

ميكانيكية الأكسدة ومضادات الأكسدة
لبعض الأمراض الشائعة

الفصل الثاني

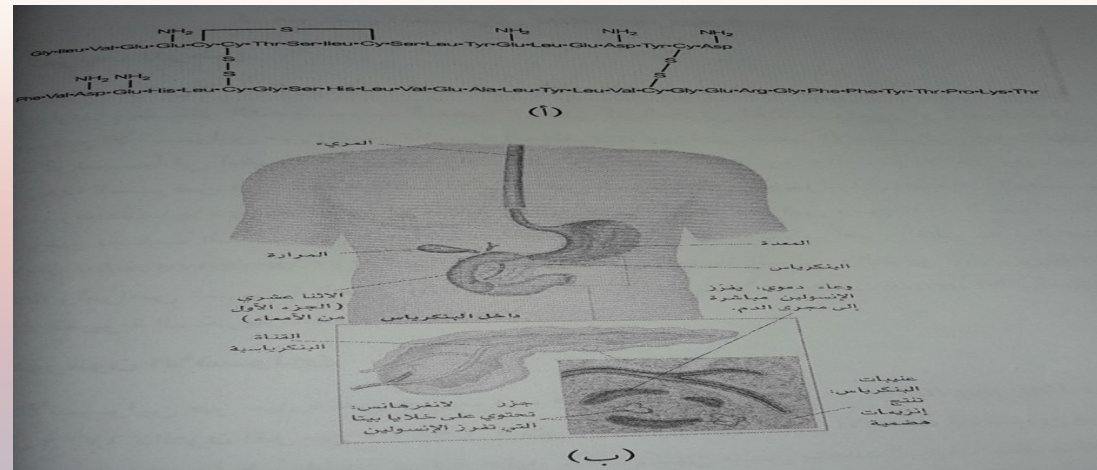
*مرض السكري Diabetes mellitus

يعرف مرض السكري (داء السكر) بأنه حالة مزمنة ناتجة عن عوامل وراثية وبيئية تتسم بارتفاع سكر الدم بسبب النقص المطلق أو الجزئي للأنسولين،

أو وجود خلل معين يمنع الأنسولين من إظهار تأثيره المطلوب، ويؤثر نقص الأنسولين إذا ما كان مطلقاً أو نسبياً في أيض الكربوهيدرات والبروتينات والدهون والماء والألكتروليتات، ويأتي هذا المرض في مقدمة قائمة الأمراض المزمنة التي تعمل على إضعاف الجسم ووهنه وهادة ما يؤدي بعد فترة الإصابة به إلى مضاعفات المرض ومن تلك المضاعفات هي مرض تصلب الشرايين Atherosclerosis والإصابة بالأمراض القلبية والوعائية cardiovascular disease والتهابات المزمدة في الجهاز البولي والعجز الكلوي Renal failure وأمراض شبكية العين Retinopathy والتهاب الأعصاب Neuritis وأخيراً قد تحدث الغيبوبة السكرية Diabetic coma

*هورمون الأنسولين

الأنسولين هو عبارة عن هورمون وهو أيضاً ببتيد متعدد Polypeptidies ذو وزن جزيئي ٦٧٠٠ دالتون اقل من ١٠٠٠٠ دالتون (ولكن في بعض الأحيان قد يسمى بروتين) ويتألف من ٥١ حامض أميني مرتبة على سلسلتين من متعدد الببتيد. سلسلة الأولى تحوي ٢١ حامض أميني والسلسلة الثانية تحوي على ٣٠ وحامض أميني إذا يفرز هورمون الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياس من جزر لانكر هانس استجابة إلى تراكيز عالية من الكلوكوز في الدم او وجود تراكيز عالية من الأحماض الأمينية او نتيجة افراز هورمون الكلوكان وتقدر كمية الهورمون التي يفرزها الانسان البالغ حوالي 2مج) في اليوم وتعادل ٤٥ وحدة من الأنسولين.



الشكل (٢-١) ((أ) جزيئة الانسولين في الإنسان، (ب): البنكرياس ومكوناتها

وتقاس الأنسولين بالوحدة Unit والوحدة تعني الكمية اللازمة من الأنسولين التي تنخفض مقداراً معيناً من الكلوكوز الدم، اما كم تخفضه تلك الوحدة؟ لا احد يعلم تماماً بل افتراضياً لأن ذلك يختلف من شخص لأخر، اما تركيز الأنسولين الذي يوضع في عبوات العلاج فهو عادة في امريكا الشمالية ١٠٠ وحدة لكل مليلتر يختلف التركيز في بعض الأقطار فضلاً عن ذلك فأن مفعول الأنسولين يبدأ بعد (٣٠-٤٠) دقيقة من زرقها تحت الجلد، لقد تم استخلاص الأنسولين من البقر والخنازير في بادئ الأمر وكان ضعيفة المفعول اذ كانت غير نقية جعلها تسبب حساسية للمريض ورغم تنقيتها لم تفي بالغرض المطلوب وذلك لاختلاف تركيبها ولو قليل عن تركيب أنسولين الإنسان وفي عام ١٩٧٨ استطاع الباحثون استعمال البكتريا من نوع E. coli لإنتاج أنسولين يشبه أنسولين الانسان، تم هذا بتغيير جينات البكتريا (بالهندسة الجينية) ولا تسبب الحساسية التي تسببها الهورمون المستخدم من الحيوان وأطلق على هذا النوع من الأنسولين هيومولين Humulin او نوفولين Novolin بالاعتماد على الشركة المنتجة.

يعمل الأنسولين على زيادة عملية نقل السكريات الاحادية من D-كلوكوز و Dكالكروز و Lاربينوز و Dمانوز عبر خلايا الأنسجة العضلية الهيكلية والعضلية القلبية وخلايا الكبد والأنسجة الدهنية، ولكن الأنسجة التي تسمح بعبور كلوكوز من دون الحاجة لهورمون الأنسولين عليها هي: أنسجة الدماغ والأغشية المخاطية للأمعاء وعدسات العين وشبكية العين وخلايا الأعصاب وانسجة

الكلية وكرات الدم الحمر والأوعية الدموية، حيث يتحول الكلوكوز في الأنسجة أعلاه الى كلوكوز ٦-فوسفات بعد دخوله الخلية، وبهذه الطريقة ينخفض معدل سكر كلوكوز الدم الى مستوى الطبيعي ما بين ٧٠-١٢٠ ملغم لكل ١٠٠ مليلتر فضلاً عن ما تقدم فأن الأنسولين يؤدي الوظائف الحياتية الآتية

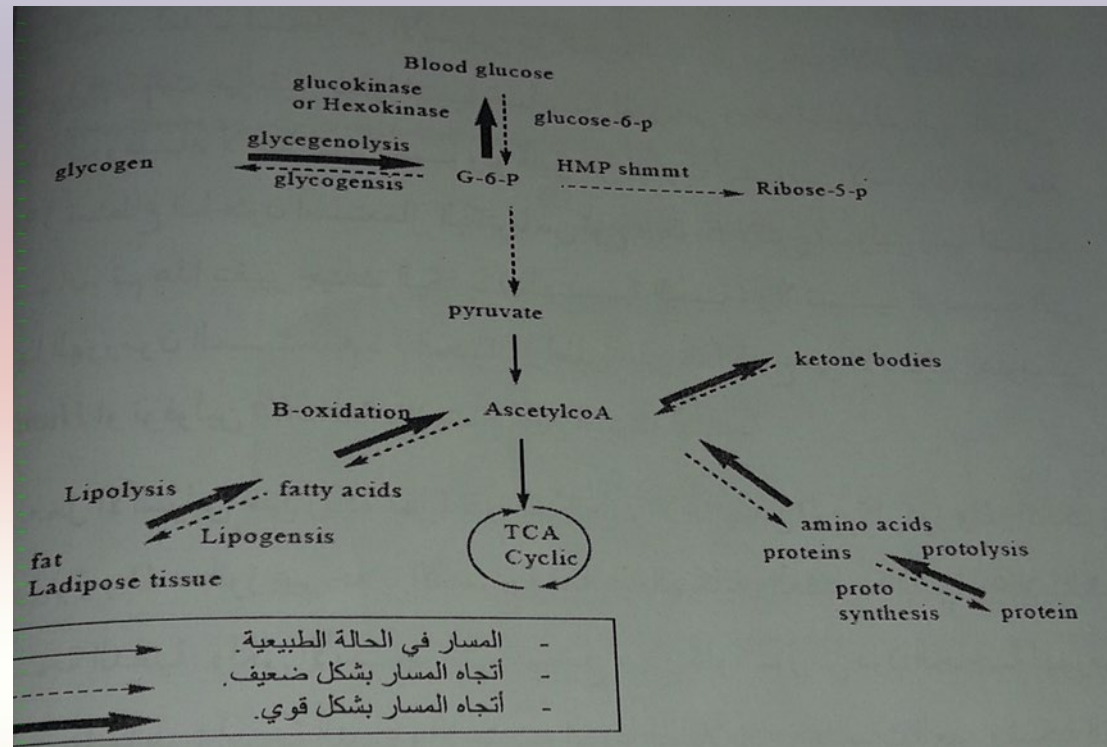
١-زيادة امتصاص و تخزين الكلوكوز في الجسم على شكل كلايكوجين.

٢-بناء كل من الأحماض النووية من نوع ديوكسي رايبوز DNA والأحماض النووية الرايبوزية RNA.

٣-بناء البروتينات والدهون وتخزينها داخل الجسم.

٤-يثبط الأنسولين من عمليات بناء الكلوكوز وتحلل الدهون وتحلل البروتينات ويثبط أيضاً من عملية تكون أجسام كيتون.

٥-يعمل على استقبال الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية من خلايا الأنسجة.



الشكل (٢-٢) دور هورمون الأنسولين في المسارات الايضية في الحالة الطبيعية والحالة المرضية.

*اعراض المرض

ان اعراض المرض بشكل عام هي كثرة العطش والتبول وتوضيح أعراض المرض في كل نوع من انواع مرض السكري يمكن استخدام التصنيف الذي وضع من قبل الجمعية الامريكية للسكري والذي تضمن ذلك التصنيف الآتي:

1- (Type1) او داء السكر المعتمد على الأنسولين IDDM Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

يشكل هذا النوع من داء السكر حوالي ١٠٪ من المجموع الكلي للمصابين بهذا المرض، ويعتمد هذا النوع في علاجة على الأنسولين لأن السبب في حدوثه يكمن في ان افراز الأنسولين شبه معدوم او معدوم كلياً وذلك نتيجة لتحطم خلايا بيتا في غدة البنكرياس لأسباب مناعية او نتيجة التهابات فايروسية او لإصابة جزيرات لانكرهانس بمواد كيميائية سامة للخلايا، تنشأ معظم هذه الحالات قبل سن الثلاثين ولكن هذا لا يمنع من ظهورها بعد هذا السن وتظهر أعراض المرض نتيجة لفقدان الأنسولين الذي ينعكس سلباً على تمثيل الكلوكوز فيحصل فقدان سريع في الوزن مصحوب بزيادة الاحساس بالجوع وبينت الدراسات الوراثية ارتباط هذا النوع من داء السكر بالعوامل الوراثية.

2- (Type2) او داء السكر غير المعتمد على الأنسولين NIDDM Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

يكون هذا النوع أكثر شيوعاً من النوع الأول ويشكل ٩٠٪ من المجموع الكلي للمصابين بداء السكر وعادة ما يصيب الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ثلاثين سنة وأن أحد أسباب الإصابة بهذا النوع من داء السكر هو قلة افراز الأنسولين او عدم حساسية أنسجة الهدف (كالكبد والعضلات والأنسجة الدهنية) لتأثيراته،

ويعتقد ان السبب في ذلك يعود الى اختزال عدد المستقبلات الحساسة للأنسولين والموجودة على سطوح هذه الخلايا، ويعد عامل السمنة Obesity واحداً من العوامل الثانوية التي تزيد من احتمالية الإصابة بالمرض، إذ أن وضع برنامج غذائي منظم (نظام الحماية الغذائية) وممارسة التمارين الرياضية للسيطرة على مستوى سكر الدم يسهل حتماً من تقليل حالات فرط ضغط الدم الذي يمكن ان يحدث في هذا المرض ويحد من تراكم الدهون التي تسبب زيادة في الوزن،

فضلاً عن ان العوامل النفسية تعد احدى المخفرات على زيادة مستويات سكر الدم وذلك عن طريق إفراز عدد من الهورمونات مثل هورمون الكلوكاكون وهورمونات الكاتيكلول أمينات وهورمون النمو المضاد جميعها للأنسولين.

3- (سكر الحمل) Gestational diabetes

يحدث هذا النوع من داء السكر أثناء فترة الحمل وقد يختفي أولاً يختفي بعد الولادة وتكون النساء ممكن لديهن تحمل ضعيف للكلوكوز معرضات على النحو كبير وخطر للإصابة بداء السكر مستقبلاً مقارنةً باللواتي يمكن تحملاً طبيعياً للكلوكوز عند الحمل، ويزداد الكلوكوز في بلازما الدم أثناء فترة الحمل الطبيعية وذلك نتيجة زيادة مستوى هورمون البروجستيرون الذي يؤدي الى تحفيز هورمون النمو المضاد للأنسولين والذي يؤدي بدوره إلى ارتفاع مستوى سكر الدم، وتكون الإصابة بسكر الحمل بشكل أكبر بين النساء كبيرات السن والأكثر بدانة فضلاً عن ذوات الحمل المتكرر.

4- داء السكر دوائي المنشأ Iatrogenic diabetes

ينتج هذا النوع من داء السكر عن المعالجة الطبية بعدد من الأدوية مثل الستيرويدات القشرية Corticosteroids و الثيازايدات Thiazides وهورمونات الدرقية Thyroid hormone وأدوية بيتا أدرينالين الفعل.

5- داء السكر الناتج عن خلل وراثي

ينتج هذا النوع من داء السكر عن خلل في وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية ومن ثم خلل في وظيفة الأنسولين.

*مقاومة الأنسولين Insulin resistance

تحدث لمرضى السكري حالة تعرف بمقاومة الأنسولين التي تعني بعدم استجابة الجسم للأنسولين في الحالات الاعتيادية وهذا يعني ان الأنسولين الموجود أصلاً في الدورة الدموية يكون غير قادر على القيام بتأثيراته المعتادة في أنسجة الجسم المختلفة ولكن هذا لا يشكل أية مشكلة عند مرضى داء السكر من النوع الأول المعتمد على الأنسولين IDDM لأن هؤلاء الأفراد لا ينتج الأنسولين في أجسامهم بل يأخذونه من مصدر خارجي بالحقن في حين وجد ان معظم مرضى داء السكر من النوع الثاني غير المعتمد على الأنسولين NIDDM الذين يشكلون ٩٠٪ من مرضى داء السكر يعانون من مقاومة الأنسولين ولديهم نقص بالكروم،

وعند حدوث مقاومة الأنسولين تزداد مخاطر الأمراض القلبية والوعائية Cardiovascular disease بسبب ارتفاع مستوى الأنسولين
Hyperinsulinemia المرتبط بفرط ضغط الدم Hypertensions وارتفاع مستويات دهون الدم Hyperlipidemia

ان اسباب مقاومة الأنسولين عدة منها:

1-جزينة الأنسولين شاذة (غير فعالة)

٢-انفصال غير تام او طبيعي للبرو أنسولين (الأنسولين غير الفعال) وتحوله الى الأنسولين بشكله الفعال للأستخدام.

٣-وجود مضادات للأنسولين في الدم التي قد تكون هذه المضادات هورمونية على سبيل المثال، زيادة تركيز هورمون النمو وهورمون كلوكاكون او هورمونات كاتيكل امين، او قد تكون غير هورمونية كوجود بعض الاجسام المضادة التي تنتج داخل الجسم وتعمل ضد مستقبلات الأنسولين.

٤- وجود خلل في المستقبلات الهورمونية Receptor للأنسولين.

٥-وجد ان البدانة تسبب مقاومة الأنسولين نتيجة زيادة السكر مع قلة مستقبلات دخولها الى الخلية لتقويضها (هدمها) لذا فأن تخفيض الوزن عاملا مهما جداً لتقليل ولزيادة الحساسية للأنسولين.

*المسارات غير الطبيعية لمرض السكري

ان المسارات غير الطبيعية في مرضى داء السكر يمكن اجمالها كالاتي:

١-زيادة في سكر الدم **Hyperglycemia** اذ ان سكر الكلوكوز ليس فقط يزداد في الدم وانما في البول أيضاً والذي يدعى في هذه الحالة كلوكوز يوريا ويعزى السبب الى نشاط إنزيم

كلوكوز ٦-فوسفاتيز بشكل كبير نتيجة عدم قدرة الكلية على اعادة امتصاصه بسبب وصوله الى فوق عتبة الكلية (عند ارتفاع مستوى الكلوكوز الى اكثر من ١٦٠ ملغم/١٠٠ مل).

٢-انخفاض مستوى كلايوجين الكبد والعضلات ولكن انخفاض من كلايوجين الكبد يكون أكثر بسبب نشاط تحلل كلايوجين في مسار

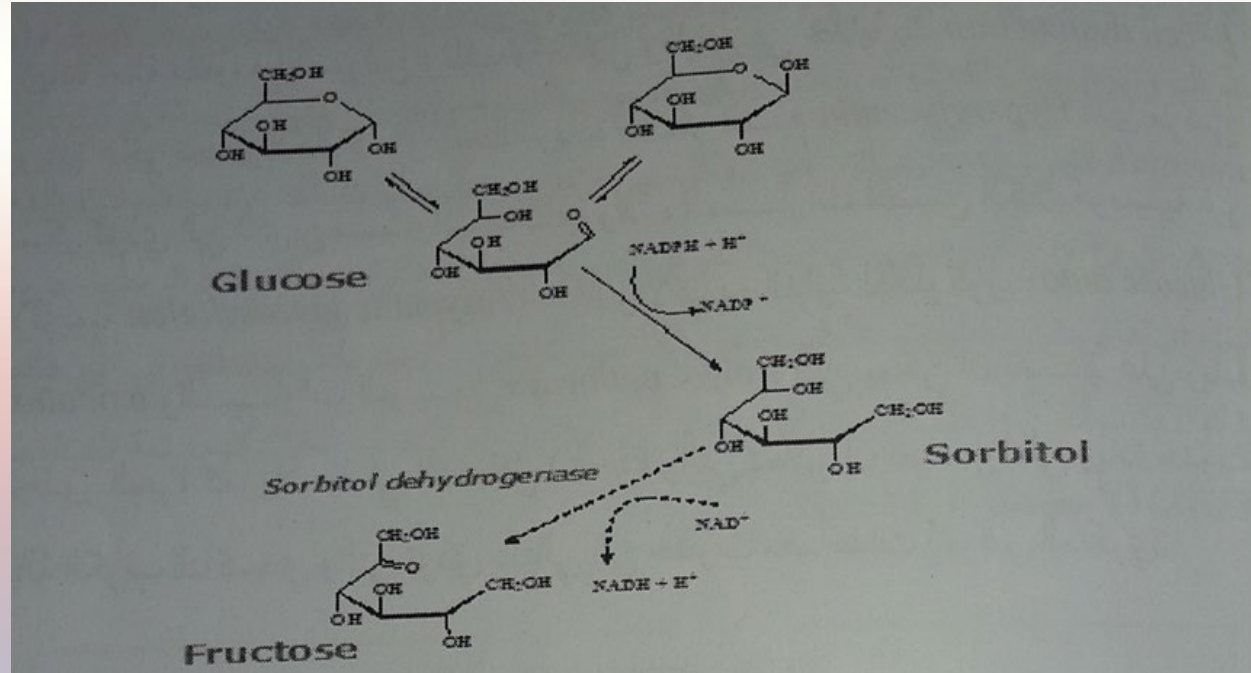
كلايوجينولسز **Glycogenolysis pathway.**

٣-زيادة في تحليل بروتين **protolysis** الأنسجة حتى ان نسبته تزداد في البول اذ تزداد نسبة البروتين والأحماض الأمينية في البول.

٤-زيادة واضحة في اجسام كيتون **ketone bodies** في الدم، اذ اجسام كيتون تتضمن اسيتون وبيتا-هيدروكسي بيوتيريت **hydroxy**

butarate واسيتواسيتيت **Acetoacetate** وسبب هذه الزيادة تحلل الأحماض الدهنية وايضا وتحويلها الى اجسام كيتون وقد تسبب زيادتها حالة الإغماء.

- ٥- ان عملية زيادة كميات كبيرة من كلوكوز وأجسام كيتون في الدم يتولد عنها فقدان في الماء والأملاح Dehydration وعطش شديد والمصابين بمرض السكر يطرحون عادة كميات كبيرة من البول (polyuria نتيجة شرب الماء بكميات غير طبيعية).
- ٦- عجز في إنزيم كلوكوكاينيز لدى مرضى السكري والذي يعمل على تحويل الكلوكوز الى كلوكوز ٦-فوسفات في العضلات الهيكلية والقلبية والأنسجة الدهنية.
- ٧-زيادة تحول الأحماض الأمينية الى كلوكوز عن طريق مسار الكلوكوجينيزز Gluconeogenesis pathway الذي يعد مسار بناء الكلوكوز من مواد غور كاربوهدراتية.
- ٨- ان تراكم سكر كلوكوز في الدم يؤدي الى تحول قسم منه الى كحول سوربيتول sorbitol بواسطة إنزيم الدولزريدكتيز Aldose reductase كما يلاحظ في المخطط ادناه.



الشكل (٢-٣) تحول الكلوكوز الى السوربيتول الذي يتحول لاحقاً الى الفركتوز.

إذا تحول الكلوكوز الى السوربيتول بمساعدة المرافق الإنزيمي NADPH ومن ثم يمكن ان يتحول السوربيتول الى فركتوز بفعل إنزيم السوربيتول ديهيدروجينيز ولكن هذا التحول يكون ضعيف جداً لدى الإنسان وبالتالي يؤدي الى تجمع السوربيتول اذ انه يشكل مادة خطيرة عن زيادة تركيزه اكثر من الحد الطبيعي ومن مضار السوربيتول الاتي:

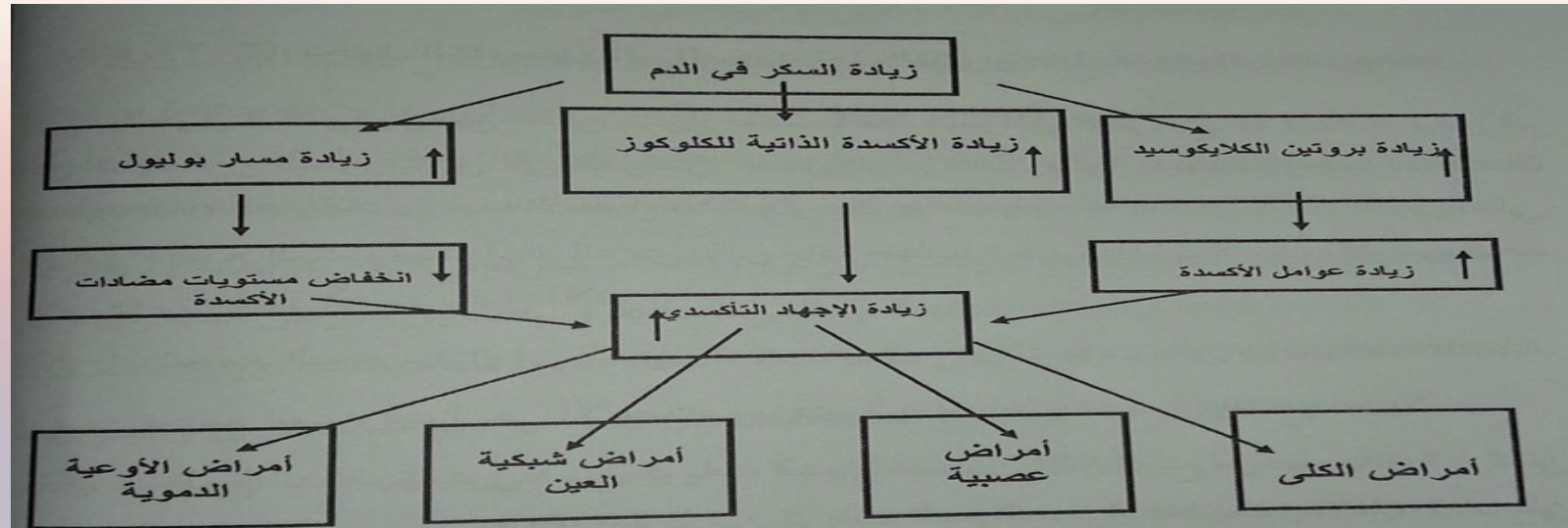
١- ان تجمع السوربيتول في العين وترسبه فيها يمكن ان يؤدي الى بياضها Cataract.

٢- تجمع السوربيتول في الأعصاب يؤدي الى أمراض عصبية Neuropathy.

٣- تجمع السوربيتول في كريات الدم RBC يزيح مركب ٢،٣-ثنائي فوسفو كليسيريت DPG-3,2 من كريات الدم الحمراء (اذ يعمل DPG-3,2 علي تحديد استيعاب الـ O2 في الهيموكلوبين (Hb) مؤديا الى انخفاض استيعاب O2 من قبل الهيموكلوبين).

*الأكسدة ومرض السكري

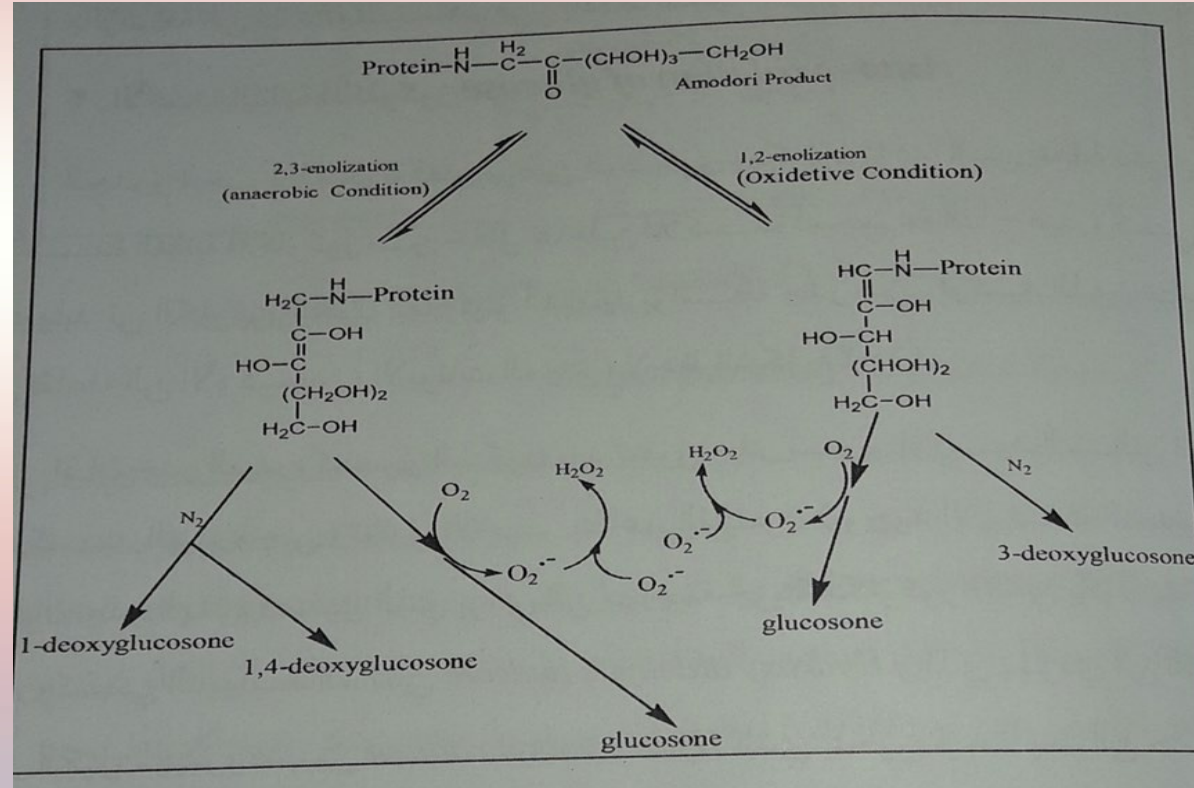
ان الجذور الحرة تعمل على تحفيز عمليات التحطيم الخلوي التي تعمل على تطور وزيادة حالة مقاومة الأنسولين وتلف واختلال وظيفي في خلايا بيتا وزيادة عجز تحمل الكلوكوز، فحالة زيادة سكر الدم Hyperglycemia لدى مرضى السكر تؤدي الى تكوين مسارات مختلفة وهذه المسارات تتضمن الكلايكوسيدية غير الأنزيمية Non-enzymatic glycosylation والأكسدة الذاتية للكلوكوز Glucose auto oxidation والمسارات البولوليول polyol pathways التي يمكن ان تعمل على زيادة الجذور الحرة والتي يمكن ان تعمل على زيادة حدوث حالة الكرب التأكسدي فالتالي تؤدي الى حدوث مضاعفات لمرض السكري.



الشكل (٢-٤): العلاقة التي تربط بين ارتفاع السكر في الدم والكرب التأكسدي ومضاعفات السكري.

١-كلايكوسيد البروتين Glycation of protein

ان بيروكسيد الهيدروجين يمكن ان يعمل على تكوين كلايكوسيد البروتين اذ في البدء يبدي الكلوكوز بالاضافة النيوكليوفيلية Nucleophilic addition بتفاعله مع البروتين ليكون قاعدة شيف، الذي يكون بالنهاية نواتج كلايكوسيدية من كيتومين المركب الكيميائي غير العكسي والذي يمكن ان يتفكك عندما كلوكوز الدم يرجع الى وضعه الطبيعي، ان هذه المركبات يمكن ان تعاد ترتيبها او تزال منها جزيئة الماء او تعاني من عمليات الانقسام غير العكسية لتنتج مركبات ذات لون قهوائي غير ذائبه وتكون بشكل مترابطة ومعقدة التي يطلق عليها النواتج النهائية الكلايكوسيدية المتقدمة ((AGEs) كما في الشكل التالي:



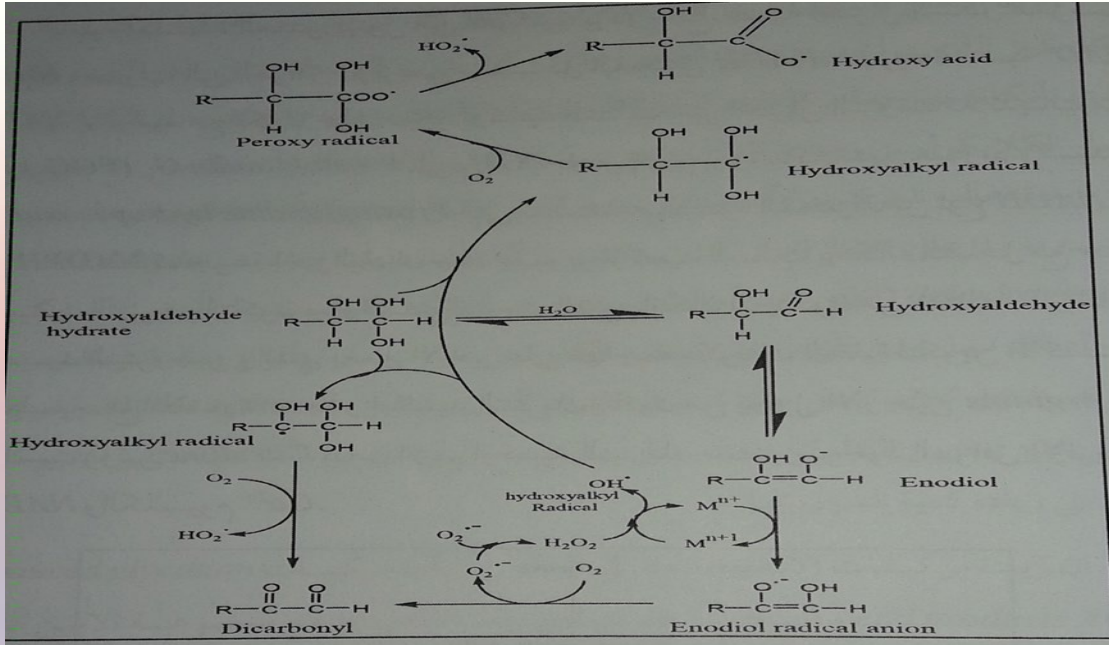
الشكل (٢-٥) تحطم نواتج امادور وتكوين بيروكسيد الهيدروجين.

ان تحطم نواتج أمادور Amadori product وتكون مركب الأكسدة من بيروكسيد الهيدروجين تتكون عبر كلا من مسار ١،٢ و ٢،٣- الأينولينية enolization التي تحدث تحت ظروف هوائية وغير هوائية وعملية أكسدة الأينولين السالب والتي تتكون في النهاية مركبات كلوكوسون وديوكسي كلوكوسون.

تقود عملية تجمع مركبات AGEs التي تراكمت في الأنسجة على شكل جزيئات كبيرة، اذ يكون AGE-protein ترابطات مع الجزيئات الكبيرة في الأنسجة لتنتج مركبات غير طبيعية اخرى في الخلية. بالإضافة الى ان AGEs تساهم في زيادة تناضحية الأوعية الدموية.

٢- الأكسدة الذاتية للكلوكوز Auto-oxidation of glucose

الجذور الحرة المتكونه لدى مرضى السكري يمكن ان تؤدي الى عملية تكوين الأكسدة الذاتية للكلوكوز من خلال تفاعلين للأكسدة لمجموعة الفا- هيدروكسي الدهايدفي الكلوكوز ليكون الفا-كيتوالديهيد بواسطة جذر سوبر اوكسيد الذي يحتاج في تفاعله الى الأوكسجين والايونات المعدنية، ان جذر الهيدروكسيل المتكون بعد تحول جذر سوبر اوكسيد السالب الى بيروكسيد الهيدروجين وتحول الاخير بتفاعل الفنتون (بوجود الايونات المعدنية) ليتكون جذر جذر الهيدروكسيل الذي يؤدي الى مهاجمة جزيئة الكلوكوز(الذي يكون بشكل هيدروكسي الدهايد المائي والذي يؤدي الى تكون جذر الكيل الهيدروكسيل الذي يتحول فيما بعد الى حامض الهيدروكسي.

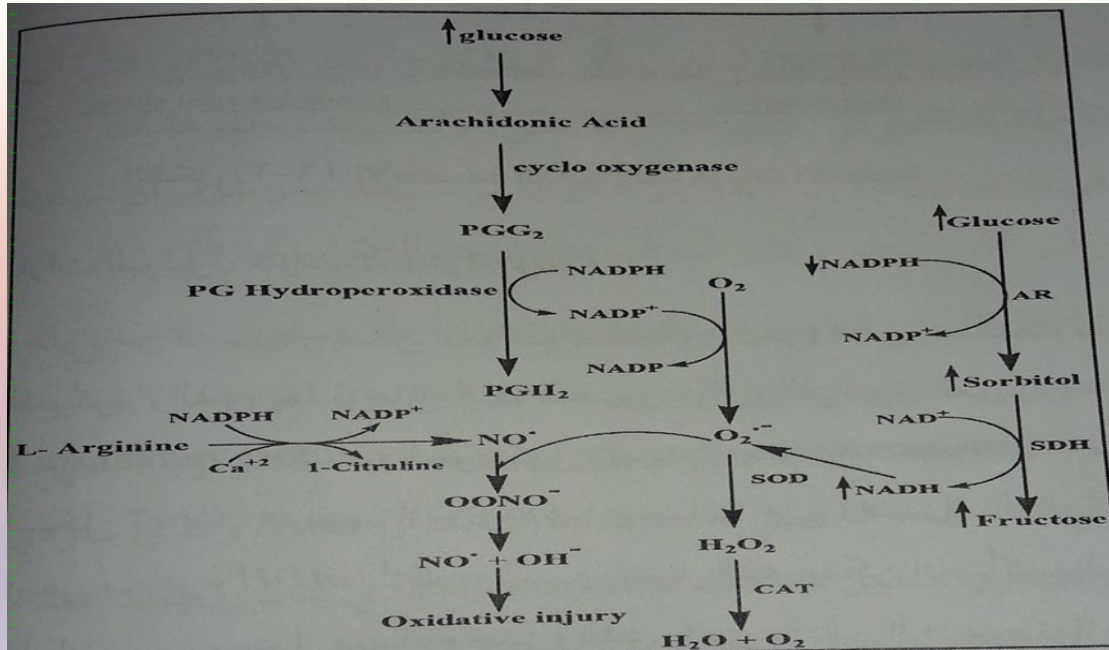


الشكل (٦-٢) الأكسدة الذاتية للسكريات الاحادية.

3-مسارات البوليول polyol pathways

ان هذا النوع من المسار يمكن ان يكون الجذور الحرة الذي يحدث نتيجة زيادة مستويات الكلوكوز والذي يعمل على زيادة السوربيتول والفركتوز بفعل إنزيمات الدوز ردكتيز Aldose reductase والسوربيتول ديهيدروجينيز ((Sorbitol dehydrogenase SDH)، ان إنزيم الدوز ردكتيز يساعد على اختزال الكلوكوز بوجود المرافق الإنزيمي من نوع NADH لتكون السوربيتول الذي يمكن ان يتأكسد ليتحول الى الفركتوز بفعل إنزيم سور بيتول ديهيدروجينيز والذي بالتالي الى عدم توازن بين نسبة NADH/NAD⁺. عملية أكسدة السوربيتول الى الفركتوز يزدوج مع عملية أختزال الشكل المؤكسد NAD وتحويلها الى المرافق الإنزيمي بالشكل المختزل NADH. ان زيادة النسبة NAD/NADH يرتبط مع تكون جذر سوبر اوكسيد السالب عبر اختزال البروستاغلاندينات من نوع Prostaglandin G2 (PGG2) الى PGH2 بفعل إنزيم بروستاغلاندين هيدربيريوكسيديز التي تستخدم القوة المختزلة من نوع NADH او NADPH كمجموعة أختزالية،

ان جذر سوبر اوكسيد السالب بإمكانه التفاعل مع جذر اوكسيد النيتريك ليتكون بيروكسي نيتريت الذي بإمكان ان يتكون من خلاله جذر ثنائي اوكسيد النيتروجين والذي يعمل الأخير على مهاجمة مكونات الخلية لتكوين الاكسدة التحطيمية، مع الاشارة ان جذر اوكسيد النيتريك يتكون من تحول الارجنين L-Arginine الى الستروولين Citrulline بفعل انزيم اوكسيد النيتريك سنثيز بوجود المرافق الإنزيمي NADPH والكالسيوم Ca



الشكل (٧-٢) مسار البوليول

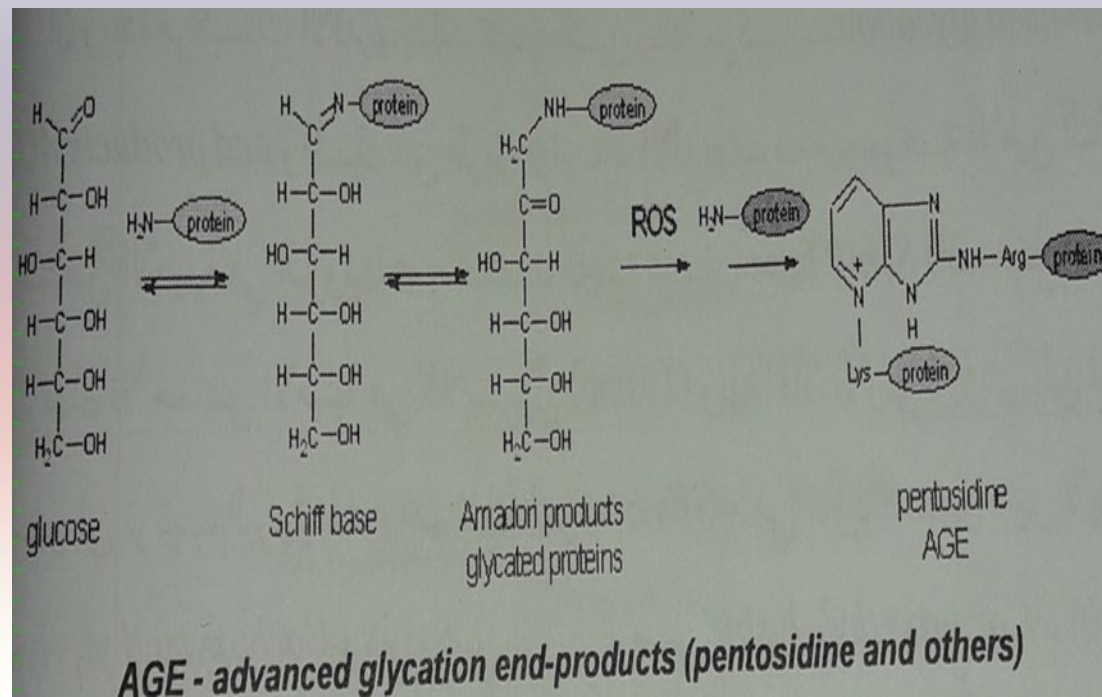
اذ ان ارتفاع مستوى الكلوكونز الدم في مرضى السكر يسبب عملية الأوكسدة الذاتية للكلوكوز الذي يولد بيروكسيد الهيدروجين والمركبات الوسطية مثل جذر الهيدروكسيل الذي بإمكانه مهاجمة مكونات الخلية المختلفة، كذلك يؤدي عدم تقويض الكلوكونز عبر مسار الكلايكونلسز وزيادة تقويضه عبر مسار بوليول Polyol اذ ام المسار الاخير يؤدي الى زيادة فعالية المركب الألديهائيدي مثيل كلايوكسال Methylglyoxal وان هذا المركب نفسه يعمل على تثبيط فعالية إنزيم كليسر ألديهائيدي هيدروجينيز (الذي يعد أحد إنزيمات مسار الكلايكونلسز لتقويض السكريات الاحادية)،

مما يؤدي الى زيادة تقويض الكلوكونز عبر مسار بوليول وبالوقت نفسه يعمل المركب مثيل كلايوكسال على تنشيط الإنزيم ألدوز رديكتيز Aldose reductase وهو إنزيم يعمل على تحويل الكلوكونز عبر مسار بوليول مع زيادة تكوين المركب ميثايل كلايوكسال وبالتالي زيادة كمية السوربيتال. ان زيادة مركبات الألديهائيدات تؤدي الى زيادة مركبات Advanced glycation end products AGEs وذلك عن طريق ارتباط الألديهائيدي مع مجموعة الامين التابعة للأحماض الامينية في البروتينات وحسب قاعدة شيف Schiff base واهم تلك الأحماض الامينية هي اللايسين وبهذا فإن الارتباط يؤدي الى تغيير مباشر في تركيب البروتينات واهم تلك المركبات AGEs هي كاربوكسيل مثيل لايسين Carboxymethyl-lysine وكاربوكسي اثيل-لايسين carboxyethyl-lysine اذ ان هذه المركبات تسبب ارتفاع ضغط الدم وتصلب الشرايين عن طريق الاتي:

١- استنزاف مضادات الأوكسدة الإنزيمية من خلال احداث التحويلات التركيبية والوظيفية على الإنزيمات كلوتاثاينون بيروكسيديز GPx وكلوتاثاينون رديكتيز GRd التي تحوي على مجموعة الثايول في المواقع التحفيزية الفعالة وبالتالي بإمكان مجموعة الألديهائيدي ان تتفاعل معها لتكوين مركبات AGEs.

٢- زيادة فعالية إنزيم NADPH أوكسيديز NADPH لدى مرضى السكري لتكوين مركبات أوكسدة مختلفة بعد انتاج جذر السوبر أوكسيد السالب من الإنزيم وتغير في تركيب الألبومين أيضاً،

من خلال تكوين مركبات محورة من الالبومين المرتبط AGE-modified albumin والتي تؤدي الى فقدان وظيفة الألبومين اذ من المعروف ان الالبومين الطبيعي يعمل في الجسم كمضاد أوكسدة من خلال اقتناصه الأيونات المعدنية التي تزيد من تكوين مركبات الأوكسدة عن طريق تفاعلات عدة وبالتالي تقليل فعله كمضاد للأوكسدة عن طريق تحويل تركيبه وبالمقابل فإن الألبومين يلعب دوراً في حماية الاحماض الدهنية من عملية بيروكسيده الدهن ليس فقط كونه يمسك النحاس الذي يشارك كبدائي للأوكسدة في تفاعلاته المختلفة (تفاعل فنتون او تفاعل هابر-ويس) ولكن أيضاً له تأثيراً مشابهاً لتأثير البليروبين كمضاد أوكسدة اذ لوحظ ان له دور في عملية ازالة مركب الأوكسدة من نوع حامض الهايبوكلوروس.



الشكل (٢-٨): الكلوكوز وتفاعله مع البروتين عن طريق مجموعة الامين ليكون قاعدة شيف الذي يتكون من نواتج أمادور كلايكوسيد البروتينات التي تزيد ROS من تحطمها لتتحول الى نواتج AGE من النتوسايدين. Pentosidine AGE.

وهكذا تنشأ حلقة وصل تربط بين مركبات الأوكسدة المتكونة وبين مركبات AGEs لتشكل مصدرا لتكوين مركبات الأوكسدة ومن ثم مهاجمة مكونات الخلية المختلفة وتحطيمها، فعلى سبيل المثال تحطيم الدهون والبروتينات المطبنة للأوعية مما يؤدي الى تقليل من انتاج جذر أوكسيد النيتريك المسؤول على عملية استرخاء وتوسع الأوعية ونشوء الالتهابات وعدم قدرة الخلايا على تنظيم نسبة الكالسيوم والتكاثر غير الصحيح للخلايا العضلية الملساء الذي يقود بالنتيجة الى نشوء ضغط الدم وتصلب الشرايين.

فضلاً عن توليد مركبات الأوكسدة في مرض السكري بفعل ارتفاع مستوى الكلوكوز بالدم، فإن نقص الأنسولين يؤدي أيضاً الى توليد مركبات الأوكسدة من خلال زيادة فعالية إنزيم الاسيل الدهني مرافق الإنزيم Aديهيدروجيناز Fatty acyl CoA dehydrogenase الذي يعمل على زيادة أكسدة الأحماض الدهنية وتوليد بيروكسيد الهيدروجين الذي يمكن ان يلحق الأذى بالأغشية الخلوية، وكذلك قد ينفذ الى خارج الخلية ليتفاعل مع العناصر الانتقالية كالحديد والنحاس مولدا جذر الهيدروكسيل عن طريق تفاعل فنتون او تفاعل هابر-ويس الذي بإمكانه مهاجمة مكونات الخلية.

اذ لوحظ من دراسات عدة ان هناك انخفاض شديد لمستويات مضادات التأكسد في دم المرضى المصابين بداء السكري وهذا يدل على عدم قدرتهم للتعامل مع الزيادة الكبيرة في انتاج الجذور الحرة وعوامل التأكسد التي تصاحب مرض السكري.

فزيادة السكر في الدم تؤدي الى تلف الشرايين وكذلك تسبب ارتفاع في مادة بروتين كاينيز (Protein kinase C) التي تؤدي الى رفع مادة التأكسد جذر سوبر أوكسيد السالب وتقليل جذر أوكسيد النيتريك وهذا يؤدي الإخلال بالأوعية الدموية للجسم، إن عوامل التأكسد تكون أيضاً مسؤولة عن مضاعفات مرض السكري مسببة على سبيل المثال (تلف الكلى) وتلف شبكية العين وتلف الأوعية الدموية لدى مرضى داء السكري، وكذلك فإن حدوث تقرحات الأقدام في حالات ارتفاع السكري في الدم فإنها تكون مصاحبة لارتفاع عوامل التأكسد أيضاً.

اذ ان دور الإجهاد التأكسدي في حدوث مضاعفات مرض السكري على الأوعية الدموية من خلال الكوليسترول المؤكسد واطى الكثافة Oxidized LDL cholesterol الناتج من عملية الأوكسدة الذي يلعب دوراً هاماً في حدوث أمراض تصلب الشرايين مثل الشرايين التاجية للقلب وشرايين الدماغ وشرايين الساقين اذ ان مركبات الأوكسدة الناتجة تلعب دوراً رئيسياً في إعلال الخلايا المبطنة لتجويف الأوعية الدموية Endothelial dysfunction وتساعد على بدء تكون الخيوط الدهنية Fatty streaks في الطبقة الداخلية لجدار الشرايين وهي نقطة البدء في ميكانيكية تصلب الشرايين.