (تدخين\ كحول):**
العمر :	**رقم الإضبارة :**
الجنس :	**الهاتف :**

منسب كتلة الجسم :

الوزن(كغ):	**الطول(م):**	**BMI(Kg\m^2):**

الضغط الشرياني :

الانقباضي (مم زئبقي):	**الانبساطي (مم زئبقي):**

الدّاء السّكّري :

المدة	
المعالجة	
الاختلاطات	

أمراض مرافقة :

التحاليل المخبريّة :

اختبارات السّكّري :

غلوكوز الدم (ملغ\dl) :	**الخضاب الغلوكوزي (%):**

اختبارات الشّحميات :

TAG (mg\dl) :	**LDL-C (mg\dl):**
Total- C (mg\dl):	**HDL-C (mg\dl):**

وظائف الكلية :

البولة (ملغ\dl) :	**الكرياتينين (ملغ\dl):**

وظائف الكبد :

ALT (IU\L):	**AST (IU\L):**	**الألبومين(غ\dl):**

CRP (مكغ\ مل) :		**الهابتوغلوبين(مغ\dl)**	

المراجع:

1- Bakkar M M, Haddad M F, and Gammoh Y S. Awareness of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan, Diabetes MetabSyndrObes. **2017**; 10: 435–441.
2-Abdulfatai B, Olusegun A , and Lateefat B. . Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends, Oman Med J. **2012** Jul; 27(4): 269–273.
3-Shih-Chun Yang, Ching-Yun Hsu, Wei-Ling Chou 5, Jia-You Fang and Shih-Yi Chuang. Bioactive Agent Discovery from the Natural Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes Rat Model. Molecules 2020, 25, 5713; doi:10.3390/molecules25235713.
4-Cho NH1, Shaw JE2, Karuranga S3, Huang Y4, da Rocha Fernandes JD5, Ohlrogge AW6, Malanda B7. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr; 138:271-281.

5- Boutayeb A, Lamlil M E N, Boutayeb W, Maamri A, Ziyyat A, and Ramdani N. The rise of diabetes prevalence in the Arab region, Open Journal of epidemiology, 2012, 2, 55-60.

6-Meo S A, Usmani A M , and Qalbani E .Prevalence of type 2 diabetes in the Arab world: impact of GDP and energy consumption, Eur Rev Med Pharmacol Sci.2017 Mar;21(6):1303-1312.

7-L K Mahan, J L Raymond. Food&The Nutrition Care Process, Krause's 14th edition, Elsevier 2017, 587-617.

8-American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S13-S27. Available at:http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13
9-American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S15–S33. Available at: https://doi.org/10.2337/dc21-S002
10- American Diabetes Association.Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2014 Jan; 37(Supplement 1): S81-S90.
11-Nassim Dali-Youcef, Mustapha Mecili, Roméo Ricci & Emmanuel Andrès. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. Annals of Medicine, 2013; 45: 242–253. © 2013 Informa UK, Ltd. ISSN 0785-3890. DOI: 10.3109/07853890.2012.705015 print/ISSN 1365-2060 online.
12-Unai Galicia-Garcia, Asier Benito-Vicente, Shifa Jebari, Asier Larrea-Sebal,Haziq Siddiqi, Kepa B. Uribe, Helena Ostolaza and César Martín.Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6275; doi:10.3390/ijms21176275.
13-Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity . Nat Rev Immunol. 2006; 6: 772‑ 83.
14-Garry Egger, and John Dixon. Obesity and chronic disease: always offender or often just accomplice? British Journal of Nutrition (2009), 102, 1238–1242 doi:10.1017/S0007114509371676. q The Authors 2009.
15-Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue . FEBS J. 2009 ; 276 : 5738 ‑ 46 .
16- Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. Annu Rev Pathol. 2011; 6: 275‑ 97.
17- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and infl ammation . J Clin Invest. 2008; 118: 2992‑ 3002.

18- H alberg N , K han T , T rujillo M E, W ernstedt-Asterholm I , A ttie A D, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fi brosis and insulin resistance in white adipose tissue . Mol Cell Biol. 2009 ; 29 : 4467 ‑ 83 .
19- Alina Kuryłowicz * and Krzysztof Ko´zniewski. Anti-Inflammatory Strategies Targeting Metaflammation in Type 2 Diabetes. Molecules 2020, 25, 2224; doi:10.3390/molecules25092224.
20- Müller, M.J.; Lagerpusch, M.; Enderle, J.; Schautz, B.; Heller, M.; Bosy-Westphal, A. Beyond the body mass index: Tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. Obes. Rev. 2012, 13 (Suppl. 2), 6–13. [CrossRef]
21- Zraika, S.; Dunlop, M.; Proietto, J.; Andrikopoulos, S. E_ects of free fatty acids on insulin secretion in obesity. Obes. Rev. 2002, 3, 103–112. [CrossRef]
22- Burhans, M.S.; Hagman, D.K.; Kuzma, J.N.; Schmidt, K.A.; Kratz, M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. Compr. Physiol. 2018, 9, 1–58.
23- Woo, C.Y.; Jang, J.E.; Lee, S.E.; Koh, E.H.; Lee, K.U. Mitochondrial dysfunction in adipocytes as a primary cause of adipose tissue inflammation. Diabetes Metab. J. 2019, 43, 247–256. [CrossRef]
24- Muhammad Sohail Khan , Muhammad Ikram , Tae Ju Park, and Myeong Ok Kim. Pathology, Risk Factors, and Oxidative Damage Related to Type 2 Diabetes-Mediated Alzheimer's Disease and the Rescuing Effects of the Potent Antioxidant Anthocyanin. Hindawi. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.Volume 2021, Article ID 4051207, 14 pages. https://doi.org/10.1155/2021/4051207.
25-Christensen, A.A.; Gannon, M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. Curr. Diabetes Rep. 2019, 19, 81.
26-Yamamoto, W.R.; Bone, R.N.; Sohn, P.; Syed, F.; Reissaus, C.A.; Mosley, A.L.; Wijeratne, A.B.; True, J.D.;Tong, X.; Kono, T.; et al. Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murinepancreatic beta cell. J. Biol. Chem. 2019, 294, 168–181.
27- Estefania Burgos-Morón, Zaida Abad-Jiménez, Aranzazu Martínez de Marañón, Francesca Iannantuoni, Irene Escribano-López, Sandra López-Domènech, Christian Salom 1, Ana Jover 1, Vicente Mora, Ildefonso Roldan, Eva Solá, Milagros Rocha and Víctor M. Víctor. Relationship between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues.
28-Esser, N.; Legrand-Poels, S.; Piette, J.; Scheen, A.J.; Paquot, N. Inflammation as a link between obesity,metabolic syndrome and type 2 diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract. 2014, 105, 141–150.
29-American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 37(SI):S5, 2014.
30- American Diabetes Association:Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S53–S72.
31- American Diabetes Association:Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. Care 2021;44(Suppl. 1):S111–S124.
32-A D Colosia, R Palencia, and S Khan. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review, Diabetes MetabSyndrObes. 2013; 6: 327 – 338.
33-Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet. 2010;

26;375:2215-2222.
34-Melmed, Shlomo; Polonsky, Kenneth S.; Larsen, P. Reed; Kronenberg, Henry M. (eds.). Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371–1435.
35-Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol. 2011;8:228–36.
36-Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis .Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H et al. Lancet Global Health 2013;1:e339-e349.
37-2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. United States Renal Data System. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014:188–210.
38-Risk Factors for Cardiovascular Disease (CVD) - Heart UK. 2015, Apr 9. Available at: https://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/huk_fs_mfsI_riskfactorsforchd_v2.pdf .
39- Shah AR, Gardner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. Clin Diabetes Endocrinol. 2017;3:9.
40- Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. Ann N Y Acad Sci. 2014. 90-1311:174.
41-Ana L. Matos , Diogo F. Bruno , António F. Ambrósio and Paulo F. Santos. The Benefits of Flavonoids in Diabetic Retinopathy. Nutrients 2020, 12, 3169; doi:10.3390/nu12103169.
42-Imran Qureshi, Jun Ma, and Qaisar Abbas. Recent Development on Detection Methods for the Diagnosis of Diabetic Retinopathy. Symmetry 2019, 11, 749; doi:10.3390/sym11060749.
43-Lee R, Wong T Y, and C Sabanayagam. Epidemiology of diabetic retinopathy, -.diabetic macular edema and related vision loss, Eye Vis (Lond).2015, 2: 17
44-Daniel Shu Wei Ting MMed(Ophth) PhD, Gemmy Chui Ming Cheung FRCOphth and Tien Yin Wong PhD FRANZCO .Diabetic retinopathy: global prevalence, majorrisk factors, screening practices and public health challenges: a review.Clinical and Experimental Ophthalmology 2016; 44: 260–277.
45- Judith Lechner, Olivia E. O'Leary, Alan W. Stitt. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Research 139 (2017) 7–14.

46-Bismark Nluki Mohammed, Dr. Seth Amanquah, Dr. Amissah Arthur. LEVELS OF ANTI-INSULIN ANTIBODIES IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY ATTENDING NATIONAL DIABETES RESEARCH AND MANAGEMENT CENTRE IN ACCRA. STUDENT ID: 10598352.
47-Stitt, A. W., Curtis, T. M., Chen, M., Medina, R. J., McKay, G. J., Jenkins, A., ... Lois, N. (2016). The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Progress in Retinal and Eye Research, 51, 156–186.
48-F. Semeraro, A. Cancarini, R. dell'Omo, S. Rezzola, M. R. Romano, and C. Costagliola. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. Hindawi Publishing Corporation. Journal of Diabetes Research. Volume 2015, Article ID 582060, 16 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2015/582060.
49-Yohei Tomita, Deokho Lee, Kazuo Tsubota, Kazuno Negishi and Toshihide Kurihara. Updates on the Current Treatments for Diabetic Retinopathy and Possibility of Future Oral Therapy. J. Clin. Med. 2021, 10, 4666.
50- S. TAURONE, M. RALLI, M. NEBBIOSO, A. GRECO, M. ARTICO, G. ATTANASIO, M. GHARBIYA, A.M. PLATEROTI, L. ZAMAI, A. MICERA. The role of inflammation in diabetic retinopathy: a review. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020; 24: 10319-10329.

51-Filippov S, Pinko sky SL , Lister RJ, Pawloski C, Hanselman JC, Cramer CT, CD, Spahr MA , Newto n RS . ETC-1002 regulates Srivastava RA , Hurley TR, Bradshaw immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. J Lipid Res 2013; 54: 2095-2108.
52-Rich ardson SJ, Willco x A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. Diabetologia 2009; 52: 1686-1688.
53-Ehses JA, Perren A, Eppler E, Ribaux P, Pospisilik JA, Maor-Cahn R, Gueripel X, Ellingsgaard H, Sch neider MK, Biollaz G, Fontana A, Reineck e M, Homo- Delarch e F, Donath MY . Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. Diabetes 2007; 56: 2356-2370.
54-R. Dell'Omo, F. Semeraro, G. Bamonte, F. Cifariello, M. R. Romano, and C. Costagliola, "Vitreous mediators in retinal hypoxic diseases," Mediators of Inflammation, vol. 2013, Article ID935301, 16 pages, 2013.
55- Y. Mitamura, C. Harada, and T. Harada, "Role of cytokines and trophic factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy," Current Diabetes Reviews, vol. 1, no. 1, pp. 73–81, 2005.
56- Malgorzata Mrugacz, Anna Bryl 1 and Katarzyna Zorena. Retinal Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Neuroretinal Degeneration in Diabetic Patients. J. Clin. Med. 2021, 10, 458J. Clin. Med. 2021, 10, 458.
57-Stela Vujosevic and Rafael Sim´. Local and Systemic Inflammatory Biomarkers of Diabetic Retinopathy: An Integrative Approach. IOVS j Special Issue j Vol. 58 j No. 6 j BIO69.
58- Rübsam, A.; Parikh, S.; Fort, P.E. Role of inflammation in diabetic retinopathy. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 942. [CrossRef]
59- Seyed Ahmad Rasoulinejad, Abolfazl Akbari, Khadijeh Nasiri. Interaction of miR-146a-5p with oxidative stress and inflammation in complications of type 2 diabetes mellitus in male rats: Anti-oxidant and anti- inflammatory protection strategies in type 2 diabetic retinopathy. MiR-146a-5p and diabetic retinopathy. 2021.
60-Zorena, K.; Raczy´ nska, D.; Raczy´ nska, K. Immunological risk factors for the development and progression of diabetic retinopathy. In Diabetic Retinopathy; IntechOpen: Rijeka, Croatia, 2012; pp. 137–162.
61- Zhang W, Liu H, Al-Shabrawey M, Caldwell RW , Caldwell RB. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. J Cardiovasc Dis Res 2011; 2: 96-103.
62-Romeo G, Liu WH, Asnagh i V, Kern TS, Lorenzi M. Activation of nuclear factor-kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. Diabetes 2002; 51: 2241-2248.
63- Joussen, A.M.; Doehmen, S.; Le, M.L.; Koizumi, K.; Radetzky, S.; Krohne, T.U.; Poulaki, V.; Semkova, I.; Kociok, N. TNF-_ mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. Mol. Vis. 2009, 15, 1418–1428. [PubMed]
64- Kowluru, R.A.; Odenbach, S. Role of interleukin-1_ in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Br. J. Ophthalmol. 2004, 88, 1343–1347. [CrossRef]
65- Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other 2013; 34: 19-48.
66- Enrique Antonio Alfonso-Muñoz, Raquel Burggraaf-Sánchez de las Matas, Jorge Mataix Boronat , Julio César Molina Martín and Carmen Desco. Role of Oral Antioxidant Supplementation in the Current Management of Diabetic Retinopathy. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4020. https://doi.org/10.3390/ijms22084020.

67-Valle, A., Giamporcaro, G. M., Scavini, M., Stabilini, A., Grogan, P., Bianconi, E., ... Battaglia, M. (2013). Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. Diabetes, 62(6), 2072–2077.
68-Donath MY , Sho elson SE . Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol 2011; 11: 98-107.
69-Xie K, Xu B, Zhang Y, Chen M, Ji Y, Wang J, Huang Z, Zho u K, Xia Y, Tang W. A multi-method evaluation of the effects of Inflammatory cytokines (IL-1beta, IFN-gamma, TNF-alpha) on pancreatic beta- cells. J Cell Physiol 2018; 233: 9375-9382.
70-Amjad Ali Khan, Arshad Husain Rahmani and Yousef Homood Aldebasi. Diabetic Retinopathy: Recent Updates on Different Biomarkers and Some Therapeutic Agents. Current Diabetes Reviews, 2017, Vol. 13, No. 0.
71-Qingzheng Kang,Chunxue Yang.Oxidative stress and diabetic retinopathy:Molecular mechanisms,pathogenetic role and therapeutic implications. 2020. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799.
72- Yue Ruan, Subao Jiang, Aytan Musayeva and Adrian Gericke. Oxidative Stress and Vascular Dysfunction in the Retina: Therapeutic Strategies. Antioxidants 2020, 9, 761; doi:10.3390/antiox9080761.
73-Barakat Y:Free radicals, peroxides and protection mechanisms. In Barakat Y ;Abo Samra R; Hamadeh F etal.(eds.):Medical Biochemistry(part 1).1st ed.ACATAB Damascus 2014.pp:446-451.
74-Fatmah A Matough. Siti B Budin, Zariyantey A Hamid, Nasar Alwahaibi, and Jamaludin Mohamed. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012 Feb; 12(1): 5–18.
75-Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438. Epub 2014 May 8.
76- Carrera-Julia, S.; Moreno, M.L. Antioxidant alternatives in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A comprehensive review. Front. Physiol. 2020, 11, 63. [CrossRef] [PubMed]
77-Li, R.; Jia, Z. Defining ros in biology and medicine. React. Oxyg. Species (Apex) 2016, 1, 9–21. [CrossRef]
78-Valko, M.; Izakovic, M. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol. Cell. Biochem. 2004, 266, 37–56. [CrossRef]
79- Mong-Heng Wang George Hsiao and Mohamed Al-Shabrawey. Eicosanoids and Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy. Antioxidants 2020, 9, 520; doi:10.3390/antiox9060520.
80-Kholoud Bokhary, Feda Aljaser, Manal Abudawood, Hajera Tabassum, Afnan Bakhsh, Shatha Alhammad, Rawan Aleyadhi, Faisal Almajed, Roua Alsubki. Role of Oxidative Stress and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes. Ophthalmic Res 2021;64:613–621 Bokhary et al. DOI: 10.1159/000514722.
81- Ermelindo C. Leal,1,2,3 Ayyakkannu Manivannan,4 Ken-Ichi Hosoya,5 Tetsuya Terasaki,6 Jose´ Cunha-Vaz,1 Anto´nio Francisco Ambro´sio,1,2 and John V. Forrester3. Inducible Nitric Oxide Synthase Isoform Is a Key Mediator of Leukostasis and Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinopathy. IOVS, November 2007, Vol. 48, No. 11.
82- Renu A. Kowluru, Manish Mishra. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. R.A. Kowluru, M. Mishra / Biochimica et Biophysica Acta 1852 (2015) 2474–2483.
83-Renu A. Kowluru, Anjan Kowluru, Manish Mishra, Binit Kumar. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. Author manuscript; available in PMC 2019 August 15.

84-Radka Opatrilova, Peter Kubatka, Martin Caprnda, Dietrich B€usselberg,5 Pavol Vesely, Sandeep Saxena, Surabhi Ruia, Ioana Mozos, Luis Rodrigo, Peter Kruzliak1 and Katia Goncalves dos Santos. Nitric oxide in the pathophysiology of retinopathy: evidences from preclinical and clinical researches. Acta Ophthalmol. 2018: 96: 222–231.
85- Olvera-Montaño Cecilia, Castellanos-González José Alberto, Navarro-Partida José, Cardona-Muñoz Ernesto Germán , López-Contreras Ana Karen, Roman-Pintos Luis Miguel , Robles-Rivera Ricardo Raúl, and Rodríguez-Carrizalez Adolfo Daniel. Oxidative Stress as the Main Target in Diabetic Retinopathy Pathophysiology. Hindawi. Journal of Diabetes Research Volume 2019, Article ID 8562408, 21 pages https://doi.org/10.1155/2019/8562408.
86-Meza, C.A.; La Favor, J.D.; Kim, D.H.; Hickner, R.C. Endothelial dysfunction: Is there a hyperglycemia-induced imbalance of nox and nos? Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3775. [CrossRef]
87- Endemann, D.H.; Schi_rin, E.L. Endothelial dysfunction. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 1983–1992. [CrossRef] [PubMed]
88-Munzel, T.; Camici, G.G. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: Part 2 of a 3-part series. J. Am. Coll. Cardiol. 2017, 70, 212–229. [CrossRef]
89-Sies, H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015, 4, 180–183. [CrossRef]
90- Renu A. Kowluru and Pooi-See Chan. Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy. Hindawi Publishing Corporation. Experimental Diabetes Research. Volume 2007, Article ID 43603, 12 pages. doi:10.1155/2007/43603.
91-Josy Augustine1, Evan P. Troendle, Peter Barabas, Corey A. McAleese, Thomas Friedel, Alan W. Stitt 1 and Tim M. Curtis. The Role of Lipoxidation in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. February 2021 | Volume 11 | Article 621938. Frontiers in Endocrinology | www.frontiersin.org.
92-Antonio Ayala,Mario F.Muñoz, and Sandro Argüelles. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Volume 2014, Article ID 360438, 31 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438.
93- Q. Chen, L. Tang, G. Xin, S. Li, L. Ma, Y. Xu, M. Zhuang, Q. Xiong, Z. Wei, Z. Xing, H. Niu, W. Huang, Oxidative stress mediated by lipid metabolism contributes to high glucose-induced senescence in retinal pigment epithelium, Free Radic. Biol. Med. 130 (2019) 48–58.
94- M.A. Bradley, S. Xiong-Fister, W.R. Markesbery, M.A. Lovell, Elevated 4-hydroxyhexenal in Alzheimer's disease (AD) progression, Neurobiol. Aging 33 (2012) 1034–1044.
95-C. Pena-Bautista, M. Vento, M. Baquero, C. Chafer-Pericas, Lipid peroxidation in neurodegeneration, Clin. Chim. Acta 497 (2019) 178–188.
96-L. Liu, K. Zhang, H. Sandoval, S. Yamamoto, M. Jaiswal, E. Sanz, Z. Li, J. Hui, B. H. Graham, A. Quintana, H.J. Bellen, Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration, Cell 160 (2015) 177–190.
97-Jeremy Y Yu and Timothy J Lyons. Modified Lipoproteins in Diabetic Retinopathy: A Local Action in the Retina. J Clin Exp Ophthalmol. Author manuscript; available in PMC 2014 July 24. NIH Public Access Author Manuscript J Clin Exp Ophthalmol. Author manuscript; available in PMC 2014 July 24. J Clin Exp Ophthalmol. Author manuscript; available in PMC 2014 July 24. J Clin Exp Ophthalmol. ; 4(6): . doi:10.4172/2155-9570.1000314.
98- Mingyuan Wu, Ying Chen, Kenneth Wilson, Alin Chirindel, Michael A. Ihnat, Yongxin Yu, Michael E. Boulton, Luke I. Szweda, Jian-Xing Ma, and

Timothy J. Lyons. Intraretinal Leakage and Oxidation of LDL in Diabetic Retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science, June 2008, Vol. 49, No. 6 Copyright © Association for Research in Vision and Ophthalmology.
99- Bobeck S. Modjtahedi, Namrata Bose2, Thanos D. Papakostas, Lawrence Morse, Demetrios G. Vavvas1, and Amar U. Kishan. Lipids and Diabetic Retinopathy. Seminars in Ophthalmology, 2016; 31(1–2): 10–18. ! Taylor & Francis. ISSN: 0882-0538 print / 1744-5205 online. DOI: 10.3109/08820538.2015.1114869.
100- Y. Du, A. Veenstra, K. Palczewski, T.S. Kern, Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 110 (2013) 16586–16591.
101- J. Dan Dunn, L.A. Alvarez, X. Zhang, T. Soldati, Reactive oxygen species and mitochondria: a nexus of cellular homeostasis, Redox Biol 6 (2015) 472–485.
102-James Kang Hao Goh, BSc, Carol Y. Cheung, PhD Shaun Sebastian Sim, MBBS, Pok Chien Tan, MBChB‹ Gavin Siew Wei Tan, MBBS, and Tien Yin Wong, MD, PhD. Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening. Journal of Diabetes Science and Technology. 2016, Vol. 10(2) 282–294. © 2016 Diabetes Technology Society. Reprints and permissions: sagepub.com/journalsPermissions.nav. DOI: 10.1177/1932296816629491 dst.sagepub.com
103- WeiWang and Amy C. Y. Lo. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 1816; doi:10.3390/ijms19061816.
104-Mark MacKellar and David J. Vigerust. .. Role of Haptoglobin in Health and Disease: A Focus on Diabetes. 2016 Jul; 34(3): 148–157.
105-Galicia, Georgina & Ceuppens .Haptoglobin Function and Regulation in Autoimmune Diseases. Jan (2011). 10.5772/22483.
106-Wejman, J.C., Hovsepian, D., Wall, J.S., Hainfeld, J.F., & Greer, J. (1984). Structure of haptoglobin and the haptoglobin-hemoglobin complex by electron microscopy. (1984). J.Mol.Biol. 174:319-341.
107-Carter, K. and Worwood, M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases. Int.J.Lab Hematol. (2007). 29:92-110.
108-Bradley F. Bale1 Amy L. Doneen1 and David J. Vigerust. Precision Healthcare of Type 2 Diabetic Patients Through Implementation of Haptoglobin Genotyping. Frontiers in Cardiovascular Medicine | www.frontiersin.org. HYPOTHESIS AND THEORY published: 16 October 2018. doi: 10.3389/fcvm.2018.00141.
109- Leticia Elizondo-Montemayor, Adrian M. Gonzalez-Gil, Oscar Tamez-Rivera, Carla Toledo- Salinas, Mariana Peschard-Franco, Nora A. Rodríguez-Gutiérrez, Christian Silva-Platas, and Gerardo Garcia-Rivas (2019): Association between Irisin, hs-CRP, and Metabolic Status in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. Mediators of Inflammation; Vol.2019. Open access article available at: https://doi.org/10.1155/2019/6737318.
110-Baumann, H., Prowse, K.R., Marinkovic, S., Won, K.A., & Jahreis, G.P.. Stimulation of hepatic acute phase response by cytokines and glucocorticoids. Ann.N.Y.Acad.Sci.(1989). 557:280-95, discussion.
111-Wang, Y., Kinzie, E., Berger, F.G., Lim, S.K., & Baumann, H. Haptoglobin, an inflammation-inducible plasma protein. (2001). Redox.Rep. 6:379-385557:280-95, discussion.
112- Thomas Garton1 & Richard F. Keep & Ya Hua & Guohua Xi. CD163, a Hemoglobin /Haptoglobin Scavenger Receptor, in Microglia/Macrophages Versus Neurons. Transl. Stroke Res. (2017) 8:612–616
113-Buehler, P.W., Abraham, B., Vallelian, F., Linnemayr, C., Pereira, C.P., Cipollo, J.F., Jia, Y., Mikolajczyk, M., Boretti, F.S., Schoedon, G., Alayash, A.I., & Schaer, D.J.

Haptoglobin preserves the CD163 hemoglobin scavenger pathway by shielding hemoglobin from peroxidative modification. (2009). Blood. 113:2578-2586.
114-Lim, S.K., Ferraro, B., Moore, K., & Halliwell, B. Role of haptoglobin in free hemoglobin metabolism. (2001). Redox.Rep. 6:219-227.
115- Barakat Y:Free radicals, peroxides and protection mechanisms. In Barakat Y ;Abo Samra R; Hamadeh F etal.(eds.):Medical Biochemistry(part 1).1st ed.ACATAB Damascus 2014.pp:446-451.
116-Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438. Epub 2014 May 8.
117-Alayash, A.I. Haptoglobin: Old protein with new functions. (2011). Clinica Chimica Acta. 412:493-498.
118-Vânia Peretti de Albuquerque Wobeto, Tânia Regina Zaccariotto and Maria de Fátima Sonati. Polymorphism of human haptoglobin and its clinical importance. (2008). Genetics and Molecular Biology, 31, 3, 602-620.
119-Chiabrando, Deborah & Vinchi, Francesca & Fiorito, Veronica & Mercurio, Sonia & Tolosano, Emanuela. Heme in pathophysiology: A matter of scavenging, metabolism and trafficking across cell membranes. Frontiers in pharmacology. (2014). 5. 61. 10.3389/fphar.2014.00061.
120-Tseng, C.F., Lin, C.C., Huang, H.Y., Liu, H.C., & Mao, S.J. Antioxidant role of human haptoglobin. (2004). Proteomics. 4:2221-2228.
121-Rabea Asleh, Alexandros Briasoulis, Elliot M Berinstein, Joshua B Wiener, Mohan Palla, Sudhir S Kushwaha, Andrew P Levy. Meta-analysis of the association of the haptoglobin genotype with cardiovascular outcomes and the pharmacogenomicinteractions with vitamin E supplementation. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018:11 71–82 .
122-Mi-KyungOh,Hyo-JungPark,Joo-HyunLe.Hyun-MiBae,In-SookKim. Single chain precursor prohaptoglobin promotes angiogenesis by upregulating expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor2. Volume 589, Issue 9, 13 April 2015, Pages 1009-1017.
123- Eaton, J.W., Brandt, P., Mahoney, J.R., & Lee, J.T., Jr. Haptoglobin: a natural bacteriostat. (1982). Science. 215:691-693.
124-Delanghe, J., Langlois, M., Ouyang, J., Claeys, G., De, Buyzere M., & Wuyts, B. Effect of haptoglobin phenotypes on growth of Streptococcus pyogenes. (1998). Clin.Chem.Lab Med. 36:691-696.
125-Saeed, S.A., Ahmad, N., & Ahmed, S. Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to hemoglobin binding. (2007). Biochem.Biophys.Res.Commun. 353:915-920.
126-Kalsheker, N.A., Bradwell, A.R., & Burnett, D. The inhibition of cathepsin B by plasma haptoglobin biochemistry (enzymes, metabolism). (1981). Experientia. 37:447-448.
127-Oh, S.K., Pavlotsky, N., & Tauber, A.I. Specific binding of haptoglobin to human neutrophils and its functional consequences. (1990). J Leukoc. Biol. 47:142-148.
128-Theilgaard-Monch, K., Jacobsen, L.C., Nielsen, M.J., Rasmussen, T., Udby, L., Gharib, M., Arkwright, P.D., Gombart, A.F., Calafat, J., Moestrup, S.K., Porse, B.T., & Borregaard, N. Haptoglobin is synthesized during granulocyte differentiation, stored in specific granules, and released by neutrophils in response to activation. (2006). Blood. 108:353-361.
129-Tripathi, P. Nitric oxide and immune response. (2007). Indian J Biochem.Biophys. 44:310-319.
130-Delanghe, J., Langlois, M., Ouyang, J., Claeys, G., De, Buyzere M., & Wuyts, B. Effect of haptoglobin phenotypes on growth of Streptococcus pyogenes. (1998). Clin.Chem.Lab

Med. 36:691-696.
131-Abdullah, M., Schultz, H., Kahler, D., Branscheid, D., Dalhoff, K., Zabel, P., Vollmer, E., & Goldmann, T. Expression of the acute phase protein haptoglobin in human lung cancer and tumor-free lung tissues. (2009). Pathology research and practice. 205:639-647.
132-Kumar, D.M., Thota, B., Shinde, S.V., Prasanna, K.V., Hegde, A.S., Arivazhagan, A., Chandramouli, B.A., Santosh, V., & Somasundaram, K. Proteomic identification of haptoglobin alpha2 as a glioblastoma serum biomarker: implications in cancer cell migration and tumor growth. (2010). J. Proteome. Res. 9:5557-5567.
133-Cylwik, B., Chrostek, L., Gindzienska-Sieskiewicz, E., Sierakowski, S., & Szmitkowski, M. Relationship between serum acute-phase proteins and high disease activity in patients with rheumatoid arthritis. (2010). Adv.Med.Sci. 55:80-85.
134-Maresca, B., Cigliano, L., Corsaro, M.M., Pieretti, G., Natale, M., Bucci, E.M., Dal, P.F., Balato, N., Nino, M., Ayala, F., & Abrescia, P. (2010). Quantitative determination of haptoglobin glycoform variants in psoriasis. (2010). Biol. Chem. 391:1429-1439.
135-Azra Burekovic, Amela Dizdarevic–Bostandzic. Amina Godinja. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients–predictor of Acute Infection. Med Arh. 2014 Jun; 68(3): 163-166.
136-Shah BR, Hux JE.Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. Diabetes Care. 2003 Feb;26(2):510-3.
137-Courtni E. Allen, Michael P. Schmitt. Utilization of Host Iron Sources by Corynebacterium diphtheriae: Multiple Hemoglobin-Binding Proteins Are Essential for the Use of Iron from the Hemoglobin-Haptoglobin Complex. J Bacteriol 2015;197:553–562.
138-Tiedemann MT, Pinter TB, Stillman MJ. Insight into blocking heme transfer by exploiting molecular interactions in the core Isd heme transporters IsdA-NEAT, IsdC-NEAT, and IsdE of Staphylococcus aureus. Metallomics 2012;4:751–760.
139-Adams N, Johnson MD, Storm DW, Maves RC. Acute focal bacterial nephritis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an immunocompetent adult. Infection 2014;42:433–436.
140-Messad N, Prajsnar TK, Lina G, et al. Existence of a colonizing Staphylococcus aureus strain isolated in diabetic foot ulcers. Diabetes 2015 ;64:2991–2995.
141-Johnson EE, Wessling-Resnick M. Iron metabolism and the innate immune response to infection. Microbes Infect 2012;14:207–216.
142-Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. Neurobiol Dis 2015;84:22–38.
143-Sena CM, Pereira AM, Carvalho C, et al. Type 2 diabetes aggravates Alzheimer's disease-associated vascular alterations of the aorta in mice. J Alzheimers Dis 2015;45:127–138.
144-Rosales-Corral S, Tan DX, Manchester L, Reiter RJ. Diabetes and Alzheimer's disease: two overlapping pathologies with the same background: oxidative stress. Oxid Med Cell Longev 2015;2015:985845.
145-Costa-Mallen P, Checkoway H, Zabeti A, et al. The functional polymorphism of the hemoglobin-binding protein haptoglobin influences susceptibility to idiopathic Parkinson's disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147B:216–222.
146-Arguelles S, Venero JL, Garcia- Rodriguez S, et al. Use of haptoglobin and transthyretin as potential biomarkers for the preclinical diagnosis of Parkinson's disease. Neurochem Int 2010;57:227–234.
147-Spagnuolo MS, Maresca B, La Marca V, Carrizzo A, Veronesi C, Cupidi C, Piccoli T, Maletta RG, Bruni AC, Abrescia P, Cigliano L. Haptoglobin interacts with apolipoprotein E and beta-amyloid and influences their crosstalk. ACS Chem Neurosci 2014;5:837–847.
148-Chapelle JP, Albert A, Smeets JP, Heusghem C, Kulbertus HE. Effect of the haptoglobin

phenotype on the size of a myocardial infarct. N Engl J Med 1982;307:457– 463.
149-Goldenstein H, Levy NS, Levy AP. Haptoglobin genotype and its role in determining heme-iron mediated vascular disease. Pharmacol Res 2012;66:1–6.
150-Ijas P, Saksi J, Soinne L, et al. Haptoglobin 2 allele associates with unstable carotid plaque and major cardiovascular events. Atherosclerosis 2013;230:228–234.
151-Ruzevick J, Jackson C, Pradilla G, Garzon-Muvdi T, Tamargo RJ. Aneurysm formation in proinflammatory, transgenic haptoglobin 2-2 mice. Neurosurgery 2013;72:70–76.
152-Lioupis C, Barbatis C, Drougou A, et al. Association of haptoglobin genotype and common cardiovascular risk factors with the amount of iron in atherosclerotic carotid plaques. Atherosclerosis 2011;216:131–138.
153-Abhishikta Ghosh Roy, Pranabesh Sarkar and Arup Ratan Bandyopadhyay. Haptoglobin Polymorphism and Diabetic Nephropathy: A Study among the Bengalee Hindus of West Bengal. 2015. 2321-3086. Available online at: http://www.wjpsonline.org/.
154-Brosius FC, Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy.2013. Kidney International, 83:996-998.
155-Wei Wang and Amy C. Y. Lo. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. 2018 Jun; 19(6): 1816.
156-Joanna M. Tarr, Kirti Kaul, Mohit Chopra, Eva M. Kohner, and Rakesh Chibber*.Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. 2013: 343560.
157- Dr. Satinder Kaur α , Parminder Singh, RK Grewal, Navjot kaur & Aman Agarwal. Serum Haptoglobin, Ceruloplasmin and CRP Levels: Markers of Diabetic Retinopathy. Global Journal of Medical Research. Volume 12 Issue 6 Version 1.0 Year 2012. Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal. Publisher: Global Journals Inc. (USA) Online ISSN: 2249-4618 Print ISSN:0975-5888.

158-Michael L.Bishop, Edward .F, Larry.S. Clinical Chemistry, Principles, Techniques, and Correlations. Eight Edition. 2018.

159- Lott, J. A., & Turner, K. (1975). Evaluation of Trinder's glucose oxidase method for measuring glucose in serum and urine. Clinical chemistry, 21(12), 1754-1760.

160- El Farazdag, A. H., & Abd El Karim, A. A. (2019). The Analytical Performances of Four HbA1c Measurement Techniques among Diabetes Mellitus Patients attending Fedhail Hospital (Khartoum). *African Journal of Medical Sciences*, *4*(1).
161- Bhattacharjee, R. (2021). Laboratory Assessment of Lipoproteins: Principles and Pitfalls. Manual of Lipidology, 127.
162- Artiss, J. D., & Zak, B. (1997). Measurement of cholesterol concentration. Handbook of lipoprotein testing, 2, 189-205.
163- Sonoda, T., Takumi, T., Miyata, M., Kanda, D., Kosedo, I., Yoshino, S., & Ohishi, M. (2018). Validity of a novel method for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels in cardiovascular disease patients treated with statins. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 44396.
164- Warnick, G. R., Nguyen, T., & Albers, A. (1985). Comparison of improved precipitation methods for quantification of high-density lipoprotein cholesterol. Clinical chemistry, 31(2), 217-222.
165- Bermúdez V, Torres W, Salazar J, Martínez MS, Rojas E, Olivar LC, et al. Non-HDL cholesterol is better than LDL-c at predicting atherosclerotic cardiovascular disease risk factors clustering, even in subjects with near-to-normal triglycerides: A report from a Venezuelan population. F1000Research. 2019;7(504):504 .
166- Vasiliades, J. (1976). Reaction of alkaline sodium picrate with creatinine: I. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex. Clinical chemistry,

22(10), 1664-1671.
167- Leary, N., Pembroke, A., & Duggan, P. (1992). Measuring albumin and calcium in serum in a
dual test with the Hitachi 704. Clinical chemistry, *38*(7), 1342-1345.
168- Cölfen, H., Völkel, A., Eda, S., Kobold, U., Kaufmann, J., Puhlmann, A., . . . Wachernig, H. (2002). Mechanism of nanoparticle-enhanced turbidimetric assays applying nanoparticles of different size and immunoreactivity. Langmuir, 18(20), 7623-7628.
169- Spinreact Haptoglobin assay.2019. Avaliable at: http://www.spinreact.com.
170- M.Rema.V.Mohan, C.Snehalatha. Acute Phase Serum Proteins in Diabetic Retinopathy. India J Ophthalmol 44..83-85,1996.
171- Abdelmarouf Mohieldein, Mohammad Alzohairy, Marghoob Hasan & Amjad A. Khan. Inflammatory Markers and Haptoglobin Polymorphism in Saudi with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. Global Journal of Health Science; Vol. 5, No. 1; 2013.
172-P.Dandona,Ahmad Aljada, Arindam Bandyopadhyay. Inflammation: The Link between Insulin Resistance, Obesity and Diabetes. TRENDS in Immunology Vol.25 No.1 2004.
173-Bao-Nian WAN, Shi-Gao Zhou, Miao, Xiao Zhang,Guang Ji. Progress on Haptoglobin and Metabolic Disease. World J Diabetes 2021 March 15, 12(3) : 206-2014.
174-Peng, D., Wang, J., Zhang, R., Tang, S., Jiang, F., Chen, M., . . . Wang, S. (2015). C-reactive protein genetic variant is associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. BMC endocrine disorders, 15(1), 1-7.
175-ul Qamar, M., Gill, M., Qureshi, H. J., Aslam, M. S., Fazal, A., & Masud, S. (2021). Association of serum c-reactive protein (CRP), cystatin C and homocysteine with diabetic retinopathy in patients of type 2 diabetes mellitus.
176-Qiu, F., Ma, X., Shin, Y.-H., Chen, J., Chen, Q., Zhou, K., . . . Song, Q. (2020). Pathogenic role of human C-reactive protein in diabetic retinopathy. Clinical Science, 134(13), 1613-1629.

Abstract

Background: DM contributes to the progression of DR as a result of multiple risk factors, including oxidative stress. Despite attempts to control risk factors to prevent this disease, it still causes blindness. Therefore, it was important to look for other risk factors that may predispose to its development. Among these factors is the possible role of alterations in serum HP levels as an antioxidant by inhibiting the formation of free radicals caused by oxidative stress.

Aim: To investigate the *Hp* levels changes in type 2 diabetes, and to investigate the relationship of these changes to *DR* and their inflammatory and metabolic risk factors in a Syrianssample.

Materials and Methods:An observational study of the case-control type includes 90 participants who were distributed into three groups (18 individuals within the control group, 36 individuals within the diabetic group without an *DR*, and 36 individuals within the diabetic group with an *DR*). the samples were collected in the Ophtholmology department at Al-Mouwasat University Hospital in Damascus between 15 \ 07 \ 2020 and 30 \ 12 \ 2020. The *Hp* levels of the three groups were evaluated in the laboratory medicine department of the same hospital.

Results: The serum *Hp* mean in diabetic group without an *DR* (21.68±36.65) and with an *DR* (23.88±49.49) was significantly higher in control group (10.16±17.29). *Hp* mean in diabetic group with an *DR* was significantly higher in diabetic group without an *DR*.There was significant correlation between *Hp* and *CRP* in both diabetic groups (without and with *DR*).

Conclusion: the study revealed association between increased serum *Hp* levels in diabetic patients and *DR* development. Thus, it can be considered as risk factor for *DR* development in *T2DM*.

Keywords: Diabetes mellitus, Diabetic Retinopathy, Haptoglobin.

Syrian Arab Republic

Damascus University

College of Medicine

Laboratory Medicine Department

A Study of Serum Haptoglobin Levels in a Syrian Sample of Type 2 Diabetics with & without Diabetic Retinopathy

A scientific research project to obtain a master´s degree in laboratory medicine

preparation

Dr.Farah Badee Aroud

Postgraduate- laboratory medicine

Supervised by

A.Prof.Dr. Youssef Barakat

Prof.Dr.Yusra Hedda

In the laboratory medicine department headed by

Prof.Dr. Tahani Ali

Damascus **2022\1443**